

CO-DIOVAN[®] таблетки с филмово покритие

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Автор

E. Burow, M. Koenig, G. Stamm

Версия на документа

Окончателна

Дата на одобряване от МРІВ

21 юли 2001 г.



1. **Име на лекарствения продукт**

CO-DIOVAN®

2. **Количествен и качествен състав**

Активни вещества: (S)-N-valeryl-N-{{2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl}methyl}-valine (INN=valsartan) и 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide-1,1-dioxide (=hydrochlorothiazide).

Една таблетка съдържа 80 мг valsartan и 12,5 мг hydrochlorothiazide или 160 мг valsartan и 12,5 мг hydrochlorothiazide

3. **Лекарствена форма**

Co-Diovan 80/12,5 mg: Овални, без делителна черта таблетки с филмово покритие, с диаметър приблизително от 10,2 до 5,4 мм и дебелина 3,7 мм, с тегло приблизително 156 мг. Таблетките са светлооранжеви на цвят, с обозначение HGH от едната страна и CG - от другата.

Co-Diovan 160/12,5 mg: Овални, без делителна черта таблетки с филмово покритие, с диаметър приблизително от 10,2 до 6,2 мм и дебелина 4,4 мм, с тегло приблизително 312 мг. Таблетките са тъмночервени на цвят, с обозначение HHH от едната страна и CG - от другата.

4. **Клинични данни**

4.1. **Терапевтични показания**

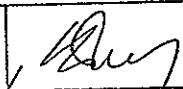
Лечение на хипертония [1,2,3].

Co-Diovan се прилага за лечение на хипертония при пациенти, чието артериално налягане не е контролирано успешно с монотерапия. Фиксираната дозова комбинация трябва да се използва като вторична терапия.

4.2. **Приложение и дозировка**

Препоръчителната доза Co-Diovan е 1 таблетка с филмово покритие дневно (80 мг valsartan и 12,5 мг hydrochlorothiazide или 160 мг valsartan и 12,5 мг hydrochlorothiazide) при пациенти, които изискват по-нататък снижаване на кръвното налягане. Максималният антихипертензивен ефект се наблюдава след 2 до 4 седмици [2,3].

При пациенти с лека до средно изразена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс > 30 мл/мин) не се налага промяна на дозировката.

11-4649 / 11-4650	
08.01.02г.	
616/18.12.01	



Не се налага промяна на дозировката при пациенти с лека до средно изразена чернодробна недостатъчност от небилиарен произход и без холестаза [10](Вж.4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба).

Безопасността и ефикасността на Co-Diovan не е изследвана при деца.

4.3. Противопоказания

Свърхчувствителност към някои от съставките на Diovan.

Бременност (виж 4.6. Бременност и кърмене).

Тежка чернодробна недостатъчност, билиарна цироза и холестаза [5,6].

Анурия, тежка чернодробна недостатъчност (креатининов клирънс <30 мл/мин) [5,6].

Рефрактерна хипокалиемия, хипонатриемия, хиперкалциемия и симптоматична хиперурикемия [7,8].

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Променни в серумните електролити

Трябва да се подхожда внимателно при едновременна употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, солеви заместители, съдържащи калий или други лекарства, които могат да повишат нивото на калия (хепарин и др.). При лечение с тиазидни диуретици има съобщения за хипокалиемия. Препоръчва се често мониториране на серумния калий [8].

Лечението с тиазидни диуретици се свързва с хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза. Тиазидите повишават екскрецията на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия [8,9].

Пациенти с натриево и/или обемно изчерпване

При пациенти с тежко изразено натриево и/или обемно изчерпване, както и при такива, които получават високи дози диуретици, в редки случаи след започване на лечение с Co-Diovan може да настъпи симптоматична хипотония. Преди започване на лечение с Co-Diovan трябва да се коригира натриевото и/или обемно изчерпване [27].

Ако възникне хипотония, пациентът трябва да се постави в хоризонтално положение, и при необходимост, да се направи венозна инфузия с физиологичен серум. Лечението трябва да продължи до стабилизиране на артериалното налягане.

Стеноза на a. renalis

Безопасната употреба на Co-Diovan при пациенти с унилатерална или билатерална стеноза на a. renalis, или стеноза при наличие на един бъбрек не е изследвана .



Бъбречна недостатъчност

При пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс >30 мл/мин) не се налага промяна на дозировката [5,10].

Чернодробна недостатъчност

При пациенти с лека до средно изразена чернодробна недостатъчност без холестаза не се налага промяна на дозировката, но Co-Diovan трябва да се прилага внимателно. Чернодробното заболяване няма да промени значително фармакокинетиката на hydrochlorothiazide [4,5,10].

Системен лупус еритематодес

Опитът показва, че тиазидните диуретици обострят или активират системния лупус еритематодес [11].

Други метаболитни промени

Тиазидните диуретици могат да нарушат глюкозния толеранс [12] и да повишат серумните нива на холестерола, триглицеридите и пикочната киселина [6,13,14].

4.5. Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Антихипертензивният ефект може да се увеличи при едновременна употреба с други антихипертензивни средства.

Трябва да се подхожда внимателно при едновременна употреба с калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици, солеви заместители, съдържащи калий или други лекарства, които могат да повишат нивото на калия (хепарин и др.). Серумното ниво на калия трябва да се мониторира често [8].

При едновременна употреба на АСЕ инхибитори и тиазиди има съобщения за обратимо повишаване на серумната концентрация на литий и токсичност. Няма наблюдения за едновременната употреба на valsartan и литий. Следователно, при едновременна употреба е задължително мониторирането на серумната концентрация на литий.

При монотерапия с valsartan не са установени лекарствени взаимодействия от клинично значение със следните лекарства: симетидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, атенолол, индометацин, хидрохлортиазид, амлодипин, глибенкламид [4].

Евентуални потенциални лекарствени взаимодействия могат да се наблюдават от наличието на тиазидния компонент на Co-Diovan:

Тиазидите потенцират действието на производните на кураре [6,15].

Едновременната употреба на НСПВС (напр. производни на салициловата киселина, индометацин) може да отслаби диуретичната и антихипертензивна активност на тиазидния компонент на Co-



Diovan. Появилата се едновременно с това хиповолемиа може да доведе до остра бъбречна недостатъчност [16,17].

Хипокалиемичният ефект на диуретиците може да се увеличи от калиуретични диуретици, кортикостероиди, АСТН, амфотерацин, карбеноксолон, пеницилин G, производни на салициловата киселина [6].

Като нежелани ефекти могат да се отбележат тиазидно-индуцирана хипокалиемия или хипомагниемия, които благоприятстват появата на дигиталис-индуцирани сърдечни аритмии [18].

Може да се наложи промяна на дозировката на инсулин и перорални противодиабетни средства [6].

Допълнителното приложение на тиазидни диуретици може да увеличи честотата на поява на реакции на свръхчувствителност към алопуринол [19], да повиши риска от странични ефекти, причинявани от амантадин [20], може да засили хипергликемичния ефект на диазоксид, да намали бъбречната екскреция на цитотоксични лекарства (напр. циклофосфамид, метотрексат) и да засили техните миелосупресивни ефекти [21].

Бионаличността на тиазидния тип диуретици може да се увеличи от антихолинергични средства (напр. атропин, биперидин), очевидно поради намаляване на гастроинтестиналния мотилитет и скоростта на изпразване на стомаха [22].

В литературата има съобщения за поява на хемолитична анемия при едновременна употреба на хидрохлортиазид и метилдопа [23].

Абсорбцията на тиазидни диуретици се понижава от холестирамин [17].

Приложението на тиазидни диуретици с витамин D или калциеви соли може да засили увеличаването на серумното ниво на калций [24].

Едновременното лечение с циклоспорин може да засили риска от хиперурикемия и да се появят усложнения от типа на подаграта [14].

4.6. Приложение при бременност и кърмене

[31] Поради механизма на действие на ангиотензин II антагонистите, има риск за плода. Наблюденията показват, че при експозиция на инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим (ACE) in utero, при бременни жени по време на втория и третия триместър, се наблюдава увреждане и смърт на развиващия се плод. Интраутеринната експозиция на тиазидни диуретици е свързана с фетална или неонатална тромбоцитопения, и може да бъде причина за други странични реакции, които се наблюдават при възрастни. Както при всички лекарства, които действат директно върху системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS), Co-Diovan не трябва да се



използва по време на бременност или кърмене. Ако се установи бременност по време на лечението, Co-Diovan трябва да се спре, колкото е възможно по-бързо [29].

Не е известно дали valsartan се екскретира в кърмата. Наблюденията при плъхове в лактацията показват, че valsartan се екскретира в млякото. Хидрохлортиазидът преминава през плацентата и се екскретира в кърмата. Следователно, не се препоръчва употреба при кърмачки.

4.7. Действие върху способността за шофиране и използване на машини

При шофиране или работа с машини приемането на Co-Diovan, както и на останалите антихипертензивни средства, налага внимателна употреба.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Co-Diovan е изследван за безопасност при повече от 1300 пациенти. В общия случай страничните реакции са били леки и преходни.

Следващата таблица на страничните ефекти се базира на две контролирани проучвания, включващи общо 1570 пациенти [25]. От тях 730 са получавали valsartan в комбинация с hydrochlorothiazide. Общата честота на поява на странични ефекти при Co-Diovan е била близка до плацебо. Всички странични ефекти, показващи честота на разпространение от 1% или повече в групата на Co-Diovan са включени в следващата таблица, независимо от случайната им връзка с изследваното лекарство.

	Co-Diovan N=730 %	Плацебо N=730 %
Главоболие	10.8	17.2
Замайване	8.8	6.5
Умора	4.7	1.1
Синузит	3.2	3.2
Фарингит	3.0	1.1
Инфекция на горните дихателни пътища	3.0	2.2
Кашлица	2.9	0.0
Болки в гърба	2.7	3.2
Диария	2.5	0.0
Вирусни инфекции	2.5	1.1
Болки в гръдния кош	2.5	1.1
Гадене	1.9	1.1
Хрема	1.9	0.0
Диспепсия	1.6	1.1
Инфекции на пикочните пътища	1.6	1.1
Болки в корема	1.4	0.0
Честота на болезнено уриниране	1.2	1.1
Болки в ръката	1.2	0.0
Бронхит	1.1	
Диспнея	1.1	
Болки в крака	1.1	
Навяхвания и изкълчвания	1.1	



Зрителни нарушения	1.1	0.0
Артрит	1.0	0.0
Крампи на краката	1.0	3.2
Импотентност	1.0	1.1
Безсъние	1.0	2.2
Обрив	1.0	1.1

Други странични ефекти с честота под 1% са оток, астения, световъртеж. Не е известно дали тези ефекти не са свързани случайно с лечението.

Данните след реализация на продажби показват много редки случаи на ангиоедем, обрив, пруритус и други реакции на свръхчувствителност/алергия, включващи серумна болест и васкулит [31]. Докладвани са също много редки случаи на нарушена бъбречна функция [34].

Лабораторни находки

При 5,8% от пациентите, приемащи Co-Diovan, е наблюдавано повече от 20% понижаване на серумния калий в сравнение с плацебо (3,3%) (виж 4.4. Специални предупреждения и специални мерки при употреба) [25].

Повишение на креатинина се наблюдава при 1,4% от пациентите, приемащи Co-Diovan и при 1,1% при тези, приемащи плацебо в контролирани клинични изследвания.

Valsartan

Допълнителни странични ефекти, съобщавани в клинични проучвания на монотерапия с valsartan, независимо от случайната им връзка с изследваното лекарство:

с честота повече от 1%: артралгия;

с честота под 1%: оток, астения, безсъние, обрив, понижено либидо, световъртеж.

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide е предписван интензивно в продължение на много години, в повечето случаи в по-високи дози от тези, които се съдържат в Co-Diovan. При пациенти, лекувани самостоятелно с тиазидни диуретици, включващи hydrochlorothiazide, са наблюдавани следните странични ефекти:

Електролитни и метаболитни нарушения

(виж 4.4. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

Други

Често срещани

Уртикария и други форми на обрив, загуба на апетит, леко изразено гадене и повръщане, постурална хипотония, която може да се влоши от алкохол, анестетици или седативни средства и импотентност.



Редки

Фотосензибилизация, абдоминален дистрес, запек, диария и стомашно чревен дискомфорт, интрахепатална холестаза или жълтеница, сърдечна аритмия, главоболие, световъртеж или замаяване, нарушения на съня, депресия, парестезии, зрителни нарушения, тромбоцитопения, понякога с пурпура.

Много редки

Некротизиращ васкулит и токсична епидермална некролиза, кожни лупус еритематодес-подобни реакции, реактивация на кожен лупус еритематодес, панкреатит, левкопения, агранулоцитоза, подтискане на костния мозък, хемолитична анемия, реакции на свръхчувствителност, респираторен дистрес, включващ пневмонит и белодробен оток.

4.9. Предозиране

Въпреки че няма наблюдения при предозиране на Co-Diovan, основният признак, който може да се очаква, е изразена хипотония. Ако поглъщането е станало скоро, трябва да се предизвика повръщане. В останалите случаи обичайното лечение включва интравенозно вливане на физиологичен разтвор.

Valsartan не може да се елиминира чрез хемодиализа, защото е свързан много здраво с плазмата, докато очистването на hydrochlorothiazide може да се постигне посредством диализа [26].

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични особености

Фармакотерапевтична група: ангиотензин II антагонисти (valsartan) в комбинация с диуретик (hydrochlorothiazide) (АТС код: С 09 D А03).

Активния хормон на RAAS е ангиотензин II, който се образува от ангиотензин I чрез ACE. Ангиотензин II се свързва със специфични рецептори, намиращи се в клетъчните мембрани на различни тъкани. Той притежава разнообразни физиологични ефекти, включително директно и индиректно участие в регулацията на артериалното налягане. Като мощен вазоконстриктор, ангиотензин II упражнява силно директно пресорно действие. Освен това, той подпомага задръжането на натрий и стимулира секрецията на алдостерон [27,29,30].

Valsartan е перорално активен и специфичен ангиотензин II (Ang II) рецепторен антагонист. Той действа селективно върху AT₁ рецепторния подтип, който отговаря за определени действия на ангиотензин II. Повишеното ниво на ангиотензин II, което следва от рецепторната блокада на AT₁ с Valsartan може би стимулира неблокирания AT₂ рецептор което изглежда уравновесява ефекта на AT₁ рецептора [35]. Valsartan не инхибира никаква част от агонистичната активност в AT₁ рецептора и има много (около 20,000 пъти) по-голям афинитет към AT₁, отколкото към AT₂ рецептора [27,29,30].



Valsartan не инхибира АСЕ, известен също като кининаза II, който превръща Ang I в Ang II и разгражда брадикинина. Не трябва да се очаква потенциране на брадикинин-свързани странични ефекти. В клиничните проучвания, където valsartan се сравнява с АСЕ инхибитор, честотата на поява на суха кашлица е била значително по-малка ($P < 0.05$) при пациенти, лекувани с valsartan, отколкото при тези, лекувани с АСЕ инхибитор (респективно, 2,6% спрямо 7,9%). В клинично проучване на пациенти с анамнеза за суха кашлица по време на терапия с АСЕ инхибитор, 19,5% от изследваните, приемащи valsartan, и 19,0% от тези, получавали тиазиден диуретик, са имали кашлица, в сравнение с 68,5%, лекувани с АСЕ инхибитор ($P < 0.05$). Valsartan не се свързва и не блокира други хормонални рецептори или йонни канали, за които е известно, че участват в сърдечно съдовата регулация [27].

Приложението на valsartan при пациенти с хипертония води до понижаване на артериалното налягане, без това да се отразява на честотата на пулса [25,27].

При повечето пациенти след приложение на единична перорална доза, началото на антихипертензивната активност настъпва след 2 часа, и след 4-6 часа се постига пик в редуцията на артериалното налягане. Антихипертензивното действие продължава над 24 часа. При повторно приложение, максимална редукция на артериалното налягане, независимо от дозировката, се постига обикновено за 2-4 седмици, и се поддържа при продължително лечение. В комбинация с хидрохлортиазид се постига значително изразено допълнително понижаване на артериалното налягане [1,2,3].

Зона на действие на тиазидните диуретици е дисталния отдел на бъбречните извити каналчета. Доказано е, че в реналния кортекс съществува рецептор с голям афинитет с основно място за свързване за действието на тиазидните диуретици и подтискане на транспорта на NaCl в дисталните извити тубули. Тиазидите действат чрез инхибиране на Na^+Cl^- транспорт вероятно чрез конкурентни механизми, променящи мястото на Cl^- в електролитна реабсорбция: - директно, чрез повишаване на екскрецията на натрий и хлориди в приблизително еднакви количества, - индиректно, диуретично действие, намаляващо обема на плазмата, с последващо повишаване на плазмената ренинова активност, повишаване на секрецията на алдостерон, повишаване загубата на калий с урината и намаляване на серумния калий. Връзката ренин-алдостерон се медира от ангиотензин II, така че едновременното приложение на ангиотензин II рецепторен антагонист е насочено към възстановяване на загубата на калий, свързана с тези диуретици [29].

5.2. Фармакокинетични свойства

Valsartan



Абсорбцията на valsartan след перорално приложение е бърза, въпреки че абсорбираното количество варира в широки граници. Средната абсолютна бионаличност за Diovan е 23%. Valsartan показва мултиекспоненциална кинетика на разграждане ($t_{1/2 \alpha} < 1$ час и $t_{1/2 \beta}$ около 9 часа) [4].

В изследваните дозови обхвати фармакокинетиката на valsartan е линейна. При повторно приложение не се наблюдава промяна в кинетиката му и при единична дневна доза кумулира в лека степен. Плазмените концентрации при мъже и жени са еднакви [4].

Valsartan се свързва в голяма степен със серумните протеини (94-97%), основно със серумния албумин. Steady-state обемът на разпределение е нисък (около 17л). Плазменният клирънс е относително бавен (около 2 л/ч), в сравнение с чернодробния кръвен ток (около 30 л/ч). От абсорбираната доза valsartan, 70% се екскретира във фекалиите и 30% в урината, главно в непроменен вид [4].

Когато valsartan се дава с храната, площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) на valsartan се намалява с 48%, въпреки че около 8 часа след приемане плазмената концентрация е еднаква за групата, която го е приела след храна и тази, която го е приела преди хранене. Това намаляване на AUC не е свързано с клинично значимо понижаване на терапевтичния ефект [4].

Hydrochlorothiazide

Абсорбцията на hydrochlorothiazide след перорално приложение е бърза (t_{max} около 2 часа), с еднакви характеристика за формите на суспензия и таблетки. Кинетиката на разпределение и елиминиране се описва основно с би-експоненциална функция на разграждане, с терминален полуживот от 6-15 часа [10].

Увеличаването на средната AUC е линейно и пропорционално на дозата в терапевтичния обхват. При повторно дозиране не се наблюдава промяна в кинетиката на hydrochlorothiazide и при еднократно дневно приложение кумулирането е минимално [10].

Абсолютната бионаличност на hydrochlorothiazide е 60-80% след перорално приложение, като >95% от абсорбираната доза се екскретира като непроменено вещество в урината и около 4% като хидролизата, 2-амино-4-хлоро-*m*-бензендисулфонамид [10].



При приемане едновременно с храна се съобщава за повишаване и понижаване на системната наличност на hydrochlorothiazide, в сравнение с приемането му на гладно. Увеличението на тези ефекти е незначително и няма особено клинично значение [10].

Valsartan/hydrochlorothiazide

Системната наличност на hydrochlorothiazide се намалява с около 30% при едновременно приложение с valsartan [28]. Кинетиката на valsartan не се променя значително при едновременно приложение с hydrochlorothiazide. Това наблюдавано взаимодействие няма влияние върху комбинираната употреба на valsartan и hydrochlorothiazide, тъй като контролираните проучвания са показали ясно изразен антихипертензивен ефект, по-силен от самостоятелното приложение на лекарствата или плацебо [10].

Специални популации

Възрастни

При възрастни пациенти е наблюдавана по-висока системна експозиция на valsartan в сравнение с тази при млади индивиди; не е доказано, обаче, че това има някакво клинично значение [10].

Ограничени данни предполагат, че системният клирънс на hydrochlorothiazide е намален при здрави възрастни индивиди и възрастни пациенти с хипертония в сравнение с млади здрави доброволци [10].

Бъбречни нарушения

При пациенти с креатининов клирънс в рамките на 30 до 70 мл/мин [10] не се налага промяна в препоръчителната доза Co-Diovan.

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <30 мл/мин) и пациенти, провеждащи диализа, няма данни за приложението на Co-Diovan. Valsartan е свързан в голяма степен с плазмените протеини и не се отделя при диализа, докато hydrochlorothiazide се очисти [25,26].

Бъбречният клирънс на hydrochlorothiazide се състои от пасивна филтрация и активна секреция в бъбречните тубули. Както се очаква за съединение, което се очисти почти изцяло чрез бъбреците, бъбречната функция има значителен ефект върху кинетиката на hydrochlorothiazide (виж 4.3 Противопоказания) [25].



Чернодробни увреждания

В проучване на фармакокинетиката при пациенти с лека ($n=6$) до средно изразена ($n=5$) чернодробна дисфункция, експозицията на valsartan е била повишена приблизително два пъти в сравнение с тази при здрави доброволци. Няма данни за употребата на valsartan от пациенти с тежка чернодробна дисфункция [4,27].

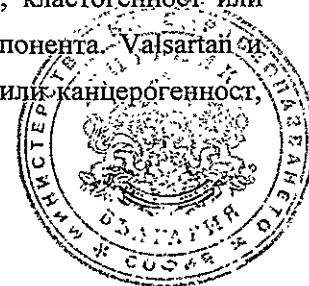
Чернодробните заболявания не повлияват значително фармакокинетиката на hydrochlorothiazide и не се налага намаляване на дозата [10].

5.3. Предклинични данни за безопасност

В различни проучвания за предклиничната безопасност на valsartan, hydrochlorothiazide и valsartan:hydrochlorothiazide, проведени с животни, няма данни за системна или таргетна органична токсичност. Високи дози от valsartan:hydrochlorothiazide (100:31,25 до 600:187,5 мг/кг телесно тегло) при плъхове, са довели до понижаване на параметрите на червените кръвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и промяна в бъбречната хемодинамика (средно до силно изразено повишаване на плазмената урея, повишаване на плазмените нива на калий и магнезий и леко повишаване на обема на урината и електролитите, минимална до лека тубулна базофилия и аферентна артериоларна хипертрофия при най-високите дозови нива). При маймуни мармозетки (30:9,375 до 400:125 мг/кг) промените са били почти еднакви, но по-тежко изразени, особено при по-високите дози и в бъбреците, където се е развила нефропатия, включваща повишаване на уреята и креатинина [29].

И при двата животински вида е наблюдавана хипертрофия на клетките на юкстагломеруларния апарат. Счита се, че всички промени се дължат на фармакологичното действие на valsartan:hydrochlorothiazide, което е по-скоро синергично (увеличаването на мощността е около 10 пъти в сравнение със самостоятелното приложение на valsartan), отколкото адитивно, което води до продължителна хипотония, особено при маймунките мармозетки. В терапевтични дози valsartan:hydrochlorothiazide при хора, хипертрофията на клетките на юкстагломеруларния апарат няма връзка с препарата. Основните резултати от предклиничната безопасност се свързват с фармакологичното действие на веществата, което е синергично, без данни за взаимодействия между двата компонента. В клинични условия действията на двете вещества са адитивни и предклиничните резултати не са показали особено клинично значение [29].

Комбинацията valsartan:hydrochlorothiazide не е изследвана за мутагенност, кластогенност или канцерогенност, тъй като няма данни за взаимодействие между двата компонента. Valsartan и hydrochlorothiazide са изследвани поотделно за мутагенност, кластогенност или канцерогенност, като пробите са били отрицателни [29].



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Изброяване на помощните вещества

Co-Diovan 80/12,5 mg: Colloidal Silicon Dioxide, Cellulose microcrystalline, Crospovidone, Magnesium stearate, Hypromellose, Iron oxide, yellow, Iron oxide, red, Macrogol, Talc, Titanium dioxide.

Co-Diovan 160/12,5 mg: Colloidal Silicon Dioxide, Cellulose microcrystalline, Crospovidone, Magnesium stearate, Hypromellose, Iron oxide, yellow, Macrogol, Talc, Titanium dioxide.

6.2. Несъвместимост

Няма данни.

6.3. Срок на годност

Co-Diovan 80/12,5 mg: 3 години.

Co-Diovan 160/12,5 mg: 3 години

6.5. Специални мерки при съхранение

Съхранявайте в оригиналната опаковка (да се пази от влага), не съхранявайте при температура над 30°C.

6.5. Същност и съдържание на контейнера

PVC/PE/PVDC блистерни опаковки.

Co-Diovan 160/12,5 mg: 28 таблетки (2 блистера)

Co-Diovan 160/12,5 mg: 14 таблетки (1 блистер)

6.6. Инструкции при използване

Няма специални инструкции при използване.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma Services Inc, Lichtstrasse 35,

CH 4056, Basel, Switzerland

8. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА В Р. БЪЛГАРИЯ:

9. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР:

10. ДАТА НА ЧАСТИЧНА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА:

