

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Валсакор филм-обложени таблети 80 mg

Валсакор филм-обложени таблети 160 mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 80 mg или 160 mg валсартан.

Екципиенс:

	80 mg филм-обложени таблети	160 mg филм-обложени таблети
лактоза	28,50 mg/таблета	57,00 mg/таблета

За целосна листа на екципиенси, погледнете во 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Таблети од 80 mg: розеви, округли, биконвексни, означени со разделна линија од едната страна.

Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

Таблети од 160 mg: жолто-кафени, овални, биконвексни, означени со разделна линија од едната страна.

Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Хипертензија

Терапија на есенцијална хипертензија кај возрасни и хипертензија кај деца и адолесценти на возраст од 6 до 18 години.

Срцева слабост

Терапија на симптоматска срцева слабост кај возрасни пациенти кога не може да се употребуваат инхибитори на Ангиотензин Конвертирачкиот Ензим (АКЕ) или како дополнителна терапија со АКЕ инхибиторите кога не можат да се употребуваат бета блокатори (погледнете во 4.4 и 5.1).

Скорешен миокарден инфаркт

Терапија на клинички стабилни возрасни пациенти со симптоматска срцева слабост или асимтоматска лево вентрикуларна систолна дисфункција по скорешен (12 часа до 10 дена) миокарден инфаркт (погледнете во 4.4 и 5.1).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

SmPCPIL036656/1	14.02.2013 – Updated: 14.02.2013	Page 1 of 17
-----------------	----------------------------------	--------------

CONFIDENTIAL

Трговско друштво за трговија и
застапување КРКА-ФАРМА
ДООЕЛ уред-извоз
Скопје



1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Хипертензија

Препорачана почетна доза на валсартан е 80 mg еднаш дневно. Антихипертензивниот ефект се постигнува во рок од 2 недели, а максималниот ефект за 4 недели. Кај некои пациенти чиј крвен притисок не е соодветно контролиран, дневната доза може да се зголеми до 160 mg и до максимални 320 mg.

Валсартан може да се администрира и со други антихипертензиви. Додатокот на диуретик, како што е хидрохлортиазид, дополнително ќе го намали крвниот притисок кај овие пациенти.

Срцева слабост

Препорачана почетна доза на валсартан е 40 mg два пати дневно. Зголемување на дозите до 80 mg и 160 mg два пати дневно треба да се врши на интервали од најмалку две недели до постигнување на највисоката доза во зависност од подносливоста на пациентот. Треба да се земе во предвид намалување на дозата на истовремено земените диуретици. Максимална дневна доза администрирана за време на клиничките студии беше 320 mg валсартан во поделени дози.

Валсартан може да се администрира заедно со лекови за срцева слабост. Сепак, не се препорачува тројна комбинација од АКЕ инхибитор, бета блокатор и валсартан (погледнете во 4.4. и 5.1).

Евалуацијата на пациенти со срцева слабост треба секогаш да вклучи проценка на бубрежната функција.

Скорешен миокарден инфаркт

На клинички стабилни пациенти, третманот може да се започне веќе 12 часа по миокардниот инфаркт. По почетната доза од 20 mg два пати дневно, валсартан треба да се титрира до 40 mg, 80 mg и 160 mg два пати дневно во наредните неколку недели. Почетната доза се добива со кршење на таблетата од 40 mg.

Максимална доза е 160 mg два пати дневно. Вообичаено, се препорачува пациентите да ја постигнат дозата од 80 mg два пати дневно во период од две недели по започнување на терапијата и максималната доза од 160 mg два пати дневно да се достигне за период од 3 месеци зависно од подносливоста на пациентот. Доколку настане симптоматска хипотензија или ренална дисфункција треба да се земе во предвид намалување на дозата.

Валсартан може да се користи кај пациенти по миокарден инфаркт третирани со други лекови, на пример тромболитици, ацетилсалицилна киселина, бета блокатори, статини и диуретици. Не се препорачува комбинација со инхибитори на АКЕ (погледнете во 4.4 и 5.1).

Евалуацијата на пациентите при пост-миокарден инфаркт треба секогаш да вклучува проценка на бубрежната функција.

Дополнителни информации за посебни групи на пациенти

Постари

Не е потребно прилагодување на дозите кај постари пациенти.

Пациенти со бубрежни заболувања

Не е потребно прилагодување на дозирањето кај пациенти со креатинин клиренс > 10 ml/min или 0,167 ml/s (погледнете во 4.4 и 5.2)

Пациенти со хепатални заболувања

Валсартан е контраиндициран кај пациенти со тешки хепатални заболувања и кај пациенти со холестаза (погледнете во точките 4.3, 4.4 и 5.2). Кај пациенти со слаби до умерени хепатални заболувања без холестаза, дозата на валсартан не треба да надминува 80 mg.

Педијатриска популација

Педијатриска хипертензија

SmPCPIL036656/1 14.02.2013 – Updated: 14.02.2013

Трговско име: Page 2 of 17

застапување КРКА-ФАРМА
ДООЕЛ УЉОЗ-ИЗВОЗ
Скопје

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Деца и адолесценти на возраст од 6 до 18 години

Почетна доза е 40 mg еднаш дневно кај пациенти со телесна тежина помала од 35 kg и 80 mg еднаш дневно кај пациенти со тежина од 35 kg или повеќе. Дозата треба да се прилагоди врз основа на одговорот на крвниот притисок. За максималните дози испитувани при клиничките студии, погледнете во долната табела.

Дозите повисоки од наведените не се испитувани и затоа не се препорачуваат.

Телесна тежина	Максимална доза испитувана при клиничките студии
≥ 18 kg до < 35 kg	80 mg
≥ 35 kg до < 80 kg	160 mg
≥ 80 kg до ≤ 160 kg	320 mg

Деца до 6 години

Достапните податоци се опишани во 4.8, 5.1 и 5.2. Сепак, безбедноста и ефикасноста на валсартан кај деца на возраст од 1 до 6 години не се утврдени.

Употреба кај педијатриски пациенти на возраст од 6 до 18 години со бубрежни заболувања

Не беше испитувана употребата кај педијатриски пациенти со креатинин клиренс < 30 ml/min и педијатриски пациенти поставени на дијализа, па затоа не се препорачува употреба на валсартан кај овие пациенти. Не е потребно прилагодување на дозирањето кај педијатриски пациенти со креатинин клиренс > 30 ml/min. Потребно е внимателно следење на бубрежната функција и серумскиот калиум (погледнете во 4.4 и 5.2).

Употреба кај пациенти на возраст од 6 до 18 години со хепатални заболувања

Како и кај возрасните, валсартан е контраиндициран кај педијатриски пациенти со тешки хепатални заболувања, билијарна цироза и пациенти со холестаза (погледнете во 4.3, 4.4 и 5.2). Клиничкото искуство со валсартан кај педијатриски пациенти со слаби до умерени хепатални заболувања е ограничено. Дозата на валсартан не треба да надминува 80 mg кај овие пациенти.

Срцева слабост и скорешен миокарден инфаркт кај педијатриски пациенти.

Не се препорачува употреба на валсартан за третман на срцева слабост или скорешен миокарден инфаркт кај деца и адолесценти до 18 години поради недостатокот на податоци за безбедноста и ефикасноста.

Начин на администрација

Валсартан може да се зема независно од оброк со вода.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некоја од помошните супстанции.

Тешки хепатални заболувања, билијарна цироза и холестаза.

Второ и трето тромесечје од бременоста (погледете во 4.4 и 4.6).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Хиперкалиемија

Не се препорачува истовремена употреба со суплемементи на калиум, диуретици кои штетат калиум, супститути на сол кои содржат калиум или други препарати кои може да ги зголемат нивоата на калиум (на пример хепарин). Потребно е следење на нивото на калиум.

Нарушена бубрежна функција



1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Моментално нема искуство за безбедната употреба кај пациенти со креатинин клиренс < 10 ml/min и пациенти на дијализа, па затоа потребна е претпазливост при употреба на валсартан кај овие пациенти. Не е потребно прилагодување на дозирањето кај возрасни пациенти со креатинин клиренс > 10 ml/min (погледнете во 4.2 и 5.2).

Хепатални заболувања

Кај пациенти со слаби до умерени хепатални заболувања без холестаза, валсартан треба да се употребува со особено внимание (погледнете во 4.2 и 5.2).

Пациенти со загуба на натриум и/или течности

Кај пациенти кај кои постои голема загуба на натриум и/или течности како што се оние кои примаат високи дози на диуретици, може во ретки случаи да дојде до појава на симптоматска хипотензија по започнување на терапијата со валсартан. Загубата на натриум и/или течностите треба да се корегираат пред да се започне терапијата со валсартан; на пример со намалување на дозата на диуретикот.

Ренална артериска стеноза

Не е утврдена безбедноста на валсартан кај пациенти со билатерална ренална артериска стеноза или ренална артериска стеноза на едниот бубрег.

Краткотрајната администрација на валсартан кај 12 пациенти со реноваскуларна хипертензија поради унилатерална ренална артериска стеноза не предизвика некои значајни промени во реналната хемодинамика, серумскиот креатинин или количината на азот во крвта во форма на уреа (BUN). Сепак, други агенси кои влијаат врз ренин-ангиотензин системот можат да ја зголемат уреата во крвта и серумскиот креатинин кај пациенти со унилатерална ренална артериска стеноза. Затоа, се препорачува следење на бубрежната функција кај пациенти третирани со валсартан.

Трансплантација на бубрег

Моментално не постои искуство за безбедноста на валсартан кај пациенти кои неодамна имале трансплантација на бубрег.

Примарен хипералдостеронизам

Пациентите со примарен хипералдостеронизам не треба да бидат третирани со валсартан затоа што нивниот ренин-ангиотензин систем не е активиран.

Стеноза на аортната и митралната валвула, опструктивна хипертрофична кардиомиопатија

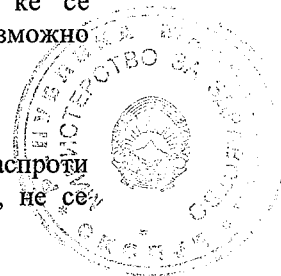
Како и со сите други вазодилататори, потребна е особена претпазливост кај пациенти со аортална или митрална стеноза или хипертрофична опструктивна кардиомиопатија (НОСМ).

Бременост

Не се препорачува употреба на антагонисти на ангиотензин II рецепторите (AIIIRA) за време на бременоста. Освен ако се смета за неопходно продолжувањето на терапијата со AIIIRA, пациентите кои планираат бременост треба да преминат на некој друг антихипертензивен третман кој има утврден безбедносен профил за време на бременоста. Кога ќе се дијагностицира бременост, терапијата со AIIIRA треба веднаш да се прекине и ако е возможно да се започне со друга терапија (погледнете во 4.3 и 4.6).

Скорешен миокарден инфаркт

Комбинацијата од каптоприл и валсартан не покажа дополнителен клинички бенефит; наспроти тоа, се зголеми ризикот за несакани дејства (погледнете во 4.2 и 5.1). Според тоа, не се препорачува комбинација на валсартан со некој АКЕ инхибитор.



1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Потребна е претпазливост при започнување на терапија кај пациенти по прележан миокарден инфаркт. Евалуацијата на овие пациенти треба секогаш да вклучува проценка на бубрежната функција (погледнете во 4.2).

Употребата на валсартан кај пациенти по миокарден инфаркт често доведува до мала редукција на крвниот притисок, но вообичаено не е неопходен прекин на терапијата поради продолжената симптоматска хипотензија ако се внимава на инструкциите за дозирање (погледнете во 4.2).

Срцева слабост

Кај пациенти со срцева слабост, тројната комбинација од АКЕ инхибитор, бета блокатор и валсартан не покажа некој клинички бенефит (погледнете во 5.1). Оваа комбинација го зголемува ризикот за несакани дејства и затоа не се препорачува.

Потребна е претпазливост при започнување на терапија кај пациенти со срцева слабост. Евалуацијата на овие пациенти треба секогаш да вклучува проценка на бубрежната функција (погледнете во 4.2). Употребата на валсартан кај пациенти со срцева слабост често води до мала редукција на крвниот притисок, но вообичаено не е потребен прекин на терапијата поради продолжената симптоматска хипотензија ако внимателно се следат инструкциите за дозирање (погледнете во 4.2).

Кај пациентите чија бубрежна функција може да зависи од активноста на ренин-ангиотензин системот (на пример, пациенти со тешка конгестивна срцева слабост), третманот со АКЕ инхибитори беше асоциран со појава на олигурија и/или прогресивна азотемија и во ретки случаи со акутна бубрежна слабост и/или смрт. Валсартанот е ангиотензин II антагонист, затоа не може да се исклучи дека употребата на валсартан може да биде асоцирана со нарушувања на бубрежната функција.

Педијатриска популација

Нарушена бубрежна функција

Не беше испитувана употребата на валсартан кај педијатриски пациенти со креатинин клиренс < 30 ml/min и педијатриски пациенти поставени на дијализа, па затоа не се препорачува негова употреба кај овие пациенти. Не е потребно прилагодување на дозирањето кај педијатриски пациенти со креатинин клиренс > 30 ml/min (погледнете во 4.4 и 5.2). Потребно е внимателно следење на бубрежната функција и серумскиот калиум за време на терапијата со валсартан. Ова особено се однесува кога валсартан се употребува за третман на други состојби (покачена телесна температура, дехидратација) кои можат да ја нарушат бубрежната функција.

Нарушена хепатална функција

Како и кај возрасните, валсартан е контраиндициран кај педијатриски пациенти со тешки хепатални заболувања, билијарна цироза и кај пациенти со холестаза (погледнете во 4.3 и 5.2). Клиничкото искуство со валсартан кај педијатриски пациенти со слаби до умерени хепатални заболувања е ограничено. Дозата на валсартан не треба да надминува 80 mg кај овие пациенти.

Посебни информации за некои од помошните супстанции

Лекот Валсакор содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на галактоза, Ларр лактаза дефициенција или глукозо-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Истовремена употреба не се препорачува

Литиум

За време на истовремената употреба со инхибитори на АКЕ, забележани се реверзибилни зголемувања на концентрациите на литиум во серумот и токсичност. Поради недостатокот на искуство со истовремена употреба на валсартан и литиум, не се препорачува оваа комбинација.

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Ако се покаже дека комбинацијата е неопходна, се препорачува внимателно следење на нивото на литиум во серумот.

Диуретици кои штедат калиум, калиум суплементи, супститути на сол кои содржат калиум и други супстанции кои можат да го зголемат нивото на калиум

Ако е неопходна комбинација на валсартан со некој медицински производ кој влијае врз нивото на калиум, се препорачува следење на нивото на калиум во плазмата.

Претпазливост при истовремена употреба

Нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAID), вклучувајќи селективни COX-2 инхибитори, ацетилсалицилна киселина (> 3 g/дневно) и неселективни NSAID

Кога ангиотензин II антагонистите се администрираат истовремено со NSAID, може да дојде до намалување на антихипертензивниот ефект. Исто така, истовремената употреба на ангиотензин II антагонисти и NSAID може да доведе до зголемен ризик за влошување на бубрежната функција и зголемување на серумскиот калиум. Затоа, се препорачува следење на бубрежната функција на почетокот на терапијата, како и соодветна хидратација на пациентот.

Останати

За време на студиите за испитување на интеракции со валсартан, не беа утврдени клинички сигнификантни интеракции на валсартан со некоја од следните супстанции: циметидин, варфарин, фуросемид, дигоксин, ателолол, индометацин, хидрохлортиазид, амлодипин, глибенкламид.

Педијатриска популација

При хипертензија кај деца и адолесценти со постоечки бубрежни абнормалности, се препорачува претпазливост при истовремена употреба на валсартан и други супстанции кои го инхибираат ренин-ангиотензин-алдостерон системот што може да го зголеми серумскиот калиум. Потребно е внимателно следење на бубрежната функција и серумскиот калиум.

4.6 Бременост и лактација

Бременост

Не се препорачува употреба на антагонисти на ангиотензин II рецепторите (AIIIRA) за време на првото тромесечје од бременоста (погледнете во 4.4). Употребата на AIIIRA е контраиндицирана за време на второто и третото тромесечје од бременоста (погледнете во 4.3 и 4.4).

Епидемиолошките докази за ризикот од тератогеност по изложување на инхибитори на АКЕ за време на првото тромесечје од бременоста не донесоа заклучок; сепак, не може да се исклучи мало зголемување на ризикот. Иако не постојат контролирани епидемиолошки податоци за ризикот со AIIIRA, можат да постојат слични ризици и кај оваа група на лекови.

Освен ако не се смета за неопходна континуираната терапија со AIIIRA, пациентите кои планираат бременост треба да преминат на друг антихипертензивен третман кој има утврден безбедносен профил за употреба при бременост. Кога ќе се дијагностицира бременост, треба веднаш да се прекине третманот со AIIIRA и ако е можно да се започне со друга терапија.

Изложувањето на AIIIRA за време на второто и третото тромесечје е познато дека предизвикува хумана фетотоксичност (намалена бубрежна функција, олигохидрамниос, ретардација на осификацијата на черепот) и неонатална токсичност (бубрежна слабост, хипотензија, хиперкалемија) (погледнете во 5.3).

Ако дојде до изложување на AIIIRA за време на второто тромесечје од бременоста, се препорачува проверка на бубрежната функција со ултразвук и проверка на черепот.

Бебињата чии мајки земале AIIIRA треба внимателно да се следат заради можна хипотензија (погледнете во 4.3 и 4.4).

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Доење

Не постојат информации за употребата на валсартан за време на доењето. Затоа, не се препорачува употреба на валсартан и треба да се даде друг лек со подобро утврден безбедносен профил при доењето, особено кога се работи за новороденче или предвремено родено бебе.

Плодност

Валсартан немаше несакани дејства врз репродуктивната способност кај машките или женски стаорци при орални дози до 200 mg/kg/дневно. Оваа доза е 6 пати поголема од максималната препорачана хумана доза врз основа на mg/m² (пресметките предвидуваат орална доза од 320 mg/дневно и пациент од 60kg).

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не беа спроведени студии за влијанието врз способноста за возење или за ракување со машини. Треба да се земе во предвид дека повремено може да се јават запаметеност или замор.

4.8 Несакани дејства

При контролираните клинички испитувања кај пациенти со хипертензија, вкупната инциденца на несакани дејства беше компарабилна со плацебо и конзистентна со фармакологијата на валсартан. Инциденцата на несакани дејства не беше поврзана со дозата или времетраењето на третманот, ниту со полот, возраста или расата.

Несаканите дејства забележани при клиничките студии, пост-маркетиншкото искуство и лабораториските наоди се наведени подолу поделени по групи на органски системи.

Несакани дејства кои можат да се јават за време на терапијата со валсартан се класифицирани во следните групи по редослед на честота на појавување:

- Многу чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)
- Ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)
- Многу ретки ($< 1/10,000$)
- Непознати (не можат да се утврдат од достапните податоци)

Во рамките на секоја од групите, несаканите дејства се наведени по редослед од поголема кон помала сериозност.

Не е можно да се наведе честота на појавување на сите несакани дејства забележани при пост-маркетиншкото искуство и лабораториските наоди, па затоа тие се наведени со честота "непозната".

Хипертензија

Нарушувања на крвта и лимфниот систем	
непознати	намалување на хемоглобин, намалување на хематокрит, неутропенија, тромбоцитопенија
Нарушувања на имуниот систем	
непознати	хиперсензитивност вклучувајќи серумска болест
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	
непознати	покачен серумски калиум, хипонатремија

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Нарушувања на увото и ушниот лавиринт	
помалку чести	вртоглавица
Васкуларни нарушувања	
непознати	васкулитис
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
помалку чести	кашлица
Гастроинтестинални нарушувања	
помалку чести	абдоминална болка
Хепатобилијарни нарушувања	
непознати	покачени вредности на хепаталната функција вклучувајќи покачен серумски билирубин
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	
непознати	ангиоедем, осип, пруритус
Мускулно-скелетни и нарушувања на сврзното ткиво	
непознато	мијалгија
Ренални и уринарни нарушувања	
Непознати	Бубрежна слабост или заболување, покачен серумски креатинин
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	
помалку чести	замор

Педијатриска популација

Хипертензија

Антихипертензивниот ефект на валсартан беше испитуван при две рандомизирани, двојно слепи клинички студии кај 561 педијатриски пациенти на возраст од 6 до 18 години. Со исклучок на изолирани гастроинтестинални нарушувања (како абдоминална болка, гадење, повраќање) и зашеметеност, не беа утврдени релевантни разлики во однос на типот, честотата на појавување и тежината на несаканите дејства помеѓу безбедносниот профил кај педијатриски пациенти на возраст од 6 до 18 години и оној кај возрасните пациенти.

Неврокогнитивната и проценката на развојот кај педијатриските пациенти на возраст од 6 до 16 години не покажа клинички релевантно несакано влијание по третман со валсартан до една година.

При една двојно слепа, рандомизирана студија кај 90 деца на возраст од 1 до 6 години, која беше проследена со едногодишна отворена екстензија, беа забележани два случаи на смрт и изолирани случаи на значајно покачени хепатални трансминази. Овие случаи се појавија кај популацијата која имаше сигнификантни коморбидитети. Не беше докажана поврзаност со валсартан. Во друга студија во која беа рандомизирани 75 деца на возраст од 1 до 6 години, не настанаа сигнификантни покачувања на хепаталните трансминази или смртност при терапија со валсартан.

Хиперкалемија беше почесто забележувана кај деца и адолесценти на возраст од 6 до 18 години со постоечко хронично бубрежно заболување.

Безбедносниот профил забележан при контролираните клинички испитувања кај пациенти по миокарден инфаркт и/или срцева слабост се разликува од вкупниот безбедносен профил кај

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

хипертензивни пациенти. Ова може да е поврзано со постсочното заболување на пациентот. Несаканите дејства кои беа забележани кај пациенти по миокарден инфаркт и/или срцева слабост се наведени подолу:

Пост-миокарден инфаркт и/или срцева слабост

Нарушувања на крвта и лимфниот систем	
непознати	тромбоцитопенија
Нарушувања на имуниот систем	
непознати	хиперсензитивност вклучувајќи серумска болест
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	
помалку чести	хиперкалемија
непознати	покачување на серумскиот калиум, хипонатремија
Нарушувања на нервниот систем	
чести	вртоглавица, постурална вртоглавица
помалку чести	синкопа, главоболка
Нарушувања на увото и ушниот лавиринт	
помалку чести	вртоглавица
Кардијални нарушувања	
помалку чести	кардијална слабост
Васкуларни нарушувања	
чести	хипотензија, ортостатска хипотензија
непознати	васкулитис
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	
помалку чести	кашлица
Гастроинтестинални нарушувања	
помалку чести	гадење, дијареа
Хепатобилијарни нарушувања	
непознати	покачени вредности на хепаталната функција
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	
помалку чести	ангиоедем
непознати	исип, пруритус
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	
непознати	мијалгија
Ренални и уринарни нарушувања	
чести	бубрежна слабост и заболување
помалку чести	акутна бубрежна слабост, покачување на серумскиот креатинин
непознати	покачена уреа во крвта
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	
помалку чести	астенија, замор

4.9 Предозирање

Симптоми

Предозирањето со валсартан може да резултира со појава на значајна хипотензија која може да доведе до намалено ниво на свесност, циркулаторен колапс и/или шок.

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

Терапија

Тераписките мерки зависат од времето на ингестија и од видот и тежината на симптомите. Од примарна важност е стабилизација на циркулацијата.

Ако дојде до појава на хипотензија, пациентот треба да се постави во лежечка положба и треба да се направи корекција на волуменот на крвта.

Валсартан не може да се отстрани со хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Ангиотензин II антагонисти, чисти. АТС код: C09CA03.

Валсартан е перорално активен, силен и специфичен антагонист на ангиотензин II (Ang II) рецепторите. Дејствува селективно врз подтипот на AT₁ рецепторот кој е одговорен за познатите ефекти на ангиотензин II. Покачените нивоа на Ang II во плазмата по блокада на AT₁ рецепторот со валсартан, можат да го стимулираат неблокираниот AT₂ рецептор кој врши контра баланс на ефектот на AT₁ рецепторот. Валсартан нема парцијална агонистичка активност врз AT₁ рецепторот и има многу поголем (околу 20,000 пати) афинитет за AT₁ рецепторот отколку за AT₂ рецепторот. Познато е дека валсартан се врзува со хормонските рецептори или јонските канали кои се значајни во кардиоваскуларната регулација.

Валсартан не го инхибира АКЕ (познат и како киназа II), ензимот кој го претвора Ang I во Ang II и го разградува брадикинин. Ангиотензин II антагонистите немаат ефект врз АКЕ и не го потенцираат брадикининот или супстанција P, па затоа ангиотензин II антагонистите не се асоцирани со појава на кашлица. При клиничките студии каде валсартан беше споредуван со АКЕ инхибитори, инциденцата на сува кашлица беше сигнификантно ($p < 0,05$) пониска кај пациентите третирани со валсартан отколку кај оние третирани со АКЕ инхибитор (2,6% наспроти 7,9%). При едно клиничко испитување кај пациенти со историја на сува кашлица поради терапија со АКЕ инхибитор, 19,5% од испитаниците кои примале валсартан и 19,0% од оние кои примале тиазиден диуретик почувствуваа кашлица во споредба со 68,5% од оние третирани со АКЕ инхибитор ($p < 0,05$).

Хипертензија

Администрацијата на валсартан кај пациенти со хипертензија доведува до намалување на крвниот притисок без да има влијание врз брзината на пулсот.

Кај повеќето пациенти, по администрацијата на еднакратна перорална доза, почетокот на антихипертензивното дејство се појавува за 2 часа и максималната редукција на крвниот притисок се постигнува за 4 до 6 часа. Антихипертензивниот ефект опстојува повеќе од 24 часа по дозирањето. За време на повеќекратно дозирање, значаен антихипертензивен ефект настанува во период од две недели и максимални ефекти се постигнуваат за 4 недели и перзистираат за време на долготрајната терапија. Во комбинација со хидрохлортиазид се постигнува значајна дополнителна редукција на крвниот притисок.

Наглото прекинување на терапијата со валсартан не беше асоцирано со појава на повторена хипертензија или други несакани клинички ефекти.

Кај хипертензивни пациенти со тип 2 дијабетес и микроалбуминурија, беше потврдено дека валсартан ја намалува уринарната екскреција на албумин. MARVAL (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan) студијата го испитуваше намалувањето на уринарната екскреција на албумин под дејство на валсартан (80-160 mg/еднаш дневно) наспроти амлодипин (5-10 mg/еднаш дневно), кај 332 пациенти со тип 2 дијабетес (просечна возраст: 58 години; 265 мажи) со микроалбуминурија (валсартан: 58 µg/min; амлодипин: 55,4 µg/min), нормален или висок крвен притисок и со зачувана бубрежна функција (креатинин во крвта < 120 µmol/l). По 24

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

недели, уринарната екскреција на албумин беше намалена ($p < 0,001$) за 42% ($-24,2 \mu\text{g/min}$; 95% CI: $-40,4$ до $-19,1$) со валсартан и околу 3% ($-1,7 \mu\text{g/min}$; 95% CI: $-5,6$ до $14,9$) со амлодипин и покрај сличните стапки на намалување на крвниот притисок во двете групи.

Diovan Reduction of Proteinuria (DROP) студијата понатамошно ја испитуваше ефикасноста на валсартан во намалување на уринарната екскреција на албумин кај 391 хипертензивни пациенти (BP=150/88 mmHg) со тип 2 дијабетес, албуминурија (просечно $=102 \mu\text{g/min}$; 20-700 $\mu\text{g/min}$) и сочувана ренална функција (просечен серумски креатинин $= 80 \mu\text{mol/l}$). Пациентите беа рандомизирани на една од трите дози на валсартан (160 mg, 320 mg и 640 mg/еднаш дневно) и третирани 30 недели. Целта на оваа студија беше да се одреди оптималната доза на валсартан за намалување на уринарната екскреција на албумин кај хипертензивни пациенти со тип 2 дијабетес. По 30 недели процентот на промена во уринарната екскреција на албумин беше сигнификантно намален за 36% од базната линија со валсартан 160 mg (95%CI: 22 до 47%), и за 44% со валсартан 320 mg (95%CI: 31 до 54%). Беше заклучено дека дозите од 160 до 320 mg валсартан предизвикаа клинички значајна редукција на уринарната екскреција на албумин кај хипертензивни пациенти со тип 2 дијабетес.

Скорешен миокарден инфаркт

VALsartan In Acute myocardial infarction (VALIANT) студијата е рандомизирана, контролирана мултинационална, двојно слепа студија кај 14,703 пациенти со акутен миокарден инфаркт и знаци, симптоми и радиолошки доказ за конгестивна срцева слабост и/или доказ за лево вентрикуларна систолна дисфункција (манифестирана како ежекциона фракција $\leq 40\%$ преку радионуклидна вентрикулографија или $\leq 35\%$ преку ехокардиографија или вентрикуларна контрастна ангиографија). Пациентите беа рандомизирани 12 часа до 10 дена по почетокот на симптомите на миокарден инфаркт на валсартан, каптоприл или нивна комбинација. Просечното времетраење на третманот беше две години. Примарната крајна точка беше времето до појава на mortalitet од било која причина.

Валсартан беше еднакво ефикасен како и каптоприл во намалување на вкупниот mortalitet по миокарден инфаркт. Вкупниот mortalitet беше сличен во групите на валсартан (19,9%), каптоприл (19,5%) и валсартан + каптоприл (19,3%). Комбинацијата од валсартан и каптоприл немаше додатен бенефит во споредба со монотерапијата со каптоприл. Немаше разлика помеѓу валсартан и каптоприл во вкупната смртност врз основа на возраста, полот, расата, основните терапии или постоечкото заболување. Валсартан беше исто така ефикасен во продолжување на времето и намалување на кардиоваскуларниот mortalitet, хоспитализација поради срцева слабост, рекурентен миокарден инфаркт, реанимиран кардијален арест и нефатален мозочен удар (секундарна комбинациона крајна точка).

Безбедносниот профил на валсартан беше соодветен на клиничкиот тек на пациентите третирани по миокарден инфаркт. И покрај бубрежната функција, удвојување на серумскиот креатинин беше забележано кај 4,2% од пациентите третирани со валсартан, 4,8% од оние третирани со валсартан + каптоприл и 3,4% од оние третирани со каптоприл. Прекин на терапијата поради различни видови на ренална дисфункција настана кај 1,1% од пациентите третирани со валсартан, 1,3% од оние третирани со валсартан + каптоприл и 0,8% од оние третирани со каптоприл. Во евалуацијата на пациентите по миокарден инфаркт треба да се вклучи проценка на бубрежната функција.

Немаше разлика во вкупниот mortalitet, кардиоваскуларниот mortalitet или морбидитет кога бета блокатор ќе се администрира заедно со комбинацијата од валсартан + каптоприл, само валсартан или само каптоприл. Независно од третманот, mortalitetот беше понизок во групата третирани со бета блокатор што укажува на фактот дека очекуваната корист од бета блокаторот кај оваа популација беше докажана и при ова испитување.

Срцева слабост

Val-HeFT е рандомизирана, контролирана, мултинационална клиничка студија на валсартан во споредба со плацебо за испитување на морбидитетот и mortalitetот кај 5,010 NYHA класа II (62%), III (36%) и IV (2%) пациенти со срцева слабост кои се на вообичаена терапија, со LVEF $< 40\%$ и лево вентрикуларен внатрешен дијастолен дијаметар (LVIDD) $> 2,9 \text{ cm/m}$. Основната

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

терапија вклучуваше АКЕ инхибитори (93%), диуретици (86%), дигоксин (67%) и бета блокатори (36%). Просечното времетраење на следењето беше приближно две години. Просечна дневна доза на валсартан во Val-HeFT студијата беше 254 mg. Студијата имаше две примарни крајни точки: вкупен морталитет (време до смрт) и комбиниран морталитет и морбидитет од срцева слабост (време до првиот смртен случај) дефинирани како смрт, ненадејна смрт со реанимација, хоспитализација поради срцева слабост или администрација на интравенски инотропни или вазодилаторни препарати за 4 часа или повеќе без хоспитализација.

Вкупниот морталитет беше сличен ($p=NS$) во групата на валсартан (19,7%) и плацебо (19,4%). Примарниот бенефит беше 27,5% (95% CI: 17 до 37%) редукција на ризикот на времето до прва хоспитализација поради срцева слабост (13,9% наспроти 18,5%). Резултатите кои беа во полза на плацебо (комбиниран морталитет и морбидитет беше 21,9% во плацебо групата наспроти 25,4% во валсартан групата) беа забележани кај оние пациенти кои примале тројна комбинација од АКЕ инхибитор, бета блокатор и валсартан.

Во подгрупата на пациенти кои не примале АКЕ инхибитор ($n=366$), бенефитите во однос на морбидитетот биле најголеми. Во оваа подгрупа, вкупниот морталитет беше значајно намален со валсартан во споредба со плацебо за 33% (95% CI: -6% до 58%) (17,3% валсартан наспроти 27,1% плацебо) и ризикот за комбиниран морталитет и морбидитет беше значајно намален за 44% (24,9% валсартан наспроти 42,5% плацебо).

Кај пациентите кои беа на терапија со АКЕ инхибитор без бета блокатор, вкупниот морталитет беше сличен ($p=NS$) со валсартан (21,8%) и плацебо (22,5%) групите. Ризикот за комбиниран морталитет и морбидитет беше значајно намален за 18,3% (95% CI: 8% до 28%) со валсартан во споредба со плацебо (31,0% наспроти 36,3%).

Во вкупната Val-HeFT популација, пациентите третирани со валсартан покажаа значајно подобрување во NYHA класата и знаците и симптомите на срцева слабост вклучувајќи диспнеа, замор, едем и крепитација на белите дробови во споредба со плацебо. Пациентите третирани со валсартан имаа подобар квалитет на живот демонстрирано како промена во Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life скорот од базната линија на крајната точка во споредба со плацебо. Ежекционата фракција кај пациентите третирани со валсартан беше сигнификантно зголемена и LVIDD сигнификантно намалена од базната линија на крајната точка во споредба со плацебо.

Педијатриска популација

Хипертензија

Антихипертензивните ефекти на валсартан беа испитувани при четири рандомизирани, двојно слепи студии кај 561 педијатриски пациенти на возраст од 6 до 18 години и кај 165 педијатриски пациенти на возраст од 1 до 6 години. Најчести постоечки медицински состојби за кои се смета дека се поврзани со хипертензијата кај децата вклучени во овие студии беа ренални и уринарни нарушувања и дебелина.

Клиничко искуство кај деца на возраст над 6 години

При една клиничка студија кај 261 хипертензивни педијатриски пациенти на возраст од 6 до 16 години, пациентите чија телесна тежина беше до 35 kg примаа 10 mg, 40 mg или 80 mg валсартан дневно (ниски, средни и високи дози), а пациентите со тежина над 35 kg примаа 20 mg, 80 mg или 160 mg валсартан дневно (ниски, средни и високи дози). По две недели, валсартан ги намали и систолниот и дијастолниот крвен притисок на дозно зависен начин. Трите дозни нивоа на валсартан (ниски, средни и високи) сигнификантно го намалија систолниот крвен притисок за 8 mm, 10 mm, 12 mm Hg од базната линија, соодветно. Пациентите беа повторно рандомизирани или да продолжат со земање на истата доза на валсартан или беа поставени на плацебо. Кај пациентите кои продолжија со земање на средните и високите дози на валсартан, систолниот крвен притисок беше за -4 и -7 mm Hg понизок, отколку кај пациентите на плацебо. Кај пациентите кои ја земаа ниската доза на валсартан, систолниот крвен притисок беше сличен со оној кај пациентите на плацебо. Свкупно, дозно-

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

зависниот антихипертензивен ефект на валсартан беше конзистентен кај сите демографски подгрупи.

При друга клиничка студија кај 300 хипертензивни педијатриски пациенти на возраст од 6 до 18 години, пациентите беа рандомизирани да примаат валсартан или еналаприл таблети во период од 12 недели. Децата со телесна тежина помеѓу од 18 kg до 35 kg примаа валсартан од 80 mg или еналаприл од 10 mg; оние помеѓу 35 kg и 80 kg примаа валсартан од 160 mg или еналаприл од 20 mg; оние над 80 kg примаа валсартан од 320 mg или еналаприл од 40 mg. Намалувањата на систолниот крвен притисок беа компарабилни кај пациентите кои примаа валсартан (15 mmHg) и еналаприл (14 mm Hg) (неинфериорна р-вредност < 0,0001). Постојани резултати беа забележани за дијастолниот притисок со намалувања од 9,1 mmHg и 8,5 mmHg со валсартан и еналаприл, соодветно.

Клиничко искуство кај деца до 6 години

Две клинички студии беа спроведени кај пациенти на возраст од 1 до 6 години со 90 и 75 пациенти, соодветно. Во овие студии не беа вклучени деца до 1 година. Во првата студија, беше докажана ефикасноста на валсартан во споредба со плацебо, но не можеше да се покаже дозна зависност. Во втората студија, повисоките дози на валсартан беа поврзани со поголеми намалувања на крвниот притисок, но трендот на дозна зависност не постигна статистичка сигнификантност и немаше значајна разлика во споредба со плацебо. Поради овие неконзистентности, не се препорачува употреба на валсартан кај оваа возрастна група (погледнете во 4.8).

Европската агенција за лекови се откажа од обврската да ги поднесува резултатите од студиите со валсартан кај сите подгрупи од педијатриската популација со срцева слабост и срцева слабост по скорешен миокарден инфаркт. Погледнете во 4.2 за повеќе информации во врска со педијатриската популација.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

По перорална администрација само на валсартан, максимални концентрации во плазмата се постигнуваат за 2 до 4 часа. Просечната апсолутна биорасположивост изнесува 23%. Храната ја намалува изложеноста (измерено преку AUC) на валсартан за околу 40% и максималната концентрација во плазмата (C_{max}) за околу 50%, иако околу 8 h по дозирањето концентрациите на валсартан во плазмата се слични и во групите кои го земале лекот на гладно и во оние кои го земале лекот со оброк. Сепак, намалувањето на AUC не е проследено со клинички значајна редукција на терапискиот ефект и затоа валсартан може да се зема независно од оброк.

Дистрибуција

Steady-state волуменот на дистрибуција на валсартан по интравенска администрација изнесува околу 17 литри, што укажува на тоа дека валсартан не се дистрибуира значајно во ткивата. Валсартан во висок процент се врзува за серумските протеини (94–97%), главно за серумскиот албумин.

Метаболизам

Валсартан не се метаболизира во висок степен земајќи во предвид дека само 20% од дозата се забележува во облик на метаболити. Во плазмата беше пронајден хидрокс метаболит во ниски концентрации (помалку од 10% од AUC на валсартан). Овој метаболит не е фармаколошки активен.

Елиминација

Валсартан покажува кинетика на мултиекспоненционално опаѓање ($t_{1/2\alpha} < 1h$ и $t_{1/2\beta}$ околу 9 h). Валсартан примарно се елиминира преку билијарна екскреција во фецесот (околу 83% од дозата и

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

дозата) и ренално преку урината (околу 13% од дозата), главно како непроменет лек. По интравенска администрација, плазма клиренсот на валсартан е околу 2 l/h и неговиот ренален клиренс е 0.62 l/h (околу 30% од вкупниот клиренс). Полу-животот на валсартан изнесува околу 6 часа.

Пациенти со срцева слабост

Просечното време до постигнување на максимални концентрации и полу-животот на елиминација на валсартан кај пациентите со срцева слабост се слични со оние забележани кај здрави волонтери. Вредностите за AUC и C_{max} на валсартан се приближно пропорционални со зголемувањето на дозата во рамките на клиничкиот дозен опсег (40 до 160 mg два пати дневно). Просечниот фактор на акумулација е околу 1.7. Клиренсот на валсартан по перорална администрација е околу 4.5 l/h. Возраста не влијае врз клиренсот кај пациенти со срцева слабост.

Посебни популации

Постари

Малку повисоко системско изложување на валсартан беше забележано кај некои постари пациенти во споредба со помладите пациенти, но не беше утврдено дека ова има некаква клиничка значајност.

Нарушена бубрежна функција

Како што е очекувано за состојка каде реналниот клиренс изнесува само 30% од вкупниот плазма клиренс, не беше забележана поврзаност помеѓу реналната функција и системската изложеност на валсартан. Според тоа, не е потребно прилагодување на дозирањето кај пациенти со бубрежни заболувања (креатинин клиренс > 10 ml/min). Моментално нема искуство за безбедноста кај пациенти со креатинин клиренс < 10 ml/min и пациенти на дијализа, па затоа потребна е претпазливост при употреба на валсартан кај овие пациенти (погледнете во 4.2 и 4.4). Валсартан во висок процент се врзува за плазма протеините и не можат да се отстранат со дијализа.

Хепатални заболувања

Околу 70% од апсорбираната доза се елиминира преку жолчката, главно во непроменета форма. Удвојување на изложеноста (AUC) беше забележано кај пациенти со слаби до умерени хепатални заболувања во споредба со здрави лица. Сепак, не беше забележана поврзаност помеѓу концентрациите на валсартан во плазмата и степенот на хепатална дисфункција. Валсартан не беше испитуван кај пациенти со тешка хепатална дисфункција (погледнете во 4.2, 4.3 и 4.4).

Педијатриска популација

При една студија на 26 педијатриски хипертензивни пациенти (на возраст од 1 до 16 години) на кои им беше дадена еднакратна доза од суспензија на валсартан (просечно: 0.9 до 2 mg/kg, со максимална доза од 80 mg), клиренсот (литри/час/kg) на валсартан беше компарабилен во сите возрастни групи од 1 до 16 години и сличен на оној со возрасните кои ја примаат истата формулација.

Нарушена бубрежна функција

Не беше испитувана употребата кај педијатриски пациенти со креатинин клиренс < 30 ml/min и педијатриски пациенти на дијализа; затоа, не се препорачува употреба на валсартан кај овие пациенти. Не е потребно прилагодување на дозирањето кај педијатриски пациенти со креатинин клиренс > 30 ml/min. Потребно е внимателно следење на бубрежната функција и серумскиот калиум (погледнете во 4.2 и 4.4).

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Неклиничките податоци покажаа дека нема посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедна фармакологија, студиите за токсичност при повторена доза, генотоксичност и карциноген потенцијал.

Кај стаорци, токсичните дози за мајката (600 mg/kg/дневно) за време на последните денови од гестацијата и лактацијата предизвикаа пониска стапка на преживување, пониска телесна тежина и задоцнет развој (откачување на ушната школка и отворање на ушниот канал) кај младенчињата (погледнете во 4.6). Овие дози кај стаорците (600 mg/kg/дневно) се околу 18 пати поголеми од максимално препорачаната доза кај луѓето врз основа на mg/m² (пресметките се однесуваат на орална доза од 320 mg/дневно и пациент од 60 kg).

При неклиничките студии за испитување на безбедноста, високите дози на валсартан (200 до 600 mg/kg телесна тежина) кај стаорците предизвикаа намалување на параметрите на црвените крвни клетки (еритроцити, хемоглобин, хематокрит) и докази за промени во бубрежната хемодинамика (малку покачена плазма уреа, ренална тубуларна хиперплазија и базофилија кај мажи). Овие дози кај стаорците (200 и 600 mg/kg/дневно) се околу 6 и 18 пати поголеми од максимално препорачаната доза кај луѓето врз основа на mg/m² (пресметките се однесуваат на орална доза од 320 mg/дневно и пациент од 60 kg).

Кај одреден вид на мајмуни при слични дози, промените беа слични иако посериозни, особено на бубрезите каде што промените се развија до нефропатија која вклучуваше покачена уреа и креатинин.

Исто така, беше забележана хипертрофија на бубрежните јукстагломеруларни клетки кај двата вида. Сите промени се сметаа дека беа предизвикани од фармаколошкото дејство на валсартан кој предизвикува продолжена хипотензија, особено кај одредени видови на мајмуни. При терапевтски дози на валсартан кај луѓето, хипертрофијата на бубрежните јукстагломеруларни клетки нема некое значење.

Педијатриска популација

Дневното перорално дозирање на валсартан кај новородените/младите стаорци (од седмиот постнатален ден до седумдесетиот постнатален ден) при ниски дози од 1 mg/kg/дневно (околу 10-35% од максималната препорачана педијатриска доза од 4 mg/kg/дневно на основа на ситемската изложеност) предизвика перзистентно, иреверзибилно оштетување на бубрегот. Горенаведените ефекти претставуваат очекуван пренагласен фармаколошки ефект од инхибиторите на ангиотензин-конвертирачкиот ензим и ангиотензин II тип 1 блокаторите; вакви ефекти се забележани кај стаорци кои биле третирани со валсартан за време на првите 13 дена од животот.

Овој период се препокрива со 36 недели од гестацијата кај луѓето што повремено може да се прошири до 44 недели по зачнувањето кај луѓето. Стаорците во студијата со валсартан беа дозирани до седумдесетиот ден и ефектите врз созревањето на бубрезите (постнатални 4-6 недели) не можат да се исклучат. Функционалното бубрежно созревање е процес кој трае за време на првата година од животот кај луѓето. Како последица на тоа, не може да се исклучи клиничката значајност кај деца до 1 година, додека предклиничките податоци не укажуваат на потреба од загриженост за безбедноста кај децата постари од 1 година.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

Листа на екципиенси

Јадро на таблетата:

лактоза монохидрат

микрокристална целулоза (E460)

SmPCPIL036656/1

14.02.2013 – Updated: 14.02.2013

Page 15 of 17

CONFIDENTIAL

застапување КРКА-ФОРМА
ДООЕЛ УГОС-МЕДИОС
СКОПЈЕ

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

повидон
кроскармелоза натриум (E468)
колоидна безводна силика
магнезиум стеарат (E572).

Филм-обвивка на таблетите од 80 mg:

хипромелоза (E464)
титаниум диоксид (E171)
црвен железно оксид (E172)
макрогол 4000.

Филм-обвивка на таблетите од 160 mg:

хипромелоза (E464)
титаниум диоксид (E171)
жолт железно оксид (E172)
црвен железно оксид (E172)
макрогол 4000.

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување на температура до 30°C.

6.5 Пакување

Блистер (PVC/PE/PVDC фолија, Al фолија): 28 филм-обложени таблети (4 блистери со по 7 таблети), во кутија.

Блистер (PVC/PE/PVDC фолија, Al фолија): 30 филм-обложени таблети (2 блистери со по 15 таблети), во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје,
Република Македонија.

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Валсакор филм-обложени таблети 28 x 80 mg: 15-4780/12
Валсакор филм-обложени таблети 28 x 160 mg: 15-4781/12
Валсакор филм-обложени таблети 30 x 80 mg:
Валсакор филм-обложени таблети 30 x 160 mg:

1.3.1	Valsartan
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Валсакор филм-обложени таблети 28 x 80 mg: 28.06.2007 / 10.09.2012
Валсакор филм-обложени таблети 28 x 160 mg: 28.06.2007 / 10.09.2012
Валсакор филм-обложени таблети 30 x 80 mg:
Валсакор филм-обложени таблети 30 x 160 mg:

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

