Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Valsacombi 80 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
Valsacombi 160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
Valsacombi 160 mg/25 mg filmom obložene tablete
Valsacombi 320 mg/12,5 mg filmom obložene tablete
Valsacombi 320 mg/25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 80 mg valsartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 160 mg valsartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 160 mg valsartana i 25 mg hidroklorotiazida.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 320 mg valsartana i 12,5 mg hidroklorotiazida.
Jedna filmom obložena tableta sadrži 320 mg valsartana i 25 mg hidroklorotiazida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

	80 mg/12,5 mg filmom obložene tablete	160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete	160 mg/25 mg filmom obložene tablete	320 mg/12,5 mg filmom obložene tablete	320 mg/25 mg filmom obložene tablete
laktoza	16,27 mg	44,41 mg	32,54 mg	100,70 mg	88,83 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

80 mg/12,5 mg: ovalna, bikonveksna, filmom obložena tableta, ružičaste boje.
160 mg/12,5 mg: ovalna, bikonveksna, filmom obložena tableta, crvenosmeđe boje.
160 mg/25 mg: ovalna, bikonveksna, filmom obložena tableta, svijetlosmeđe boje.
320 mg/12,5 mg: ružičasta, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta, dimenzija 16 mm x 8,5 mm.
320 mg/25 mg: svijetlo žuta, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta, urezana s jedne strane, dimenzija 16 mm x 8,5 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje esencijalne hipertenzije u odraslih.

Valsacombi fiksna kombinacija doza indicirana je u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran monoterapijom valsartanom ili hidroklorotiazidom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje
Preporučena doza lijeka Valsacombi je jedna filmom obložena tableta jednom dnevno. Preporučuje se

HALMED
11 - 04 - 2025
ODOBRENO

pojedinačno titriranje doze svakog sastojka. U svakom slučaju, potrebno je provoditi titriranje pojedinačnih sastojaka do sljedeće doze kako bi se smanjio rizik od hipotenzije i drugih štetnih događaja.

Kada je klinički opravdano, u bolesnika čiji krvni tlak nije odgovarajuće kontroliran monoterapijom valsartanom ili hidroklorotiazidom, može se razmotriti direktni prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju pod uvjetom da je provedeno preporučeno titriranje doze pojedinačnih sastojaka.

Nakon uvođenja terapije potrebno je procijeniti klinički odgovor na Valsacombi te, ako nije postignuta kontrola krvnog tlaka, doza se može povisiti povećanjem bilo kojeg od sastojaka do najviše doze kombinacije valsartana/hidroklorotiazida od 320 mg/25 mg.

Antihipertenzivni učinak nastupa unutar 2 tjedna.
U većine bolesnika maksimalni se učinci postižu unutar 4 tjedna. Međutim, u nekih bolesnika može biti potrebno 4-8 tjedana liječenja. To treba uzeti u obzir tijekom titriranja doze.

Valsacombi (samo za 320 mg/25 mg)
Ako se nakon 8 tjedana ne vidi značajan dodatni učinak lijeka Valsacombi 320 mg/25 mg, potrebno je razmotriti liječenje dodatnim ili zamjenskim antihipertenzivnim lijekom (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5. i 5.1.).

Način primjene
Valsacombi se može uzimati s hranom ili bez nje, a treba ga uzeti s vodom.

Oštećenje funkcije bubrega
U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije (GFR) ≥ 30 ml/min) dozu nije potrebno prilagođavati. Budući da sadrži hidroklorotiazid, primjena lijeka Valsacombi je kontraindicirana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min) i anurijom (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.2.).

Oštećenje funkcije jetre
U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre bez kolestaze, doza valsartana ne smije biti veća od 80 mg (vidjeti dio 4.4.). Nije potrebno prilagođavanje doze hidroklorotiazida za bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Zbog valsartana koji je njegov sastojak, Valsacombi je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ili s bilijarnom cirozom i kolestazom (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.2.).

Starije osobe
U starijih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu.

Pedijatrijska populacija
Valsacombi se ne preporučuje za primjenu u djece mlađe od 18 godina zbog nedostatka podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti.

4.3. Kontraindikacije

Primjena lijeka Valsacombi kontraindicirana je kod sljedećih stanja:
- preosjetljivost na djelatne tvari, druge lijekove derivate sulfonamida ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.)
- teško oštećenje funkcije jetre, bilijarna ciroza i kolestaza
- teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min), anurija
- refraktorna hipokalijemija, hiponatrijemija, hiperkalcijemija i simptomatska hiperuricemija
- istodobna primjena lijeka Valsacombi s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.)

HALMED
11 - 04 - 2025
ODOBRENO

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Promjene elektrolita u serumu

Valsartan
Istodobna primjena s nadomjescima kalija, diureticima koji štede kalij, zamjenama za sol koje sadrže kalij i ostalim tvarima koje mogu povisiti razinu kalija (heparin, itd.) se ne preporučuje. Po potrebi se može provesti kontrola kalija.

Hidroklorotiazid
Tijekom liječenja tiazidnim diureticima, uključujući hidroklorotiazid, zabilježena je hipokalijemija. Preporučuje se česta kontrola kalija u serumu.
Liječenje tiazidnim diureticima, uključujući hidroklorotiazid, povezano je s hiponatrijemijom i hipokloremijskom alkalozom. Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, pojačavaju izlučivanje magnezija urinom, što može rezultirati hipomagnezijemijom. Tiazidni diuretici smanjuju izlučivanje kalcija. To može rezultirati hiperkalcijemijom.

Kao i u svakog bolesnika koji prima diuretsku terapiju, potrebno je periodički određivati elektrolite u serumu u odgovarajućim intervalima.

Bolesnici sa sniženom razinom natrija i/ili smanjenim volumenom tekućine
U bolesnika koji primaju tiazidne diuretike, uključujući hidroklorotiazid, potrebno je pratiti kliničke znakove neravnoteže tekućine i elektrolita.

U bolesnika s teškim nedostatkom natrija i/ili smanjenim volumenom tekućine, poput onih koji primaju visoke doze diuretika, u rijetkim je slučajevima moguća pojava simptomatske hipotenzije nakon uvođenja terapije valsartanom i hidroklorotiazidom. Depleciju natrija i/ili volumena tekućine treba korigirati prije početka liječenja kombinacijom valsartana i hidroklorotiazida.

Bolesnici s teškim kroničnim zatajenjem srca ili drugim stanjima koja stimuliraju renin-angiotenzin-aldosteron sustav
U bolesnika u kojih funkcija bubrega može ovisiti o aktivnosti sustava renin-angiotenzin-aldosteron (npr. bolesnici s teškim kongestivnim zatajenjem srca), liječenje inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima bilo je povezano s pojavom oligurije i/ili progresivne azotemije, a u rijetkim slučajevima i s akutnim zatajenjem bubrega i/ili smrti. Evaluacija bolesnika sa zatajenjem srca ili nakon infarkta miokarda uvijek treba uključivati i procjenu funkcije bubrega. Primjena kombinacije valsartana i hidroklorotiazida u bolesnika s teškim kroničnim zatajenjem srca nije utvrđena.

Stoga se ne može isključiti mogućnost da primjena lijeka Valsacombi također može biti povezana s oštećenjem funkcije bubrega zbog inhibicije sustava renin-angiotenzin-aldosteron. Valsacombi se ne bi trebao primjenjivati u ovih bolesnika.

Stenoza bubrežne arterije
Valsacombi se ne bi trebao koristiti za liječenje hipertenzije u bolesnika s jednostranom ili obostranom stenozom bubrežne arterije ili stenozom arterije kod postojanja samo jednog bubrega, jer u tih bolesnika mogu porasti urea u krvi i kreatinin u serumu.

Primarni hiperaldosteronizam
Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom ne bi se trebali liječiti lijekom Valsacombi jer njihov sustav renin-angiotenzin nije aktiviran.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska, hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija
Kao i sa svim ostalim vazodilatatorima, nužan je poseban oprez u bolesnika sa stenozom aortnog ili mitralnog zaliska ili s hipertrofičnom opstruktivnom kardiomiopatijom (HOCM, od engl. *Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy*).

HALMED
11 - 04 - 2025
ODOBRENO

Oštećenje funkcije bubrega
U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i klirensom kreatinina ≥ 30 ml/min dozu nije potrebno prilagođavati (vidjeti dio 4.2.). Kada se Valsacombi koristi u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se periodičko praćenje razina kalija, kreatinina i mokraćne kiseline u serumu.

Presađivanje bubrega
Trenutno nema iskustava vezanih uz sigurnost primjene lijeka Valsacombi u bolesnika kojima je nedavno presađen bubreg.

Oštećenje funkcije jetre
U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre bez kolestaze, Valsacombi treba primjenjivati oprezno (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.). Tiazide treba primjenjivati oprezno u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili progresivnom bolešću jetre, budući da manje promjene u ravnoteži tekućine ili elektrolita mogu ubrzati hepatičku komu.

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. Primjena lijeka Valsacombi mora se odmah prekinuti u bolesnika u kojih se razvio angioedem i ne smije se ponovno primijeniti (vidjeti dio 4.8.).

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

Sistemski eritemski lupus
Zabilježeno je da tiazidni diuretici, uključujući hidroklorotiazid, pogoršavaju ili aktiviraju sistemski eritemski lupus.

Ostali metabolički poremećaji
Tiazidni diuretici, uključujući hidroklorotiazid, mogu promijeniti toleranciju glukoze i povisiti razine kolesterola, triglicerida i mokraćne kiseline u serumu. U bolesnika s dijabetes melitusom može biti potrebno prilagoditi dozu inzulina ili oralnih hipoglikemijskih lijekova.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija urinom te uzrokovati povremena i blaga povećanja kalcija u serumu, iako nisu prisutni poznati poremećaji metabolizma kalcija. Značajna hiperkalcijemija može biti dokaz podležećeg hiperparatireoidizma. Prije provođenja testova paratireoidne funkcije mora se prekinuti primjena tiazida.

Fotosenzitivnost
Slučajevi fotosenzitivnih reakcija su zabilježeni s tiazidnim diureticima (vidjeti dio 4.8.). Ako se tijekom liječenja jave fotosenzitivne reakcije, preporučuje se prekinuti liječenje. Ako se ponovna primjena diuretika smatra neophodnom, preporučuje se zaštita izloženih područja od sunca ili umjetnog UVA zračenja.

Trudnoća
Primjena antagonista angiotenzin II receptora (AIIRA, od engl. *angiotensin II receptor antagonists*) ne smije se započeti tijekom trudnoće. Osim u slučaju kada se nastavak liječenja AIIRA-om smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na zamjensku antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, liječenje AIIRA-

H A L M E D
11 - 04 - 2025
O D O B R E N O

om treba odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti sa zamjenskom terapijom (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Općenito
Potreban je oprez u bolesnika koji su već bili preosjetljivi na druge antagoniste angiotenzin II receptora. Reakcije preosjetljivosti na hidroklorotiazid vjerojatnije su u bolesnika s alergijom i astmom.

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 zatvorenog kuta. Simptomi uključuju nagli nastup smanjene vidne oštrine ili boli u očima i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do tjedan dana od početka uzimanja lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarna je terapija prekid uzimanja hidroklorotiazida čim je prije moguće. Može biti potrebno razmotriti promptno liječenje lijekovima ili kirurškim zahvatom ako intraokularni tlak i dalje nije pod kontrolom. Čimbenici rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamid ili penicilin.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)
Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora 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 blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Nemelanomski rak kože
Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer,* NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma,* BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak. Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8.).

Akutna respiratorna toksičnost
Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distres sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Valsacombi i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

Laktoza
Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

HALMED
11 - 04 - 2025
ODOBRENO

Natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije povezane i s valsartanom i s hidroklorotiazidom

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Litij
Uočen je reverzibilni porast koncentracije litija u serumu i toksičnost pri istodobnoj primjeni litija s ACE inhibitorima, antagonistima angiotenzin II receptora ili tiazidima, uključujući hidroklorotiazid. Budući da tiazidi smanjuju bubrežni klirens litija pretpostavlja se da Valsacombi može dodatno povećati opasnost od toksičnosti litija. Ako je kombinacija neophodna, preporučuje se pažljivo praćenje razine litija u serumu.

Istodobna primjena koja zahtijeva oprez

Ostali antihipertenzivi
Kombinacija valsartana i hidroklorotiazida može pojačati učinak drugih antihipertenziva (npr. gvanetidin, metildopa, vazodilatatori, ACE inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora, beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala i direktni reninski inhibitori).

Presorni amini (npr. noradrenalin, adrenalin)
Moguć je smanjeni odgovor na presorne amine. Klinički značaj ovog učinka nije siguran, te on nije dovoljan da se isključi njihova primjena.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL, od engl. non-steroidal anti-inflammatory medicines), uključujući selektivne COX-2 inhibitore, acetilsalicilatnu kiselinu (> 3 g/dan) i neselektivne nesteroidne protuupalne lijekove.
NSAIL -i mogu smanjiti antihipertenzivni učinak antagonista angiotenzina II i hidroklorotiazida kada se primjenjuju istodobno. Pored toga, istodobna primjena lijeka Valsacombi i nesteroidnih protuupalnih lijekova može povećati rizik od pogoršanja funkcije bubrega i dovesti do porasta kalija u serumu. Stoga se preporučuje praćenje bubrežne funkcije na početku liječenja, kao i odgovarajuća hidracija bolesnika.

Interakcije povezane s valsartanom

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)
Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora 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.).

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija, zamjene za sol koje sadrže kalij i ostale tvari koje mogu povisiti razinu kalija
Ako se istodobna primjena valsartana i lijeka koji utječe na razinu kalija smatra neophodnom, savjetuje se praćenje razine kalija u plazmi.

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

H A L M E D
11 - 04 - 2025
O D O B R E N O

liječenja s takvim lijekovima.

Bez interakcije
Kod ispitivanja interakcija s valsartanom nisu nađene klinički značajne interakcije između valsartana i sljedećih lijekova: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipin, glibenklamid. Digoksin i indometacin mogu stupiti u interakciju s hidroklorotiazidnom komponentom lijeka Valsacombi (vidjeti interakcije povezane s hidroklorotiazidom).

Interakcije povezane s hidroklorotiazidom

Istodobna primjena koja zahtijeva oprez

Lijekovi koji utječu na razinu kalija u serumu
Hipokalijemijski učinak hidroklorotiazida može se povećati istodobnom primjenom kaliuretičkih diuretika, kortikosteroida, laksativa, ACTH, amfotericina, karbenoksolona, penicilina G, salicilatne kiseline i derivata. Ako će se ti lijekovi propisivati s kombinacijom hidroklorotiazid-valsartan, savjetuje se praćenje razine kalija u plazmi (vidjeti dio 4.4.).

Lijekovi koji mogu izazvati torsades de pointes
Zbog rizika od hipokalijemije, hidroklorotiazid se treba oprezno primjenjivati s lijekovima koji mogu izazvati *torsades de pointes*, osobito antiaritmicima klase Ia i klase III, te nekim antipsihoticima.

Lijekovi koji utječu na razinu natrija u krvi
Hiponatrijemijski učinak diuretika može se pojačati istodobnom primjenom lijekova kao što su antidepresivi, antipsihotici, antiepileptici, itd. Savjetuje se oprez kod dugoročne primjene tih lijekova.

Glikozidi digitalisa
Hipokalijemija ili hipomagnezijemija izazvana tiazidima može se javiti kao neželjeni učinak koji pojačava nastanak aritmija izazvanih digitalisom (vidjeti dio 4.4.).

Kalcijeve soli i vitamin D
Primjena tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazid, s vitaminom D ili kalcijevim solima može povećati porast kalcija u serumu. Istodobna primjena tiazidnih diuretika s kalcijevim solima može uzrokovati hiperkalcijemiju u bolesnika u kojih postoje predispozicije za hiperkalcijemiju (npr. hiperparatireoidizam, zloćudna bolest ili stanja kojima posreduje vitamin D) povećanjem tubularne reapsorpcije kalcija.

Antidijabetici (oralni lijekovi i inzulin)
Tiazidi mogu mijenjati toleranciju na glukozu. Može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetika. Metformin treba oprezno primjenjivati zbog rizika od laktacidoze izazvane mogućim funkcionalnim zatajenjem bubrega povezanim s hidroklorotiazidom.

Beta blokatori i diazoksid
Istodobna primjena tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazid, s beta blokatorima može povećati rizik od hiperglikemije. Tiazidni diuretici, uključujući hidroklorotiazid, mogu pojačati hiperglikemijski učinak diazoksida.

Lijekovi koji se koriste u liječenju gihta (probenecid, sulfinpirazon i alopurinol)
Može biti potrebno prilagođavanje doze urikozurika budući da hidroklorotiazid može povisiti razinu mokraćne kiseline u serumu. Može biti potrebno povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona. Istodobna primjena s tiazidnim diureticima, uključujući hidroklorotiazid, može povećati učestalost reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

Antikolinergici i drugi lijekovi koji utječu na gastrointestinalni motilitet
Bioraspoloživost tiazidnih diuretika može se povećati antikolinergicima (npr. atropin, biperiden), vjerojatno zbog smanjenja gastrointestinalnog motiliteta i brzine pražnjenja želuca.

HALMED
11 - 04 - 2025
ODOBRENO

Suprotno tome, predviđa se da prokinetički lijekovi poput cisaprida mogu smanjiti bioraspoloživost tiazidnih diuretika.

Amantadin
Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu povećati rizik od nuspojava uzrokovanih amantadinom.

Ionsko-izmjenjivačke smole
Apsorpciju tiazidnih diuretika, uključujući hidroklorotiazid, smanjuju kolestiramin ili kolestipol. To bi moglo imati za posljedicu subterapijske učinke tiazidnih diuretika. Međutim, planiranje primjene doze hidroklorotiazida i smole tako da se hidroklorotiazid primjeni najmanje 4 sata prije ili 4-6 sati nakon primjene smola potencijalno bi smanjilo interakciju.

Citotoksične tvari
Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu smanjiti izlučivanje citotoksičnih lijekova (npr. ciklofosfamid, metotreksat) putem bubrega i potencirati njihove mijelosupresivne učinke.

Nedepolarizirajući mišićni relaksansi (npr. tubokurarin)
Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, pojačavaju djelovanje derivata kurarea.

Ciklosporin
Istodobno liječenje s ciklosporinom može povećati rizik od hiperuricemije i komplikacija gihta.

Alkohol, barbiturati ili narkotici
Istodobna primjena tiazidnih diuretika s tvarima koje imaju učinak snižavanja krvnog tlaka (npr. smanjenjem aktivnosti simpatičkog središnjeg živčanog sustava ili izravnim vazodilatacijskim djelovanjem) mogla bi potaknuti ortostatsku hipotenziju.

Metildopa
Zabilježeni su izolirani slučajevi hemolitičke anemije u bolesnika koji su istodobno primali terapiju metildopom i hidroklorotiazidom.

Jodna kontrastna sredstva
U slučaju dehidracije izazvane diuretikom postoji povećan rizik od akutnog zatajenja bubrega, posebno kod primjene visokih doza preparata s jodom. Bolesnike je prije primjene potrebno rehidrirati.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Valsartan

Primjena antagonista angiotenzin II receptora (AIIRA, od engl. *angiotensin II receptor antagonists*) ne preporučuje se tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4.). Primjena AIIRA 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 trudnoće ne može se donijeti zaključak; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. S obzirom da nema podataka iz kontroliranih epidemioloških ispitivanja o riziku primjene antagonista angiotenzin II receptora (AIIRA), sličan rizik može postojati za ovu skupinu lijekova. Osim u slučaju kada se nastavak liječenja AIIRA-om ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na zamjensku antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, liječenje antagonistima angiotenzina II receptora treba odmah prekinuti te, ako je prikladno, započeti zamjensku terapiju.

Poznato je da izloženost antagonistima angiotenzina II receptora tijekom drugog i trećeg tromjesečja

HALMED
11 - 04 - 2025
ODOBRENO

trudnoće izaziva fetotoksičnost u ljudi (smanjenu bubrežnu funkciju, oligohidramnion, retardaciju okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenziju, hiperkalijemiju) (vidjeti dio 5.3.).

Ako je došlo do izloženosti antagonistima angiotenzina II receptora od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, savjetuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje.

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

Hidroklorotiazid

Iskustvo primjene hidroklorotiazida tijekom trudnoće je ograničeno, posebno tijekom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama su nedostatna. Hidroklorotiazid prolazi placentu. Temeljeno na farmakološkom mehanizmu djelovanja hidroklorotiazida, njegova primjena tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće može ugroziti feto-placentarnu perfuziju, te može izazvati fetalne i neonatalne učinke poput žutice, poremećaja ravnoteže elektrolita i trombocitopenije.

Dojenje
Nisu dostupne informacije o primjeni valsartana tijekom dojenja. Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko. Stoga se primjena lijeka Valsacombi tijekom dojenja ne preporučuje. Tijekom dojenja se savjetuje zamjensko liječenje s bolje utvrđenim sigurnosnim profilom, posebno kod dojenja novorođenčeta ili nedonoščeta.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka lijeka Valsacombi na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Pri upravljanju vozilima i rukovanju strojevima treba imati na umu da se katkada mogu javiti omaglica ili umor.

4.8. Nuspojave

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima, kao i laboratorijski nalazi, koji su se češće javljali uz valsartan plus hidroklorotiazid u odnosu na placebo te nuspojave koje su zabilježene u pojedinačnim izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet, navedene su u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava. Tijekom liječenja valsartanom/hidroklorotiazidom mogu se javiti nuspojave za koje je poznato da se javljaju sa svakom komponentom odvojeno, no one nisu uočene u kliničkim ispitivanjima.

Nuspojave su navedene prema učestalosti, pri čemu su najčešće nuspojave navedene prve; na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 do < 1/10); manje često (≥ 1/1000 do < 1/100); rijetko (≥ 1/10000 do < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10000), nepoznato (učestalost se ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).
Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1. Učestalost nuspojava s valsartanom/hidroklorotiazidom

Poremećaji metabolizma i prehrane	
Manje često	Dehidracija
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo rijetko	Omaglica
Manje često	Parestezija
Nepoznato	Sinkopa
Poremećaji oka	
Manje često	Zamagljen vid
Poremećaji uha i labirinta	

H A L M E D
11 - 04 - 2025
O D O B R E N O

Manje često	Tinitus
Krvožilni poremećaji	
Manje često	Hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Manje često	Kašalj
Nepoznato	Nekardiogeni edem pluća
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo rijetko	Proljev
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Manje često	Mijalgija
Vrlo rijetko	Artralgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Nepoznato	Oštećena funkcija bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Manje često	Umor
Pretrage	
Nepoznato	Povišenje vrijednosti mokraćne kiseline u serumu, povišenje vrijednosti bilirubina i kreatinina u serumu, hipokalijemija, hiponatrijemija, povišenje vrijednosti dušika iz uree u krvi, neutropenija

Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama
Nuspojave koje su ranije zabilježene s jednom od pojedinačnih komponenti mogu biti i potencijalne nuspojave kombinacijom valsartana i hidroklorotiazida, iako one nisu uočene u kliničkim ispitivanjima, niti nakon stavljanja lijeka u promet.

Tablica 2. Učestalost nuspojava s valsartanom

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Nepoznato	Sniženje vrijednosti hemoglobina, sniženje vrijednosti hematokrita, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	
Nepoznato	Ostale reakcije preosjetljivosti/alergijske reakcije uključujući serumsku bolest
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Nepoznato	Povišenje vrijednosti kalija u serumu, hiponatrijemija
Poremećaji uha i labirinta	
Manje često	Vrtoglavica
Krvožilni poremećaji	
Nepoznato	Vaskulitis
Poremećaji probavnog sustava	
Manje često	Bol u abdomenu
Vrlo rijetko	Intestinalni angioedem
Poremećaji jetre i žuči	
Nepoznato	Porast vrijednosti pokazatelja jetrene funkcije
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Nepoznato	Angioedem, bulozni dermatitis, osip, svrbež
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Nepoznato	Zatajenje bubrega

Tablica 3. Učestalost nuspojava s hidroklorotiazidom

Hidroklorotiazid je u velikoj mjeri propisivan dugi niz godina, često u višim dozama od onih sadržanih u kombinaciji valsartana i hidroklorotiazida. Sljedeće nuspojave zabilježene su u bolesnika liječenih

HALMED
11 - 04 - 2025
ODOBRENO

samo tiazidnim diureticima, uključujući hidroklorotiazid:

Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Nepoznato	Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)[1]
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Rijetko	Trombocitopenija, ponekad s purpurom
Vrlo rijetko	Agranulocitoza, leukopenija, hemolitička anemija, zatajenje koštane srži
Nepoznato	Aplastična anemija
Poremećaji imunološkog sustava	
Vrlo rijetko	Reakcije preosjetljivosti
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	Hipokalijemija, povišenje lipida u krvi (uglavnom pri većim dozama)
Često	Hiponatrijemija, hipomagnezijemija, hiperuricemija
Rijetko	Hiperkalcijemija, hiperglikemija, glikozurija i pogoršanje dijabetičkog metaboličkog stanja
Vrlo rijetko	Hipokloremijska alkaloza
Psihijatrijski poremećaji	
Rijetko	Depresija, poremećaji sna
Poremećaji živčanog sustava	
Rijetko	Glavobolja, omaglica, parestezije
Poremećaji oka	
Rijetko	Oštećenje vida
Nepoznato	Akutni glaukom zatvorenog kuta, efuzija žilnice
Srčani poremećaji	
Rijetko	Srčane aritmije
Krvožilni poremećaji	
Često	Posturalna hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo rijetko	Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4.), respiratorni distres uključujući pneumonitis i edem pluća
Poremećaji probavnog sustava	
Često	Gubitak apetita, blaga mučnina i povraćanje
Rijetko	Konstipacija, probavna nelagoda, proljev
Vrlo rijetko	Pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči	
Rijetko	Intrahepatička kolestaza ili žutica
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Nepoznato	Disfunkcija bubrega, akutno zatajenje bubrega
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Urtikarija i drugi oblici osipa
Rijetko	Fotosenzitivnost
Vrlo rijetko	Nekrotizirajući vaskulitis i toksična epidermalna nekroliza, reakcije slične kožnom eritemskom lupusu, reaktivacija kožnog eritemskog lupusa
Nepoznato	Erythema multiforme
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Nepoznato	Pireksija, astenija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Nepoznato	Mišićni spazam
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Često	Impotencija

[1] Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između

HALMED
11 - 04 - 2025
ODOBRENO

hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4. i 5.1.).

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
Predoziranje valsartanom može rezultirati izrazitom hipotenzijom, što može dovesti do smanjene razine svijesti, cirkulatornog kolapsa i/ili šoka. Dodatno, sljedeći se znakovi i simptomi mogu javiti zbog predoziranja hidroklorotiazidnom komponentom: mučnina, somnolencija, hipovolemija i poremećaji elektrolita povezani sa srčanim aritmijama i mišićnim spazmima.

Liječenje
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 i hitno dati nadomjeske soli i tekućine.

Valsartan se ne može ukloniti hemodijalizom zbog svog snažnog vezanja u plazmi, dok se uklanjanje hidroklorotiazida može postići dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, antagonisti angiotenzina II s diureticima; ATK oznaka: C09DA03

Valsartan/hidroklorotiazid 80 mg/12,5 mg

Klinička djelotvornost i sigurnost

U dvostruko slijepom, randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju u bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani s 12,5 mg hidroklorotiazida, uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka s kombinacijom 80/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (14,9/11,3 mmHg) u usporedbi s 12,5 mg hidroklorotiazida (5,2/2,9 mmHg) i 25 mg hidroklorotiazida (6,8/5,7 mmHg). Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (dijastolički krvni tlak <90 mmHg ili sniženje ≥10 mmHg) s 80/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (60%) u usporedbi s 12,5 mg hidroklorotiazida (25%) i 25 mg hidroklorotiazida (27%).

U dvostruko slijepom, randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju u bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani s 80 mg valsartana uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka s kombinacijom 80/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (9,8/8,2 mmHg) u usporedbi s 80 mg valsartana (3,9/5,1 mmHg) i 160 mg valsartana (6,5/6,2 mmHg). Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (dijastolički krvni tlak <90 mmHg ili sniženje ≥10 mmHg) s 80/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (51%) u usporedbi s 80 mg valsartana (36%) i 160 mg valsartana (37%).

U dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom, faktorijalno dizajniranom ispitivanju

HALMED
11 - 04 - 2025
ODOBRENO

koje je uspoređivalo različite kombinacije doza valsartana/hidroklorotiazida, u odnosu na pojedinačne komponente, uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka s kombinacijom 80/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (16,5/11,8 mmHg) u usporedbi s placebom (1,9/4,1 mmHg) i s 12,5 mg hidroklorotiazida (7,3/7,2 mmHg) i 80 mg valsartana (8,8/8,6 mmHg). Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (dijastolički krvni tlak <90 mmHg ili sniženje≥10 mmHg) s 80/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (64%) u usporedbi s placebom (29%) i hidroklorotiazidom (41%).

Valsartan/hidroklorotiazid 160 mg/12,5 mg i 160 mg/25 mg

Klinička djelotvornost i sigurnost

U dvostruko slijepom, randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju u bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani s 12,5 mg hidroklorotiazida, uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka s kombinacijom 160/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (12,4/7,5 mmHg) u usporedbi s 25 mg hidroklorotiazida (5,6/2,1 mmHg). Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (krvni tlak <140/90 mmHg ili sniženje sistoličkog krvnog tlaka ≥20 mmHg ili sniženje dijastoličkog krvnog tlaka ≥10 mmHg) s 160/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (50%) u usporedbi s 25 mg hidroklorotiazida (25%).

U dvostruko slijepom, randomiziranom, aktivno kontroliranom ispitivanju u bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani sa 160 mg valsartana, uočena su značajno veća sniženje srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka i s kombinacijom 160/25 mg valsartana/hidroklorotiazida (14,6/11,9 mmHg) i s 160/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (12,4/10,4 mmHg) u usporedbi s 160 mg valsartana (8,7/8,8 mmHg). Razlika u sniženju krvnog tlaka između doza od 160/25 mg i 160/12,5 mg također je dosegla statističku značajnost. Osim toga, značajno je veći postotak bolesnika je odgovorio (dijastolički krvni tlak <90 mmHg ili sniženje ≥10 mmHg) sa 160/25 mg valsartana/hidroklorotiazida (68%) i 160/12,5 mg (62%) u usporedbi s 160 mg valsartana (49%).

U dvostruko slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom, faktorijalno dizajniranom ispitivanju koje je uspoređivalo različite kombinacije doza valsartana/hidroklorotiazida, u odnosu na pojedinačne komponente, uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka s kombinacijom 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) i 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) valsartana/hidroklorotiazida u usporedbi s placebom (1,9/4,1 mmHg) i odgovarajućim monoterapijama, odnosno s 12,5 mg hidroklorotiazida (7,3/7,2 mmHg), 25 mg hidroklorotiazida (12,7/9,3 mmHg) i 160 mg valsartana (12,1/9,4 mmHg). Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (dijastolički krvni tlak <90 mmHg ili sniženje ≥10 mmHg) na 160/25 mg (81%) i 160/12,5 mg (76%) valsartana/hidroklorotiazida u usporedbi s placebom (29%) i odgovarajućim monoterapijama, odnosno s 12,5 mg hidroklorotiazida (41%), 25 mg hidroklorotiazida (54%) i 160 mg valsartana (59%).

Valsartan/hidroklorotiazid 320 mg/12,5 mg i 320 mg/25 mg

Klinička djelotvornost i sigurnost

U dvostruko slijepom, randomiziranom, aktivno kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani s 320 mg valsartana uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka i s kombinacijom 320/25 mg valsartana/hidroklorotiazida (15,4/10,4 mmHg) i s 320/12,5 mg valsartana/hidroklorotiazida (13,6/9,7 mmHg) u usporedbi s 320 mg valsartana (6,1/5,8 mmHg).
Razlika u sniženju sistoličkog krvnog tlaka između doza od 320/25 mg i 320/12,5 mg također je dosegla statističku značajnost. Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (dijastolički krvni tlak <90 mmHg ili sniženje ≥10 mmHg) s 320/25 mg (75%) i 320/12,5 mg (69%) valsartana/hidroklorotiazida u usporedbi s 320 mg valsartana (53%).

HALMED
11 - 04 - 2025
ODOBRENO

U dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom, faktorijalno dizajniranom kliničkom ispitivanju koje je uspoređivalo različite kombinacije doza valsartana/hidroklorotiazida, u odnosu na pojedinačne komponente, uočena su značajno veća sniženja srednje vrijednosti sistoličkog/dijastoličkog krvnog tlaka s kombinacijom 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) i 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) valsartana/hidroklorotiazida u usporedbi s placebom (7,0/5,9 mmHg) i odgovarajućim monoterapijama, odnosno s 12,5 mg hidroklorotiazida (11,1/9,0 mmHg), 25 mg hidroklorotiazida (14,5/10,8 mmHg) i 320 mg valsartana (13,7/11,3 mmHg). Osim toga, značajno veći postotak bolesnika je odgovorio (dijastolički krvni tlak <90 mmHg ili sniženje ≥10 mmHg) s 320/25 mg (85%) i 320/12,5 mg (83%) valsartana/hidroklorotiazida u usporedbi s placebom (45%) i odgovarajućim monoterapijama, odnosno s 12,5 mg hidroklorotiazida (60%), 25 mg hidroklorotiazida (66%) i 320 mg valsartana (69%).

Valsartan/hidroklorotiazid 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg, 320 mg/12,5 mg i 320 mg/25 mg

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima s valsartanom i hidroklorotiazidom javljala su se sniženja serumskog kalija ovisnog o dozi. Sniženje serumskog kalija češće se javljalo u bolesnika kojima je davano 25 mg hidroklorotiazida, nego u onih kojima je davano 12,5 mg hidroklorotiazida. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima s valsartanom/hidroklorotiazidom učinak hidroklorotiazida na sniženje kalija bio je umanjen učinkom valsartana na štednju kalija.

Korisni učinci valsartana u kombinaciji s hidroklorotiazidom na kardiovaskularni mortalitet i morbiditet trenutno nisu poznati.
Epidemiološka ispitivanja su pokazala da dugotrajno liječenje hidroklorotiazidom smanjuje rizik od kardiovaskularnog mortaliteta i morbiditeta.

Valsartan

Mehanizam djelovanja

Valsartan je specifični antagonist angiotenzin II (Ang II) receptora, djelotvoran pri oralnoj primjeni. Djeluje selektivno na podvrstu receptora AT_1, odgovornu za poznate učinke angiotenzina II. Povišene razine Ang II u plazmi nakon blokade AT_1 receptora valsartanom mogu stimulirati neblokirani AT_2 receptor, što, čini se djeluje kao protuteža učincima AT_1 receptora. Valsartan ne iskazuje parcijalno agonističko djelovanje na AT_1 receptor te ima znatno veći afinitet za AT_1 receptor (oko 20 000 puta) nego za AT_2 receptor. Valsartan se ne veže niti blokira ostale hormonske receptore, niti ionske kanale, za koje se zna da su važni u kardiovaskularnoj regulaciji.

Valsartan ne inhibira ACE, poznat i kao kininaza II, koji pretvara Ang I u Ang II, te razgrađuje bradikinin. Budući da nema učinka na ACE, niti potencira učinak bradikinina ili supstancije P, antagonisti angiotenzina II vrlo vjerojatno ne mogu biti povezani s kašljem. U kliničkim ispitivanjima u kojima se valsartan uspoređivao s ACE inhibitorom, učestalost suhog kašlja bila je značajno niža (P < 0,05) u bolesnika liječenih valsartanom, u odnosu na one liječene ACE inhibitorom (2,6% u odnosu na 7,9%). U kliničkom ispitivanju u kojem su sudjelovali bolesnici s anamnezom suhog kašlja tijekom liječenja ACE inhibitorom, kašalj se javio u 19,5% ispitanika koji su primali valsartan i u 19,0% ispitanika koji su primali tiazidni diuretik, u odnosu na 68,5% ispitanika liječenih ACE inhibitorom (P < 0,05).

Primjena valsartana u bolesnika s hipertenzijom rezultira sniženjem krvnog tlaka bez utjecaja na frekvenciju otkucaja srca. U većine bolesnika, nakon primjene pojedinačne oralne doze, antihipertenzivni učinak nastupa unutar 2 sata, a maksimalno sniženje krvnog tlaka postiže se unutar 4-6 sati. Antihipertenzivni učinak traje kroz 24 sata nakon primjene. Pri ponavljanom doziranju, maksimalno sniženje krvnog tlaka pri bilo kojoj dozi općenito se postiže unutar 2-4 tjedna te se održava tijekom dugotrajnog liječenja. U kombinaciji s hidroklorotiazidom postiže se značajno dodatno sniženje krvnog tlaka.

HALMED
11 - 04 - 2025
ODOBRENO

Pri naglom prekidu liječenja valsartanom nije bilo pojave povratne hipertenzije niti drugih klinički neželjenih događaja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U hipertenzivnih bolesnika s dijabetesom tipa 2 i mikroalbuminurijom, valsartan je smanjio izlučivanje albumina urinom. Ispitivanje *MARVAL* (engl. *Micro Albuminuria Reduction with Valsartan*) procjenjivalo je smanjenje izlučivanja albumina urinom (UAE, od engl. *urinary albumin excretion*) uz valsartan (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 bubrežnom funkcijom (kreatinin u krvi < 120 µmol/l). U 24-tom 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 Reduction of Proteinuria*) dodatno je ispitalo djelotvornost valsartana u smanjenju izlučivanja albumina urinom u 391 hipertenzivnog bolesnika (krvni tlak = 150/88 mmHg) s dijabetesom tipa 2, albuminurijom (srednja vrijednost = 102 µg/min; 20-700 µg/min) i očuvanom bubrežnom funkcijom (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), tijekom 30 tjedana. Cilj ispitivanja bio je utvrditi optimalnu dozu valsartana za smanjenje izlučivanja albumina urinom u hipertenzivnih bolesnika s dijabetesom tipa 2. U 30-om tjednu, izlučivanje albumina urinom bilo je značajno smanjeno za 36% od početne vrijednosti uz valsartan od 160 mg (95% CI: 22 do 47%), te za 44% uz valsartan od 320 mg (95% CI: 31 do 54%). Zaključeno je da 160-320 mg valsartana dovodi do klinički značajnog smanjenja izlučivanja albumina urinom u hipertenzivnih bolesnika s dijabetesom tipa 2.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans 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 ciljanih 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 bolešću bubrega, 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.

Hidroklorotiazid

Mehanizam djelovanja

HALMED
11 - 04 - 2025
ODOBRENO

Glavno mjesto djelovanja tiazidnih diuretika distalni je zavijeni tubul bubrega. Pokazalo se da receptor visokog afiniteta u bubrežnoj kori djeluje kao primarno mjesto vezanja za djelovanje tiazidnih diuretika i inhibiciju transporta NaCl-a u distalnom zavijenom tubulu. Način djelovanja tiazida uključuje inhibiciju Na^+Cl^- simportera, pretpostavlja se kompetiranjem za vezno mjesto Cl^- iona, čime se utječe na mehanizam reapsorpcije elektrolita: izravno povećanjem izlučivanja natrija i klorida u otprilike podjednakoj mjeri, a neizravno smanjenjem volumena plazme, putem ovog diuretskog djelovanja, nakon čega dolazi do porasta aktivnosti renina u plazmi, sekrecije aldosterona i gubitka kalija urinom te pada koncentracije kalija u serumu. Budući da je veza između renina i aldosterona posredovana angiotenzinom II, smanjenje kalija u serumu je manje izraženo kod zajedničke primjene s valsartanom, nego kod monoterapije hidroklorotiazidom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Nemelanomski rak kože
Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida (≥50 000 mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida (~25 000 mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu (~100 000 mg) (vidjeti i dio 4.4.).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Valsartan/hidroklorotiazid

Sistemska raspoloživost hidroklorotiazida se smanjuje za oko 30% kada se primjenjuje zajedno s valsartanom. Na kinetiku valsartana ne utječe značajno zajednička primjena s hidroklorotiazidom. Ova uočena interakcija ne utječe na primjenu kombinacije valsartana i hidroklorotiazida, budući su kontrolirana klinička ispitivanja pokazala jasan antihipertenzivni učinak, koji je veći od učinka koji se postiže odvojenom primjenom pojedinačnih djelatnih tvari ili placeba.

Valsartan

Apsorpcija
Nakon oralne primjene samo valsartana, vršne koncentracije valsartana u plazmi postižu se unutar 2–4 sata. Srednja apsolutna bioraspoloživost iznosi 23%. Hrana smanjuje izloženost valsartanu (mjereno pomoću AUC) za oko 40%, a vršnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) za oko 50%, premda su koncentracije valsartana u plazmi oko 8 sati nakon doziranja slične u skupini koja je uzimala hranu i skupini koja je bila natašte. Međutim, navedeno smanjenje AUC nije praćeno klinički značajnim smanjenjem terapijskog učinka te se stoga valsartan može uzimati s ili bez hrane.

Distribucija
Volumen distribucije valsartana u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene iznosi oko 17 litara, što upućuje na to da se valsartan ne distribuira u većoj mjeri u tkiva. Valsartan se u velikoj mjeri veže na proteine u serumu (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 valsartana). Taj metabolit nije farmakološki djelatan.

HALMED
11 - 04 - 2025
ODOBRENO

Eliminacija
Valsartan pokazuje multieksponencijalnu kinetiku raspadanja ($t_{1/2\alpha}$ < 1 h i $t_{1/2\beta}$ oko 9 sata). Valsartan se primarno izlučuje stolicom (oko 83% doze) i urinom (oko 13% doze), uglavnom kao nepromijenjen lijek. Nakon intravenske primjene, plazmatski klirens valsartana iznosi oko 2 l/h,dok je njegov renalni klirens 0,62 l/h (oko 30% ukupnog klirensa). Poluvrijeme života valsartana je 6 sati.

Hidroklorotiazid

Apsorpcija
Apsorpcija hidroklorotiazida nakon oralne primjene je brza (t_{max} oko 2 sata). Povećanje srednje vrijednosti AUC-u je linearno i proporcionalno dozi u terapijskom rasponu.
Učinak hrane na apsorpciju hidroklorotiazida, ako postoji, ima vrlo malu kliničku značajnost. Apsolutna bioraspoloživost hidroklorotiazida je 70% nakon oralne primjene.

Distribucija
Prividni volumen distribucije je 4-8 l/kg.
Cirkulirajući hidroklorotiazid veže se za proteine u serumu (40-70%), uglavnom na serumski albumin. Hidroklorotiazid se također nakuplja u eritrocitima s razinom otprilike 3 puta od razine u plazmi.

Eliminacija
Hidroklorotiazid se uglavnom eliminira kao nepromijenjeni lijek. Hidroklorotiazid se eliminira iz plazme s poluvijekom od prosječno 6 do 15 sati u terminalnoj fazi eliminacije. Nema promjene u kinetici hidroklorotiazida uz opetovano doziranje, a akumulacija je minimalna kod doziranja jedanput na dan. Više od 95% apsorbirane doze se izlučuje u nepromijenjenom obliku urinom. Bubrežni klirens se odvija pasivnom filtracijom i aktivnim izlučivanjem u bubrežne tubule.

Starije osobe
Sustavna izloženost valsartanu bila je u nekih starijih ispitanika nešto veća nego u mladih; to međutim nema nikakav klinički značaj.

Ograničeni podaci ukazuju da je sistemski klirens hidroklorotiazida smanjen i u zdravih i u hipertenzivnih starijih bolesnika u usporedbi s mladim zdravim dobrovoljcima.

Oštećena funkcija bubrega
Pri preporučenim dozama fiksne kombinacije valsartana i hidroklorotiazida nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s brzinom glomerularne filtracije (GFR) od 30-70 ml/min.

Za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR <30 ml/min) i bolesnike na dijalizi nisu dostupni podaci za fiksnu kombinaciju valsartana i hidroklorotiazida. Valsartan se u velikoj mjeri veže za proteine plazme i ne uklanja se dijalizom, dok se uklanjanje hidroklorotiazida postiže dijalizom.

Ako postoji oštećenje funkcije bubrega, srednje vršne razine u plazmi i vrijednosti AUC za hidroklorotiazid se povećavaju, a brzina izlučivanja u urinu se smanjuje. U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega uočeno je povećanje AUC hidroklorotiazida od tri puta. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega uočeno je povećanje AUC od 8 puta. Hidroklorotiazid je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.3.).

Oštećena funkcija jetre
U ispitivanju farmakokinetike u bolesnika s blagim (n=6) do umjerenim (n=5) poremećajem funkcije jetre, izloženost valsartanu se otprilike dvostruko povećala u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.). Ne postoje podaci o primjeni valsartana u bolesnika s teškim poremećajem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3.). Bolest jetre ne utječe značajno na farmakokinetiku hidroklorotiazida.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

HALMED
11 - 04 - 2025
ODOBRENO

Potencijalna toksičnost kombinacije valsartana i hidroklorotiazida nakon oralne primjene ispitivana je u štakora i primata u ispitivanjima koja su trajala do šest mjeseci. Nisu se pojavili nalazi zbog kojih bi se isključila primjena terapijskih doza u ljudi.

Pretpostavlja se da su promjene nastale primjenom kombinacije u ispitivanjima kronične toksičnosti najvjerojatnije izazvane valsartanskom komponentom. Ciljni organ za ispitivanje toksičnosti bio je bubreg, a reakcija je bila jače izražena u primata nego u štakora. Kombinacija je dovela do oštećenja bubrega (nefropatija s tubularnom bazofilijom, porastom ureje u plazmi, kreatinina u plazmi i kalija u serumu, povećanja volumena urina i elektrolita u urinu uz dozu od 30 mg/kg/dan valsartana + 9 mg/kg/dan hidroklorotiazida u štakora i 10 + 3 mg/kg/dan u primata), vjerojatno zbog izmijenjene renalne hemodinamike. Te doze u štakora su 0,9 i 3,5 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidroklorotiazida u ljudi temeljeno na mg/m^2. Te doze u primata su 0,3 i 1,2 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidroklorotiazida u ljudi temeljeno na mg/m^2 (izračuni su rađeni s oralnom dozom od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji s 25 mg/dan hidroklorotiazida i bolesnikom tjelesne težine od 60 kg).

Visoke doze kombinacije valsartana i hidroklorotiazida izazvale su sniženje parametara za eritrocite (broj eritrocita, hemoglobin, hematokrit, od 100 + 31 mg/kg/dan u štakora, te 30 + 9 mg/kg/dan u primata). Te su doze u štakora 3,0 i 12 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidroklorotiazida u ljudi temeljeno na mg/m^2. Te doze u primata su 0,9 i 3,5 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidroklorotiazida u ljudi temeljeno na mg/m^2 (izračuni su rađeni s oralnom dozom od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji s 25 mg/dan hidroklorotiazida i bolesnikom tjelesne težine od 60 kg).

U primata je uočeno oštećenje sluznice želuca (uz dozu od 30 + 9 mg/kg/dan). U bubregu je kombinacija također dovela do hiperplazije aferentnih arteriola (pri 600 + 188 mg/kg/dan u štakora, te od 30 + 9 mg/kg/dan u primata). Te su doze u primata 0,9 i 3,5 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidroklorotiazida u ljudi temeljeno na mg/m^2. Te su doze u štakora 18 i 73 puta veće od najveće preporučene doze valsartana i hidroklorotiazida u ljudi temeljeno na mg/m^2 (izračuni su rađeni s oralnom dozom od 320 mg/dan valsartana u kombinaciji s 25 mg/dan hidroklorotiazida i bolesnikom tjelesne težine od 60 kg).

Izgleda da se gore navedeni učinci mogu pripisati farmakološkim učincima visokih doza valsartana (blokada angiotenzin II-inducirane inhibicije oslobađanja renina, uz stimulaciju stanica koje stvaraju renin), a također se javljaju i s ACE inhibitorima. Izgleda da ovi nalazi nisu značajni za primjenu terapijskih doza valsartana u ljudi.

Kombinacija valsartana i hidroklorotiazida nije ispitana na mutagenost, kromosomske lomove niti karcinogenost jer nema dokaza o interakciji između dviju tvari. Međutim, ta su ispitivanja provedena pojedinačno za valsartan i hidroklorotiazid te nisu nađeni dokazi mutagenosti, kromosomskih lomova ili karcinogenosti za valsartan i nisu nađeni dokazi mutagenosti ili kromosomskih lomova za hidroklorotiazid. Neki eksperimentalni modeli izvijestili su o dvosmislenim dokazima kancerogenog djelovanja hidroklorotiazida.

U štakora su doze toksične za majku (600 mg/kg/dan) tijekom zadnjih dana gestacije i laktacije rezultirale smanjenim preživljenjem, smanjenim dobivanjem tjelesne težine i odgođenim razvojem (odvajanje uške i otvaranje ušnog kanala) u potomaka (vidjeti dio 4.6.). Te su doze u štakora (600 mg/kg/dan) otprilike 18 puta veće od najveće preporučene doze u ljudi temeljeno na mg/m^2 (izračuni su rađeni s oralnom dozom od 320 mg/dan i bolesnikom tjelesne težine od 60 kg). Slični nalazi su uočeni s valsartanom/hidroklorotiazidom u štakora i kunića. U ispitivanju embrio-fetalnog razvoja (segment II) s valsartanom/hidroklorotiazidom u štakora i kunića nije bilo dokaza teratogenosti; uočena je, međutim, fetotoksičnost povezana s toksičnošću za majku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

HALMED
11 - 04 - 2025
ODOBRENO

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra
celuloza, mikrokristalična
laktoza hidrat
magnezijev stearat
karmelozanatrij, umrežena
povidon K-25
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Film ovojnica
hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol 4000
željezov oksid, crveni (E172) – 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg, 320 mg/12,5 mg
željezov oksid, žuti (E172) – samo za jačine 80 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg, 320 mg/25 mg

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg

Blister (PVC/PE/PVDC//Al): 28 i 56 filmom obloženih tableta, u kutiji.

320 mg/12,5 mg, 320 mg/25 mg
Blister (PVC/PE/PVDC//Al): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 i 100 filmom obloženih tableta, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Valsacombi 80 mg/12,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-392147810
Valsacombi 160 mg/12,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-511839732
Valsacombi 160 mg/25 mg filmom obložene tablete: HR-H-873121320

HALMED
11 - 04 - 2025
ODOBRENO

Valsacombi 320 mg/12,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-644243642
Valsacombi 320 mg/25 mg filmom obložene tablete: HR-H-150804388

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29.01.2009. (80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg)/11.06.2012. (320 mg/12,5 mg, 320 mg/25 mg)
Datum posljednje obnove odobrenja: 09.11.2020. (80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg, 160 mg/25 mg)/22.01.2019. (320 mg/12,5 mg, 320 mg/25 mg)

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

11. travnja 2025.

HALMED
11 - 04 - 2025
ODOBRENO