SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Valomindo 160 mg/1,5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Valomindo 160 mg/1,5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem
Jedna tableta sadrži 160 mg valsartana i 1,5 mg indapamida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s prilagođenim oslobađanjem

Valomindo 160 mg/1,5 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem: okrugle, bikonveksne dvoslojne tablete. Jedan sloj je svijetlo smećkasto žute boje, prošaran, s oznakom VI2. Drugi sloj je bijele do žuto bijele boje. Dimenzije tablete: promjer približno 11 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Valomindo je indiciran kao zamjenska terapija za liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih bolesnika čija je bolest već dobro kontrolirana istodobnom primjenom valsartana i indapamida koji se daju u istim dozama kao u kombinaciji, ali u zasebnim tabletama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena dnevna doza je jedna tableta navedene jačine.
Fiksna kombinacija doza nije prikladna za započinjanje terapije.

Prije prelaska na Valomindo bolesnike je potrebno kontrolirati stabilnim dozama monokomponenti koja se uzimaju istodobno. Doza lijeka Valomindo treba se temeljiti na dozama pojedinačnih komponenti kombinacije u trenutku prelaska.

Ako je potrebna promjena doziranja, potrebno ju je provesti individualnom titracijom pojedinačnih komponenata.

Posebne populacije

Starije osobe
U starijih se osoba kreatinin u plazmi mora prilagoditi u odnosu na dob, težinu i spol. Stariji bolesnici mogu se liječiti lijekom Valomindo kada je njihova bubrežna funkcija normalna ili samo minimalno oštećena.

Oštećenje funkcije bubrega
U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) liječenje je

HALMED
17 - 07 - 2026
ODOBRENO

kontraindicirano.
Tiazidni i srodni diuretici potpuno su učinkoviti samo ako je bubrežna funkcija normalna ili samo minimalno oštećena.

Oštećenje funkcije jetre
Valomindo je kontraindiciran u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre, bilijarnom cirozom i u bolesnika s kolestazom (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija
Valomindo se ne preporučuje u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.
Sigurnost i djelotvornost lijeka Valomindo nisu utvrđene u tim populacijama.

Način primjene
Za peroralnu primjenu.
Valomindo se može uzimati neovisno o obroku i potrebno ga uzimati s vodom.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar, na druge sulfonamide ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Blago, umjereno ili teško oštećenje funkcije jetre, bilijarna ciroza, kolestaza ili hepatična encefalopatija.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
- Istodobna primjena lijeka Valomindo s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Teško zatajenje bubrega.
- Hipokalijemija.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Razina kalija u plazmi
Istodobna primjena valsartana s nadomjescima kalija, diureticima koji štede kalij, zamjenama za sol koje sadrže kalij ili drugim lijekovima koji mogu povisiti razine kalija (heparin, itd.) se ne preporučuje. Po potrebi se može provesti kontrola kalija.

Deplecija kalija s hipokalijemijom predstavlja glavni rizik kod primjene tiazidnih diuretika i tiazidima srodnih diuretika. Rizik od pojave hipokalijemije (< 3,4 mmol/l) potrebno je spriječiti u nekih visokorizičnih skupina kao što su starije osobe, pothranjene osobe i/ili osobe koje uzimaju više lijekova, bolesnici oboljeli od ciroze jetre s edemima i ascitesom, koronarni bolesnici i bolesnici sa zatajivanjem srca. Kod takvih slučajeva hipokalijemija povećava kardijalnu toksičnost preparata digitalisa i rizik od pojave aritmija.

U pojedinaca koji imaju dugi QT interval također postoji rizik tih pojava, bilo da je uzrok kongenitalan ili jatrogen. Hipokalijemija, kao i bradikardija, predstavljaju predisponirajući faktor za nastup teških poremećaja ritma, posebno potencijalno fatalne *torsades de pointes*.

U svim gore navedenim slučajevima potrebno je učestalije određivanje razine kalija. Prvo mjerenje razine kalija u plazmi treba obaviti tijekom prvog tjedna liječenja.

Utvrđivanje hipokalijemije zahtijeva odgovarajuću korekciju. Hipokalijemija povezana s niskom koncentracijom magnezija u serumu može biti refraktorna na liječenje ako se ne korigira razina magnezija u serumu.

Razina natrija u plazmi
Manjak natrija i/ili volumena potrebno je korigirati prije početka liječenja lijekom Valomindo.

HALMED
17 - 07 - 2026
ODOBRENO

Razina natrija u plazmi mora se odrediti prije početka liječenja indapamidom i zatim u redovitim razmacima. Sniženje razine natrija u plazmi na početku može biti asimptomatsko pa je stoga ključno redovito praćenje, a određivanje razine mora biti učestalije u starijih bolesnika i bolesnika s cirozom (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9). Svako liječenje diureticima može izazvati hiponatrijemiju koja ponekad može imati ozbiljne posljedice. Hiponatrijemija s hipovolemijom odgovorna je za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju.

Istodobni gubitak kloridnih iona može dovesti do sekundarne kompenzatorne metaboličke alkaloze: incidencija i stupanj ovog učinka su blagi.

Razina magnezija u plazmi
Dokazano je da tiazidi i srodni diuretici, uključujući indapamid, povećavaju izlučivanje magnezija urinom, što može uzrokovati hipomagnezijemiju (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Razina kalcija u plazmi
Tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcija putem urina i uzrokovati blago i prolazno povećanje razina kalcija u plazmi. Značajno povišene razine kalcija mogu biti povezane s nedijagnosticiranim hiperparatireoidizmom.

Kod takvih slučajeva liječenje se mora prekinuti prije ispitivanja funkcije paratireoidne žlijezde.

Glukoza u krvi
Kontrola glukoze u krvi važna je u dijabetičara, osobito kod hipokalijemije.

Mokraćna kiselina
U hiperuricemičnih bolesnika liječenih indapamidom povećana je sklonost napadima gihta.

Oštećenje funkcije bubrega
Tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici u potpunosti su učinkoviti jedino kad je bubrežna funkcija uredna ili samo blago oštećena (razina kreatinina u plazmi manja od približno 25 mg/l, odnosno 220 µmol/l za odrasle osobe). U starijih osoba vrijednost razine kreatinina u plazmi mora se prilagoditi ovisno o dobi, tjelesnoj težini i spolu bolesnika.
Hipovolemija, nastala zbog gubitka vode i natrija, izazvana djelovanjem diuretika na početku liječenja, uzrokuje smanjenje glomerularne filtracije. To može dovesti do povećane razine ureje i kreatinina u krvi. Ova prolazna funkcionalna bubrežna insuficijencija nema posljedice za osobe s normalnom funkcijom bubrega, međutim može pogoršati postojeće oštećenje funkcije bubrega.

Stenoza bubrežne arterije
U bolesnika s obostranom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije kod postojanja samo jednog bubrega, sigurnost primjene valsartana nije utvrđena.
Kratkotrajna primjena valsartana u dvanaest bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom zbog jednostrane stenoze bubrežne arterije nije prouzročila znatnije promjene u bubrežnoj hemodinamici, serumskom kreatininu ni dušiku iz ureje u krvi (engl. *blood urea nitrogen*, BUN). No, budući da drugi lijekovi, koji utječu na sustav renin-angiotenzin, mogu povisiti razinu ureje i kreatinina u krvi bolesnika s jednostranom stenozom bubrežne arterije, preporučuje se praćenje bubrežne funkcije kada se bolesnici liječe valsartanom.

Presađivanje bubrega
Trenutno ne postoji iskustvo o sigurnosti primjene valsartana u bolesnika kojima je nedavno presađen bubreg.

Intestinalni angioedem
Intestinalni angioedem prijavljen je u bolesnika liječenih antagonistima receptora angiotenzina II uključujući valsartan (vidjeti dio 4.8). U tih se bolesnika očitovao kao bol u abdomenu, mučnina, povraćanje i proljev. Simptomi su se povukli nakon prekida primjene antagonista receptora

HALMED
17 - 07 - 2026
ODOBRENO

angiotenzina II. Ako se dijagnosticira intestinalni angioedem, potrebno je prekinuti primjenu valsartana i započeti odgovarajuće praćenje dok se ne postigne potpuno povlačenje simptoma.

Oštećenje funkcije jetre
Primjena lijeka Valomindo je kontraindicirana u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre, bilijarnom cirozom i u bolesnika s kolestazom (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Kada je funkcija jetre oštećena, tiazidima srodni diuretici mogu izazvati jetrenu encefalopatiju, osobito u slučaju neravnoteže elektrolita. Ako se to dogodi, primjena diuretika mora se odmah prekinuti.

Primarni hiperaldosteronizam
Bolesnike s primarnim hiperaldosteronizmom se ne bi trebalo liječiti valsartanom jer njihov renin-angiotenzin sustav nije aktiviran.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, opstrukcijska hipertrofična kardiomiopatija
Kao i pri uporabi ostalih vazodilatatora, nužan je poseban oprez u bolesnika sa stenozom aortnog ili mitralnog zaliska ili s opstruktivnom hipertrofičnom kardiomiopatijom (engl. *hypertrophic obstructive cardiomyopathy*, HOCM).

Trudnoća
Primjena blokatora angiotenzin II receptora (engl. *angiotensin II receptor blockers*, ARB) ne smije se započeti tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak terapije ARB-om ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću potrebno je prebaciti na drugo antihipertenzivno liječenje koje ima utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje ARB-om se mora odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti s drugom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Angioedem u anamnezi
Angioedem, uključujući oticanje grkljana i glotisa, koji je uzrokovao opstrukciju dišnih putova i/ili oticanje lica, usana, ždrijela, i/ili jezika, prijavljen je u bolesnika liječenih valsartanom; neki od ovih bolesnika iskusili su angioedem s drugim lijekovima, uključujući ACE inhibitore. Primjenu lijeka Valomindo u bolesnika u kojih se razvio angioedem mora se odmah prekinuti, a Valomindo se ne smije ponovno primijeniti (vidjeti dio 4.8.).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)
Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, ARB-a ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, ARB-a ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.
ACE inhibitori i ARB-ovi ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Fotosenzitivnost
Opisani su slučajevi fotosenzitivnih reakcija vezani uz primjenu tiazida i tiazidima srodnih diuretika (vidjeti dio 4.8). Ako se reakcija fotosenzitivnosti javi tijekom primjene lijeka, preporučuje se prekid liječenja. No, ako se ponovno uvođenje diuretika smatra neophodnim, preporuka je zaštiti dijelove kože izložene suncu ili umjetnim UVA-zrakama.

Sportaši
Za sportaše je važno da ovaj lijek sadrži djelatnu tvar koja može uzrokovati pozitivan nalaz kod testiranja na doping.

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta
Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma

HALMED
17 - 07 - 2026
ODOBRENO

zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštrine vida ili očne boli i tipično se javljaju u roku od nekoliko sati do tjedana od početka uzimanja lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Prvo je potrebno prekinuti liječenje što je brže moguće. Ako se ne postigne kontrola intraokularnog tlaka, potrebno je razmotriti potrebu za hitnim medicinskim ili kirurškim zahvatima. Čimbenici rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamide ili penicilin.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Povezano s valsartanom

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) s ARB (engl. angiotensin II receptor blocker), ACEI (engl. angiotension-converting enzyme inhibitor) ili aliskirenom
Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, ARB-a ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Ne preporučuje se istodobna primjena

Litij
Prijavljeno je reverzibilno povećanje koncentracije litija u serumu i toksičnost pri istodobnoj primjeni litija s inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima ili blokatorima angiotenzin II receptora, uključujući valsartan. Ako je takva kombinacija neophodna, preporučuje se pažljivo praćenje razine litija u serumu. Pretpostavlja se da opasnost od toksičnosti litija može biti dodatno povećana ako se primjenjuje i diuretik.

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjene za sol koje sadrže kalij i ostale tvari koje mogu povećati razinu kalija
Ako se u kombinaciji s valsartanom smatra nužnim primijeniti lijek koji utječe na razinu kalija, savjetuje se redovito praćenje razine kalija u plazmi.

Potreban je oprez kod istodobne primjene

Nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. non-steroidal anti-inflammatory medicines, NSAIDs), uključujući selektivne COX-2 inhibitore, acetilsalicilatnu kiselinu (>3 g/dan) i neselektivne NSAID-e
Ako se blokatori angiotenzin II receptora primjenjuju istodobno s NSAID-ima, može doći do slabljenja antihipertenzivnog učinka. Osim toga, istodobna primjena blokatora angiotenzin II receptora i NSAID-a može povećati rizik od pogoršanja bubrežne funkcije i dovesti do porasta razine kalija u serumu. Stoga se preporučuje praćenje bubrežne funkcije na početku liječenja, kao i odgovarajuća hidracija bolesnika.

Transmembranski prijenosnici
In vitro podaci ukazuju da je valsartan supstrat jetrenog transportera OATP1B1/OATP1B3 i jetrenog efluksnog transportera MRP2. Klinički značaj ovog nalaza nije poznat. Istodobna primjena inhibitora transportera (npr. rifampicin, ciklosporin) ili efluksnog transportera (npr. ritonavir) može povećati sistemsku izloženost valsartanu. Potrebna je odgovarajuća skrb na početku i na kraju istodobnog liječenja s takvim lijekovima.

Ostalo
Kod ispitivanja interakcija s valsartanom nisu nađene klinički značajne interakcije između valsartana i nekih od sljedećih tvari: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipin, glibenklamid.

HALMED
17 - 07 - 2026
ODOBRENO

Povezano s indapamidom

Kombinacije koje se ne preporučuju

Litij
Povišena razina litija u plazmi uz znakove predoziranja, npr. pri neslanoj dijeti (smanjeno izlučivanje litija urinom). Ako je liječenje diureticima ipak neophodno, potrebno je pažljivo praćenje razine litija u plazmi i prilagođavanje doze.

Kombinacije koje zahtijevaju oprez pri uporabi

Lijekovi koji mogu izazvati torsades de pointes:
- antiaritmici skupine Ia (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid),
- antiaritmici skupine III (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid),
- neki antipsihotici: fenotiazini (klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin),
- benzamidi (amisulpird, sulpirid, sultoprid, tiaprid),
- butirofenoni (droperidol, haloperidol),
- ostali: bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. eritromicin, halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloksacin, moksifloksacin, i.v. vinkamin.

Povećani rizik od ventrikularnih aritmija, osobito *torsades de pointes* (hipokalijemija je čimbenik rizika). Prije uvođenja ove kombinacije potrebno je pratiti razinu kalija te ju po potrebi korigirati. Praćenje kliničke slike, elektrolita u plazmi te EKG-a. Koristite lijekove koji ne uzrokuju *torsades de pointes* u prisutnosti hipokalijemije.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (sustavni način primjene) uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2 (COX-2 inhibitore) i visoku dozu acetilsalicilatne kiseline (≥ 3 g/dan)
Moguće je smanjenje antihipertenzivnog učinka indapamida. Rizik od akutnog zatajenja bubrega u dehidriranih bolesnika (smanjena glomerularna filtracija). Bolesnik mora piti veće količine tekućine; potrebno je praćenje funkcije bubrega od početka liječenja.

Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori)
Na početku liječenja ACE inhibitorom moguća je pojava iznenadne hipotenzije i/ili akutnog zatajenja bubrega u bolesnika s već postojećom deplecijom natrija (osobito u bolesnika sa stenozom bubrežne arterije).
Kada je prijašnje liječenje diureticima uzrokovalo depleciju natrija u bolesnika s hipertenzijom, neophodno je:
- prekinuti primjenu diuretika 3 dana prije početka liječenja ACE inhibitorom i po potrebi ponovo uvesti diuretik s hipokalijemijskim djelovanjem ili
- dati niske početne doze ACE inhibitora i povećavati ih vrlo postupno.

U bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca započeti s vrlo niskom dozom ACE inhibitora, po mogućnosti tek nakon smanjenja doze već uvedenog hipokalijemijskoga diuretika.

U svim je slučajevima potrebno pratiti funkciju bubrega (razinu kreatinina u plazmi) tijekom prvih tjedana liječenja ACE inhibitorom.

Ostali lijekovi koji uzrokuju hipokalijemiju: amfotericin B (i.v.), glukokortikoidi i mineralokortikoidi (sustavna primjena), tetrakozaktid, stimulirajući laksativi.
Rizik od hipokalijemije je povećan (aditivni učinak). Praćenje razine kalija i po potrebi korekcija. Posebna pozornost potrebna je u slučajevima istodobnog liječenja s digitalisom. Trebaju se primjenjivati nestimulirajući laksativi.

Baklofen
Pojačan antihipertenzivni učinak.
Potrebno je hidrirati bolesnika; praćenje bubrežne funkcije na početku liječenja.

HALMED
17 - 07 - 2026
ODOBRENO

Pripravci digitalisa
Hipokalijemija i/ili hipomagnezijemija stvaraju predispoziciju za toksične učinke digitalisa.
Potrebno je praćenje razine kalija i magnezija u plazmi i EKG-a te, po potrebi, prilagoditi liječenje.

Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pozornost

Alopurinol
Istodobna primjena s indapamidom može povećati incidenciju reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Kombinacije koje je potrebno razmotriti

Diuretici koji štede kalij (amilorid, spironolakton, triamteren)
Dok su ove racionalne kombinacije u nekih bolesnika korisne, mogu se ipak pojaviti hipokalijemija ili hiperkalijemija (osobito u bolesnika s bubrežnim zatajenjem ili šećernom bolešću). Potrebno je pratiti razinu kalija u plazmi i EKG i, ako je potrebno, revidirati liječenje.

Metformin
Povećani rizik nastanka laktacidoze zbog metformina kao posljedica mogućeg zatajenja funkcije bubrega povezanog s primjenom diuretika, osobito diuretika Henleove petlje. Metformin se ne smije primjenjivati kada razina kreatinina u plazmi prelazi 15 mg/l (135 μmol/l) u muškaraca i 12 mg/l (110 μmol/l) u žena.

Kontrastna sredstva koja sadrže jod
Rizik od akutnog zatajenja bubrega povećan je u bolesnika koji su dehidrirali zbog uzimanja diuretika, osobito kada se koriste visoke doze kontrastnog sredstva koje sadrži jod.
Rehidracija se treba obaviti prije primjene jodirane komponente.

Antidepresivi imipraminskog tipa, neuroleptici
Povećani antihipertenzivni učinak i povećani rizik od ortostatske hipotenzije (aditivni učinak).

Kalcij (soli)
Rizik od hiperkalcijemije zbog smanjene eliminacije kalcija urinom.

Ciklosporin, takrolimus
Rizik od porasta razine kreatinina u plazmi bez ikakve promjene razine ciklosporina u krvi, čak i kada ne postoji deplecija vode i natrija.

Kortikosteroidi, tetrakozaktid (sustavna primjena)
Smanjenje antihipertenzivnog učinka (zadržavanje vode/natrija izazvano kortikosteroidima).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena blokatora angiotenzin II receptora (engl. *angiotensin II receptor blockers*, ARB) se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena ARB-a je kontraindicirana tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Na temelju epidemioloških dokaza rizika teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima tijekom prvog tromjesečja ne može se donijeti zaključak; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. S obzirom na to da nema podataka iz kontroliranih epidemioloških ispitivanja o riziku primjene ARB-ova, sličan rizik može postojati i za ovu skupinu lijekova. Ako nastavak terapije ARB-om nije neophodan, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se trudnoća utvrdi, liječenje ARB-om treba odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti alternativnu terapiju.

HALMED
17 - 07 - 2026
ODOBRENO

Poznato je da izloženost terapiji ARB-ovima tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće u ljudi izaziva fetotoksičnost (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, usporeno okoštavanje lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenziju, hiperkalijemiju); vidjeti također dio 5.3. „Neklinički podaci o sigurnosti primjene".
Ako je došlo do izloženosti ARB-ovima od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, savjetuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

Dojenčad majki koje su uzimale ARB-ove treba pažljivo pratiti zbog mogućnosti pojave hipotenzije (vidjeti također dijelove 4.3 i 4.4).

Nema podataka ili su podaci o primjeni indapamida u trudnoći ograničeni (manje od 300 trudnoća). Produljena izloženost tiazidima tijekom trećeg tromjesečja trudnoće može smanjiti volumen plazme u majke, kao i uteroplacentalni protok krvi, što može uzrokovati fetoplacentalnu ishemiju i zaostajanje u rastu.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.).

Dojenje

Valomindo se ne smije koristiti tijekom dojenja.

Budući da nisu dostupne informacije o primjeni valsartana tijekom dojenja, valsartan se tijekom dojenja ne preporučuje te se savjetuje zamjensko liječenje lijekovima s bolje utvrđenim sigurnosnim profilom, osobito kod dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

Nema dovoljno podataka o izlučivanju indapamida i njegovih metabolita u majčino mlijeko. Moguća je pojava preosjetljivosti na derivate sulfonamida i hipokalijemija. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.
Indapamid je srodan tiazidskim diureticima koji su povezani, tijekom dojenja, sa smanjenjem pa čak i prestankom laktacije.

Plodnost
Valsartan nije imao štetne učinke na reproduktivna svojstva muških ili ženskih štakora pri oralnim dozama do najviše 200 mg/kg/dan. Ta je doza 6 puta veća od najveće preporučene doze za ljude na temelju mg/m^2 (kalkulacije su rađene s oralnom dozom od 320 mg/dan i bolesniku tjelesne težine od 60 kg).

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazala utjecaj na plodnost mužjaka niti ženki štakora (vidjeti dio 5.3). Ne očekuju se učinci na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Valsartan/indapamid može izazvati različite reakcije u odnosu na sniženje krvnog tlaka u pojedinim slučajevima, osobito na početku liječenja. Prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima mora se uzeti u obzir da se može javiti omaglica ili umor.

4.8 Nuspojave

- Vrlo često (≥ 1/10)
- Često (≥ 1/100 i < 1/10)
- Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)
- Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)
- Vrlo rijetko (< 1/10 000)
- Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka)

HALMED
17 - 07 - 2026
ODOBRENO

Sažetak sigurnosnog profila
U kontroliranim je kliničkim ispitivanjima sveukupna incidencija nuspojava u odraslih bolesnika s hipertenzijom bila usporediva u onih koji s primali valsartan s onima koji su primali placebo te je u skladu s farmakologijom valsartana. Incidencija nuspojava nije bila povezana s dozom ni trajanjem liječenja, a nije uočena ni povezanost sa spolom, dobi ili rasom. Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima s valsartanom, nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet, kao i laboratorijski nalazi, navedeni su ispod, podijeljeni prema organskim sustavima.

Najčešće prijavljene nuspojave pri liječenju indapamidom su hipokalijemija, reakcije preosjetljivosti, uglavnom kožne, u osoba predisponiranih za alergijske i astmatične reakcije te makulopapulozni osip. Većina nuspojava koje se tiču kliničkih ili laboratorijskih parametara ovise o dozi.

Tablični prikaz nuspojava

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su predstavljene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojave**	**Valsartan**	**Indapamid**
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Agranulocitoza	–	Vrlo rijetko
	Aplastična anemija	–	Vrlo rijetko
	Hemolitička anemija	–	Vrlo rijetko
	Leukopenija	–	Vrlo rijetko
	Trombocitopenija	Nepoznato	Vrlo rijetko
	Sniženje vrijednosti hemoglobina, sniženje vrijednosti heematokrita, neutropenija	Nepoznato	–
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost uključujući serumsku bolest	Nepoznato	–
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperkalcijemija	–	Vrlo rijetko
	Hipokalijemija (vidjeti dio 4.4)	–	Često
	Hiponatrijemija (vidjeti dio 4.4)	Nepoznato	Manje često
	Hipokloremija	–	Rijetko
	Hipomagnezijemija	–	Rijetko
	Povišene vrijednosti kalija u serumu	Nepoznato	–
Poremećaji živčanog sustava	Vrtoglavica	Manje često	Rijetko
	Glavobolja	–	Rijetko
	Parestezije	–	Rijetko
	Sinkopa	–	Nepoznato
Poremećaji oka	Miopija	–	Nepoznato
	Zamućen vid	–	Nepoznato
	Oštećenje vida	–	Nepoznato
	Akutni glaukom zatvorenog kuta	–	Nepoznato
	Efuzija žilnice	–	Nepoznato
Srčani poremećaji	Aritmija	–	Vrlo rijetko
	Torsade de pointes (potencijalno s fatalnim ishodom) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	–	Nepoznato
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija	–	Vrlo rijetko
	Vaskulitis	Nepoznato	–
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i	Kašalj	Manje često	–

HALMED
17 - 07 - 2026
ODOBRENO

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojave**	**Valsartan**	**Indapamid**
sredoprsja			
Poremećaji probavnog sustava	Povraćanje	–	Manje često
	Mučnina	–	Rijetko
	Konstipacija	–	Rijetko
	Suha usta	–	Rijetko
	Pankreatitis	–	Vrlo rijetko
	Bolovi u abdomenu	Manje često	–
	Intestinalni angioedem	Vrlo rijetko	–
Poremećaji jetre i žuči	Porast vrijednosti pokazatelja jetrene funkcije uključujući povišene vrijednosti bilirubina u serumu	Nepoznato	–
	Poremećena funkcije jetre	–	Vrlo rijetko
	Mogući nastanak hepatičke encefalopatije u slučaju insuficijencije jetre (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.)	–	Nepoznato
	Hepatitis	–	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Reakcije preosjetljivosti	–	Često
	Makulopapulozni osip	–	Često
	Purpura	–	Manje često
	Angioedem	Nepoznato	Vrlo rijetko
	Urtikarija	–	Vrlo rijetko
	Toksična epidermalna nekroliza	–	Vrlo rijetko
	Stevens-Johnsonov sindrom	–	Vrlo rijetko
	Moguće pogoršanje već postojećeg akutnog diseminiranog lupusa eritematozusa	–	Nepoznato
	Reakcije fotoosjetljivosti (vidjeti dio 4.4)	–	Nepoznato
	Bulozni dermatitis, osip, svrbež	Nepoznato	–
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mijalgija	Nepoznato	–
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Zatajenje bubrega	Nepoznato	Vrlo rijetko
	Porast kreatinina u serumu	Nepoznato	–
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Erektilna disfunkcija	–	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor	Manje često	Rijetko
Pretrage	Produljen QT interval u elektrokardiogramu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	–	Nepoznato
	Povišene razine glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4)	–	Nepoznato
	Povišene razine mokraćne kiseline u krvi (vidjeti dio 4.4)	–	Nepoznato
	Povećane razine enzima jetre	–	Nepoznato

Opis odabranih nuspojava

Tijekom ispitivanja faze II i III u kojima su uspoređeni indapamid u dozi od 1,5 mg i 2,5 mg, analiza razine kalija u plazmi pokazala je učinak indapamida ovisan o dozi:

- Indapamid u dozi od 1,5 mg: Kalij u plazmi < 3,4 mmol/l zabilježen je u 10% bolesnika, a < 3,2 mmol/l u 4% bolesnika nakon 4 do 6 tjedana liječenja. Nakon 12 tjedana liječenja srednja vrijednost pada razine kalija u plazmi iznosila je 0,23 mmol/l.

HALMED
17 - 07 - 2026
ODOBRENO

- Indapamid u dozi od 2,5 mg: Kalij u plazmi < 3,4 mmol/l zabilježen je u 25% bolesnika, a < 3,2 mmol/l u 10% bolesnika nakon 4 do 6 tjedana liječenja. Nakon 12 tjedana liječenja srednja vrijednost pada razine kalija u plazmi iznosila je 0,41 mmol/l.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava; navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Povezano s valsartanom

Predoziranje valsartanom može rezultirati izrazitom hipotenzijom, što može dovesti do smanjene razine svijesti, cirkulatornog kolapsa i/ili šoka.

Povezano s indapamidom

Nije ustanovljena toksičnost indapamida do doze od 40 mg, tj. doze koja je 27 puta veća od terapijske. Znakovi akutnoga trovanja u prvom se redu manifestiraju poremećajem ravnoteže vode i elektrolita (hiponatrijemija, hipokalijemija). Od kliničkih pojava moguće su mučnina, povraćanje, hipotenzija, grčevi, vrtoglavica, omamljenost, smetenost, poliurija ili oligurija sve do anurije (zbog hipovolemije).

Liječenje

Povezano s valsartanom

Terapijske mjere ovise o vremenu uzimanja te o vrsti i težini simptoma, pri čemu je najvažnije stabilizirati stanje krvnog optoka.
Nastupi li hipotenzija, bolesnika treba poleći na leđa i korigirati volumen krvi.
Valsartan se vjerojatno ne može ukloniti hemodijalizom.

Povezano s indapamidom

Početne mjere uključuju brzo uklanjanje uzetoga lijeka (uzetih lijekova), ispiranjem želuca i/ili davanjem aktivnoga ugljena, a nakon toga ponovno uspostavljanje normalne ravnoteže vode i elektrolita u zdravstvenoj ustanovi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: blokatori angiotenzin II receptora (ARB), kombinacije, blokatori angiotenzin II receptora s diureticima, ATK oznaka: C09DA03.

Valsartan

Mehanizam djelovanja

Valsartan je oralno aktivan, snažan i specifičan blokator angiotenzin II receptora (Ang II). Djeluje selektivno na AT_1 podtip receptora koji je odgovoran za poznate učinke angiotenzina II. Povišene razine Ang II u plazmi nakon blokade AT_1 receptora valsartanom mogu stimulirati neblokirani AT_2

HALMED
17 - 07 - 2026
ODOBRENO

receptor za koji se čini da je protuteža učinku AT_1 receptora. Valsartan ne pokazuje nikakvu aktivnost u smislu parcijalnog agonista AT_1 receptora te ima znatno veći (oko 20 000 puta) afinitet za AT_1 receptore nego za AT_2 receptore. Nije poznato da li se valsartan veže ili blokira receptore za druge hormone ili ionske kanale za koje se zna da su važni za kardiovaskularnu regulaciju.

Farmakodinamički učinci

Valsartan ne inhibira ACE (poznat i kao kininaza II), koji pretvara Ang I u AngII te razgrađuje bradikinin. Budući da nemaju učinka na ACE, niti potenciraju bradikinin ili tvar P, nije vjerojatno da su blokatori angiotenzin II receptora povezani s kašljem. U kliničkim ispitivanjima u kojima se valsartan uspoređivao s ACE inhibitorom, incidencija suhog kašlja bila je značajno ($p<0,05$) niža u bolesnika liječenih valsartanom u odnosu na one liječene ACE inhibitorom (2,6% u odnosu na 7,9%). U kliničkom ispitivanju bolesnika s anamnezom suhog kašlja tijekom liječenja ACE inhibitorom, kašalj se javio u 19,5% ispitanika koji su primali valsartan i u 19% ispitanika koji su primali tiazidni diuretik u usporedbi sa 68,5% ispitanika liječenih ACE inhibitorom ($p<0,05$).

Indapamid

Mehanizam djelovanja

Indapamid je derivat sulfonamida s indolskim prstenom, farmakološki srodan skupini tiazidnih diuretika, koji djeluje tako da inhibira reapsorpciju natrija u kortikalnom dilucijskom segmentu.

Farmakodinamički učinci

Indapamid povećava izlučivanje natrija i klorida u urinu i, u manjoj mjeri, izlučivanje kalija i magnezija, čime povećava količinu urina i ima antihipertenzivno djelovanje.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Povezano s valsartanom

Primjena valsartana u bolesnika s hipertenzijom uzrokuje sniženje krvnog tlaka, bez utjecaja na srčanu frekvenciju.
U većine bolesnika antihipertenzivno djelovanje započinje unutar 2 sata nakon primjene pojedinačne oralne doze, a maksimalno se sniženje krvnog tlaka postiže unutar 4-6 sati. Antihipertenzivno djelovanje traje preko 24 sata nakon uzete doze. Pri ponavljanom doziranju, antihipertenzivni učinak se pouzdano javlja unutar 2 tjedna, a maksimalni učinci se postižu unutar 4 tjedna te se održavaju pri dugotrajnoj terapiji. U kombinaciji s hidroklorotiazidom postiže se dodatno značajno sniženje krvnog tlaka.
Pri naglom prekidu liječenja valsartanom nije bilo pojave povratne hipertenzije ni drugih klinički štetnih događaja.

U hipertenzivnih bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2 i mikroalbuminurijom, valsartan je smanjio izlučivanje albumina urinom. Kliničko ispitivanje MARVAL (engl. *Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) procjenjivalo je smanjenje izlučivanja albumina urinom uzrokovano valsartanom (80-160 mg/jednom dnevno) u usporedbi s amlodipinom (5-10 mg/jednom dnevno) u 332 bolesnika s dijabetesom tipa 2 (srednja dob: 58 godina; 265 muškaraca) s mikroalbuminurijom (valsartan: 58 µg/min; amlodipin: 55,4 µg/min), normalnim ili povišenim krvnim tlakom i očuvanom funkcijom bubrega (kreatinin u krvi <120 µmol/l). U 24. tjednu izlučivanje albumina urinom bilo je smanjeno ($p<0,001$) za 42% (-24,2 µg/min; 95% CI: -40,4 do -19,1) s valsartanom te otprilike 3% (-1,7 µg/min; 95% CI: -5,6 do 14,9) s amlodipinom, unatoč sličnim stopama sniženja krvnog tlaka u obje skupine.

Kliničko ispitivanje DROP (engl. *Diovan Reducion of Proteinuria*) dodatno je ispitivalo djelotvornost valsartana u smanjenju izlučivanja albumina urinom u 391 hipertenzivnog bolesnika (krvni tlak=150/88 mmHg) s dijabetes melitusom tipa 2, albuminurijom (srednja vrijednost=102 µg/min; 20-

HALMED
17 - 07 - 2026
ODOBRENO

700 µg/min) i očuvanom funkcijom bubrega (srednja vrijednost kreatinina u serumu=80 µmol/l). Bolesnici su randomizirani da primaju jednu od tri doze valsartana (160, 320 i 640 mg/jednom dnevno) te liječeni 30 tjedana. Cilj kliničkog ispitivanja bio je odrediti optimalnu dozu valsartana za smanjenje izlučivanja albumina urinom u hipertenzivnih bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2. U 30. tjednu izlučivanje albumina urinom je značajno smanjeno za 36% od početne vrijednosti sa 160 mg valsartana (95% CI: 22 do 47%) te za 44% s 320 mg valsartana(95% CI: 31 do 54%). Zaključeno je da 160-320 mg valsartana izaziva klinički značajna smanjenja izlučivanja albumina urinom u hipertenzivnih bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *TheVeterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalijemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.
ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bubrežnom bolešću, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar, oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Povezano s indapamidom

Klinička ispitivanja faza II i III pokazala su da pri monoterapiji antihipertenzivni učinak traje 24 sata. To se odnosi na doze pri kojima je diuretski učinak bio blag.
Antihipertenzivni učinak indapamida povezan je s povećanjem arterijske popustljivosti i smanjenjem arteriolarnog i ukupnog perifernog otpora.
Indapamid smanjuje hipertrofiju lijeve klijetke.
Tiazidi i tiazidima srodni diuretici povećanjem iznad određene doze ne pokazuju porast antihipertenzivnog učinka, dok se nuspojave nastavljaju povećavati. Doza se ne smije povećavati ako liječenje nije učinkovito.

Kratkoročna, srednjoročna i dugoročna ispitivanja u hipertenzivnih bolesnika također su pokazala da indapamid:
- ne utječe na metabolizam lipida: triglicerida, LDL-kolesterola i HDL-kolesterola;
- ne utječe na metabolizam ugljikohidrata, čak ni u bolesnika s dijabetesom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Valsartan

HALMED
17 - 07 - 2026
ODOBRENO

Apsorpcija
Nakon oralne primjene samo valsartana, vršne koncentracije valsartana u plazmi postižu se unutar 2-4 sata s tabletama te unutar 1-2 sata s otopinom. Srednja apsolutna bioraspoloživost iznosi 23% za tablete, odnosno 39% za otopinu. Sistemska izloženost i vršna koncentracija valsartana u plazmi je oko 1,7 puta i 2,2 puta veća s otopinom u usporedbi s tabletama.

Hrana smanjuje izloženost (mjereno pomoću AUC-a) valsartanu za oko 40% te vršnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) za oko 50%, premda su koncentracije valsartana u plazmi oko 8 h nakon doziranja slične u skupini koja je uzimala hranu i skupini koja je bila natašte. Međutim, navedeno smanjenje AUC-a nije praćeno klinički značajnim smanjenjem terapijskog učinka, te se stoga valsartan može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija
Volumen raspodjele valsartana u ravnotežnom stanju nakon intravenske primjene iznosi oko 17 l, što upućuje na to da se valsartan ne raspodjeljuje u većoj mjeri u tkiva. Valsartan se u velikoj mjeri veže na serumske bjelančevine (94-97%), uglavnom na serumski albumin.

Biotransformacija
Valsartan se ne transformira u većoj mjeri, budući da se svega 20% doze može naći u obliku metabolita. U plazmi je nađen hidroksi metabolit u niskoj koncentraciji (manje od 10% AUC-a valsartana). Taj metabolit nije farmakološki djelatan.

Eliminacija
Valsartan pokazuje multieksponencijalnu kinetiku razgradnje ($t_{1/2\alpha}$ <1 h i $t_{1/2\beta}$ oko 9 h). Valsartan se primarno izlučuje putem žuči u stolicu (oko 83% doze) i putem bubrega u urin (oko 13% doze), uglavnom u nepromijenjenom obliku. Nakon intravenske primjene plazmatski klirens valsartana iznosi oko 2 l/h, a njegov renalni klirens iznosi 0,62 l/h (oko 30% ukupnog klirensa). Poluvrijeme života valsartana je 6 sati.

Posebne populacije

Starije osobe
U nekih starijih ispitanika opažena je nešto veća sistemska izloženost valsartanu nego u mlađih ispitanika; međutim, to se nije pokazalo klinički značajnim.

Oštećena funkcija bubrega
Kao što se i očekuje za tvar čiji bubrežni klirens iznosi samo 30% od ukupnog plazmatskog klirensa, nije opažena korelacija između renalne funkcije i sistemske izloženosti valsartanu. Stoga u bolesnika s oštećenjem bubrega (klirens kreatinina >10 ml/min) dozu ne treba prilagođavati. Trenutno ne postoji iskustvo o sigurnoj primjeni u bolesnika s klirensom kreatinina <10 ml/min, kao ni u bolesnika na dijalizi, stoga valsartan treba primjenjivati s oprezom u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.). Valsartan se u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi, pa nije vjerojatno da bi se mogao odstraniti dijalizom.

Oštećena funkcija jetre
Približno 70% apsorbirane doze eliminira se putem žuči, uglavnom u nepromijenjenom obliku. Valsartan se značajno ne metabolizira. U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre uočilo se da se izloženost (AUC) udvostručila u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Međutim, nije opažena korelacija između koncentracije valsartana u plazmi i stupnja poremećaja funkcije jetre. Valsartan nije ispitivan u bolesnika s teškim poremećajem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2., 4.3. i 4.4.).

Indapamid

Apsorpcija
Oslobođeni dio indapamida brzo se i potpuno apsorbira u probavnom sustavu. Hrana blago povećava brzinu apsorpcije, ali nema utjecaja na količinu apsorbiranog lijeka. Vršna koncentracija u serumu

HALMED
17 - 07 - 2026
ODOBRENO

postiže se otprilike 12 sati nakon primjene jednokratne doze, a ponovljena doza smanjuje variranje serumske koncentracije između dviju doza. Postoje intraindividualne razlike.

Distribucija
Vezanje indapamida na proteine plazme iznosi 79%. Poluvrijeme eliminacije iznosi 14 do 24 sata (srednja vrijednost 18 sati). Ravnotežno stanje postiže se poslije 7 dana. Ponovljeno davanje ne dovodi do nakupljanja lijeka.

Eliminacija
Izlučivanje indapamida je pretežno urinom (70% doze) i stolicom (22%) u obliku neaktivnih metabolita.

Posebne populacije

Oštećena funkcija bubrega
Farmakokinetički parametri indapamida nepromijenjeni su u bolesnika sa zatajenjem bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Valsartan
Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala. U štakora, toksične doze za majku (600 mg/kg/dan) tijekom zadnjih dana gestacije i laktacije dovele su do smanjenja preživljenja, manjeg prirasta težine i odgođenog razvoja (odvajanje uške i otvaranje ušnog kanala) u mladunčadi (vidjeti dio 4.6.). Te doze u štakora (600 mg/kg/dan) su približno 18 puta veće od maksimalne preporučene doze u ljudi na temelju mg/m^2 (kalkulacije su rađene s oralnom dozom od 320 mg/dan i bolesnikom tjelesne težine od 60 kg).
U nekliničkim ispitivanjima sigurnosti primjene, visoke doze valsartana (200 do 600 mg/kg tjelesne težine) uzrokovale su u štakora sniženje pokazatelja koji se odnose na crvene krvne stanice (eritrociti, hemoglobin, hematokrit), a bilo je i znakova promjene renalne hemodinamike (blago povišena vrijednost ureje u plazmi, hiperplazija bubrežnih kanalića i bazofilija u mužjaka). Te doze u štakora (200 i 600 mg/kg/dan) su približno 6 i 18 puta veće od maksimalne preporučene doze u ljudi, na temelju mg/m^2 (kalkulacije su rađene s oralnom dozom od 320 mg/dan i bolesnikom tjelesne težine od 60 kg).
U marmozet majmuna pri sličnim dozama promjene su bile slične, premda teže, osobito u bubregu gdje su te promjene progredirale do nefropatije, što je uključivalo povišenje ureje i kreatinina.
U obje vrste pokusnih životinja uočena je i hipertrofija renalnih jukstaglomerularnih stanica. Smatra se da su sve te promjene bile uzrokovane farmakološkim djelovanjem valsartana koje dovodi do prolongirane hipotenzije, posebno u marmozet majmuna. Kod terapijskih doza valsartana doza valsartana koja se primjenjuje u ljudi, izgleda da hipertrofija renalnih jukstaglomerularnih stanica nema nikakvog značaja.

Indapamid
Indapamid nije pokazao mutagena i kancerogena svojstva u ispitivanjima.
Najveće doze indapamida dane peroralno različitim vrstama životinja (40 do 8000 puta veće od terapijske doze) pokazale su pojačano diuretsko djelovanje indapamida. Glavni simptomi trovanja tijekom ispitivanja akutne toksičnosti indapamida primijenjenog intravenski ili intraperitonealno bili su povezani s farmakološkim učinkom indapamida, kao što su bradipneja i periferna vazodilatacija.
Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazala embriotoksičnosti ni teratogenosti.
Plodnost nije oštećena niti u mužjaka niti u ženki štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

HALMED
17 - 07 - 2026
ODOBRENO

Valsartan sloj
celuloza, mikrokristalična
krospovidon
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Indapamid sloj
celuloza, mikrokristalična
manitol
hipromeloza
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat
karbomeri
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90 ili 100 tableta s prilagođenim oslobađanjem, u kutiji.
Blister (OPA/Al/PVC//Al), kalendarsko pakiranje: 14, 28, 56 ili 84 tablete s prilagođenim oslobađanjem, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-661290088

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24.05.2024.
Datum obnove odobrenja: /

HALMED
17 - 07 - 2026
ODOBRENO

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

29.05.2026.

H A L M E D
17 - 07 - 2026
O D O B R E N O