PËRMBLEDHJE E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MJEKËSOR

Valomindo 160 mg/1,5 mg tableta me lirim të modifikuar

2. PËRBËRJA CILËSORE DHE SASSIORE

1 tabletë përmban 160 mg valsartan dhe 1,5 mg indapamid.

Për listën e plotë të eksipientëve, shih paragrafin 6.1.

3. Forma FARMACEUTIKE

Tabletë me lirim të modifikuar

Tableta të rrumbullakëta, bikonvekse me dy shtresa. Njëra shtresë është e verdhë në kafe të lehtë, me lara, me shenjën VI2. Shtresa tjetër është e bardhë në të verdhë të bardhë. Dimensionet e tabletës: diametri rreth 11 mm.

4. TË DHËNAT KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Valomindo indikohet për trajtimin e hipertensionit esencial si terapi zëvendësuese tek pacientët e rritur e kontrolluar në mënyrë adekuate me valsartan dhe indapamid të dhëna njëkohësisht në të njëjtin nivel të dozës si në kombinim, por si tableta të ndara.

4.2 Dozimi dhe mënyra e administrimit

Dozimi

Doza e rekomanduar ditore është një tabletë e dozës së përcaktuar.
Kombinimi me dozë fikse nuk është i përshtatshëm për terapinë fillestare.

Para se të kalojnë në Valomindo, pacientët duhet të kontrollohen në doza stabile të monokomponentëve të marra në të njëjtën kohë. Doza e Valomindo duhet të bazohet në dozat e përbërësve individualë të kombinimit në momentin e ndërrimit.

Nëse nevojitet ndryshimi i dozës, kjo duhet të bëhet me titrim individual të përbërësve të kombinimit të lirë.

Popullatat e veçanta

Të moshuarit
Tek të moshuarit, kreatinina plazmatike duhet të përshtatet në lidhje me moshën, peshën dhe gjininë. Pacientët e moshuar mund të trajtohen me Valomindo kur funksioni i veshkave është normal ose me dëmtim minimal.

Dëmtimi i veshkave
Tek dështimi i rëndë i veshkave (klirensi i kreatininës nën 30 ml/min), trajtimi është kundërindikuar. Tiazidi dhe diuretikët e lidhur me të janë plotësisht efektiv vetëm kur funksioni i veshkave është normal ose me dëmtim minimal.

Dëmtimi i mëlçisë
Valomindo është kundërindikuar tek pacientët me dëmtim të lehtë, të moderuar ose të rëndë të mëlçisë, cirrozë biliare dhe tek pacientët me kolestazë (shih pjesët 4.3, 4.4 dhe 5.2).

Popullata pediatrike
Valomindo nuk rekomandohet tek fëmijët dhe adoleshentët nën 18 vjeç.
Siguria dhe efikasiteti i Valomindo nuk janë vërtetuar në këto popullata.

Mënyra e administrimit

Përdorimi oral.
Valomindo mund të merret pavarësisht nga vakti dhe duhet të administrohet me ujë.

4.3 Kundërindikimet

- Hipersensitiviteti ndaj substancave aktive, ndaj sulfonamideve të tjera ose ndaj ndonjërin prej ekscipientëve të renditur në pjesën 6.1.
- Dëmtimi hepatik i lehtë, i moderuar ose i rëndë, cirroza biliare, kolestaza ose encefalopatia hepatike.
- Tremujori i dytë dhe i tretë i shtatzënisë (shih pjesët 4.4 dhe 4.6).
- Përdorimi i njëkohshëm i Valomindo me produkte që përmbajnë aliskiren është kundërindikuar tek pacientët me diabet mellitus ose me dëmtim të veshkave (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (shih pjesët 4.5 dhe 5.1).
- Dështimi i rëndë i veshkave.
- Hipokalemia.

4.4 Paralajmërimet e veçanta dhe masat paraprake për përdorim

Kaliumi i plazmës
Nuk rekomandohet përdorimi i njëkohshëm i valsartanit me suplemente të kaliumit, diuretikë që kursejnë kalium, zëvendësues të kripës që përmbajnë kalium ose agjentë të tjerë që mund t'i rrisin nivelet e kaliumit (heparinë etj.). Monitorimi i kaliumit duhet të bëhet sipas rastit.

Varfërimi i kaliumit me hipokaleminë është rreziku kryesor i tiazidit dhe diuretikëve të ndërlidhur. Rreziku nga shfaqja e hipokalemisë (<3,4 mmol/l) duhet të parandalohet tek disa popullata me rrezik të lartë, përkatësisht të moshuarit, pacientët e kequshqyer dhe/ose të polimjekuar, pacientët cirrotikë me edemë dhe ascit, pacientët me sëmundje të arterieve koronare dhe pacientët me insuficiencë kardiake. Në këtë situatë, hipokalemia e rrit toksicitetin kardiak të preparateve të digitalisit dhe rrezikun nga aritmia.

Individët me një interval të gjatë QT janë gjithashtu në rrezik, pavarësisht se a është origjina e tyre e lindur apo jatrogjene. Hipokalemia, ashtu sikur bradikardia, janë pastaj faktor predispozues për shfaqjen e aritmive të rënda, në veçanti, torsades de pointes potencialisht fatale.

Kërkohet monitorim më i shpeshtë i kaliumit plazmatik në të gjitha situatat e treguara më lart. Matja e parë e kaliumit plazmatik duhet të merret gjatë javës së parë pas fillimit të trajtimit.

Zbulimi i hipokalemisë kërkon korrigjimin e saj. Hipokalemia e gjetur në lidhje me koncentrimin e

ulët të magnezit në serum mund të jetë refraktare ndaj trajtimit nëse nuk korrigjohet magnezi në serum.

Natriumi i plazmës
Para fillimit të trajtimit me Valomindo, duhet të korrigjohet varfërimi i natriumit dhe/ose vëllimit.

Natriumi i plazmës duhet të matet përpara fillimit të trajtimit me indapamid, e pastaj në intervale të rregullta. Rënia e natriumit plazmatik mund të jetë fillimisht asimptomatike, prandaj monitorimi i rregullt është esencial dhe duhet të jetë edhe më i shpeshtë tek të moshuarit dhe pacientët me cirrozë (shih pjesët 4.8 dhe 4.9). Çdo trajtim me diuretikë mund të shkaktojë hiponatriemi, ndonjëherë me pasoja shumë të rënda. Hiponatremia me hipovolemi mund të jetë shkaktare e dehidratimit dhe hipotensionit ortostatik.

Humbja e njëkohshme e joneve të klorit mund të çojë në alkalozë metabolike kompensuese dytësore: incidenca dhe shkalla e këtij efekti janë të lehta.

Magnezi i plazmës
Tiazidet dhe diuretikët e ndëlidhur, duke përfshirë indapamidin, kanë treguar se e rrisin sekretimin urinar të magnezit, gjë që mund të rezultojë në hipomagnesemi (shih pjesët 4.5 dhe 4.8).

Kalciumi i plazmës
Tiazidi dhe diuretikët e ndërlidhur mund ta ulin sekretimin urinar të kalciumit dhe të shkaktojnë rritje të lehtë dhe kalimtare të kalciumit plazmatik. Hiperkalcemia Frank mund të jetë për shkak të hiperparatiroidizmit të panjohur më parë.

Trajtimi duhet të ndërpritet para ekzaminimit të funksionit të paratiroides.

Glukoza në gjak
Monitorimi i glukozës në gjak është i rëndësishëm tek diabetikët, veçanërisht në prani të hipokalemisë.

Acidi urik
Tendenca ndaj sulmeve të cermës mund të rritet tek pacientët hiperurikemik që trajtohen me indapamid.

Funksioni i dëmtuar i veshkave
Tiazidi dhe diuretikët e ndërlidhur janë plotësisht efektivë vetëm kur funksioni i veshkave është normal ose vetëm me dëmtim minimal (kreatinina plazmatike nën nivelet e rendit të 25 mg/l, d.m.th. 220 µmol/l në një të rritur). Tek të moshuarit, kjo kreatininë plazmatike duhet të rregullohet në lidhje me moshën, peshën dhe gjininë.
Hipovolemia, dytësore pas humbjes së ujit dhe natriumit të shkaktuar nga diuretiku në fillim të trajtimit, e shkakton një reduktim të filtrimit glomerular. Kjo mund të çojë në një rritje të uresë në gjak dhe kreatininës plazmatike. Kjo insuficiencë renale funksionale kalimtare nuk ka asnjë pasojë tek individët me funksion normal të veshkave, por mund ta përkeqësojë insuficiencën renale ekzistuese.

Stenoza e arteries renale
Tek pacientët me stenozë bilaterale të arteries renale ose stenozë në një veshkë të vetme, përdorimi i sigurt i valsartanit nuk është vërtetuar.
Administrimi afatshkurtër i valsartanit tek dymbëdhjetë pacientë me hipertension renovaskular dytësor pas stenozës unilaterale të arteries renale nuk ka shkaktuar ndonjë ndryshim domethënës në hemodinamikën renale, serum kreatininën apo azotin e uresë në gjak (ang. BUN). Megjithatë, agjentë të tjerë që ndikojnë në sistemin renin-angiotensin mund ta rrisin urenë e gjakut dhe serum kreatininën tek pacientët me stenozë unilaterale të arteries renale, prandaj rekomandohet monitorimi i funksionit të veshkave kur pacientët trajtohen me valsartan.

Transplantimi i veshkave
Aktualisht nuk ka përvojë për përdorimin e sigurt të valsartanit tek pacientët të cilët së fundmi i janë nënshtruar transplantimit të veshkave.

Dëmtimi i mëlçisë
Valomindo është kundërindikuar tek pacientët me dëmtim të lehtë, të moderuar ose të rëndë të mëlçisë, cirrozë biliare dhe tek pacientët me kolestazë (shih pjesët 4.2, 4.3 dhe 5.2).

Kur funksioni i mëlçisë është i dëmtuar, diuretikët e lidhur me tiazidin mund të shkaktojnë encefalopati hepatike, veçanërisht në rast të çekuilibrit elektrolit. Nëse kjo ndodh, administrimi i diuretikëve duhet të ndërpritet menjëherë.

Hiperaldosteronizmi primar
Pacientët me hiperaldosteronizëm primar nuk duhet të trajtohen me valsartan, meqë sistemi renin-angiotensin i tyre nuk është i aktivizuar.

Stenoza e valvulës aortale dhe mitrale, kardiomiopatia hipertrofike obstruktive
Ashtu si me të gjithë vazodilatatorët e tjerë, kujdes i veçantë indikohet tek pacientët që vuajnë nga stenoza e aortës ose mitrale, ose kardiomiopatia obstruktive hipertrofike (ang. HOCM).

Shtatzënia
Bllokuesit e receptorit të angiotenzinës II (ARB) nuk duhet të iniciohen gjatë shtatzënisë. Nëse terapia e vazhdueshme me ARB nuk konsiderohet esenciale, pacientet që planifikojnë shtatzëninë duhet të ndryshohen në trajtime alternative antihipertensive që kanë profil të përcaktuar të sigurisë për përdorim në shtatzëni. Kur diagnostikohet shtatzënia, trajtimi me ARB duhet të ndërpritet menjëherë dhe, nëse është e përshtatshme, duhet të fillohet terapi alternative (shih pjesët 4.3 dhe 4.6).

Historia e angioedemës
Tek pacientët e trajtuar me valsartan është raportuar angioedema, duke përfshirë ënjtjen e laringut dhe glotisit, që shkakton bllokim të rrugëve të frymëmarrjes dhe/ose ënjtje të fytyrës, buzëve, faringut dhe/ose gjuhës; disa nga këta pacientë kanë përjetuar më parë angioedemë me barna të tjera, duke përfshirë frenuesit e ACE-së. Valomindo duhet të ndërpritet menjëherë tek pacientët që zhvillojnë angioedemë dhe Valomindo nuk duhet të riadministrohet (shih pjesën 4.8).

Bllokada e dyfishtë e sistemit renin-angiotensin-aldosteron (ang. RAAS)
Ka të dhëna se përdorimi i njëkohshëm i frenuesve të ACE-së, ARB-ve ose aliskirenit e rrit rrezikun nga hipotensioni, hiperkalemia dhe ulja e funksionit të veshkave (duke përfshirë dështimin akut të veshkave). Prandaj, nuk rekomandohet bllokada e dyfishtë e RAAS nëpërmjet përdorimit të kombinuar të frenuesve të ACE-së, ARB-ve ose aliskirenit (shih pjesët 4.5 dhe 5.1).
Nëse terapia me bllokadë të dyfishtë konsiderohet absolutisht e nevojshme, kjo duhet të ndodhë vetëm nën mbikëqyrjen e një specialisti dhe i nënshtrohet monitorimit të shpeshtë dhe të afërt të funksionit të veshkave, elektroliteve dhe shtypjes së gjakut.
Frenuesit e ACE-së dhe ARB-të nuk duhet të përdoren njëkohësisht tek pacientët me nefropati diabetike.

Fotosensitiviteti
Janë raportuar raste të reaksioneve të fotosenzitivitetit me tiazide dhe diuretikë të lidhur me tiazidin (shih pjesën 4.8). Nëse gjatë trajtimit paraqitet reaksion i fotosensitivitetit, rekomandohet ndërprerja e trajtimit. Nëse një riadministrim i diuretikut konsiderohet i nevojshëm, rekomandohet të mbrohen zonat e ekspozuara ndaj diellit ose ndaj rrezeve ultraviolete artificiale.

Atletët

Atletëve u tërhiqet vëmendja kah fakti se ky produkt mjekësor përmban substancë aktive e cila mund të japë reaksion pozitiv në testet e dopingut.

Efuzioni koroidal, miopia akute dhe glaukoma dytësore e mbylljes së këndit
Sulfonamidet ose barnat e derivateve të sulfonamidit mund të shkaktojnë reaksion idiosinkratik që rezulton në rrjedhje koroidale me defekt në fushën vizuale, miopi kalimtare dhe glaukomë akute të mbylljes së këndit. Simptomat përfshijnë fillimin akut të zvogëlimit të mprehtësisë vizuale ose dhimbjes së syrit dhe zakonisht ndodhin brenda disa orëve deri në disa javë pas fillimit të përdorimit të bari. Glaukoma akute e patrajtuar me mbyllje të këndit mund të çojë në humbje të përhershme të shikimit. Trajtim parësor është ndërprerja e marrjes së barit sa më shpejt që të jetë e mundur. Mund të jetë e nevojshme që të merren parasysh trajtime të menjëhershme mjekësore ose kirurgjikale nëse presioni intraokular mbetet i pakontrolluar. Faktorët e rrezikut për zhvillimin e glaukomës akute të mbylljes së këndit mund të përfshijnë një histori të alergjisë ndaj sulfonamidit ose penicilinës.

4.5 Ndërveprimet me produktet mjekësore të tjera dhe format e tjera ndërveprimi

Në lidhje me valsartanin

Bllokada e dyfishtë e sistemit renin-angiotensin-aldosterone (ang. RAAS) me ARB, ACEI ose aliskiren:
Të dhënat e provave klinike kanë treguar se bllokimi i dyfishtë i sistemit renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) nëpërmjet përdorimit të kombinuar të frenuesve të ACE-së, ARB-ve ose aliskirenit shoqërohet me shpeshtësi më të lartë të ngjarjeve anësore siç janë hipotensioni, hiperkalemia dhe ulja e funksionit renal (duke përfshirë dështimin akut të veshkave) krahasuar me përdorimin e një agjenti të vetëm që vepron ndaj RAAS (shih pjesët 4.3, 4.4 dhe 5.1).

Nuk rekomandohet përdorimi i njëkohshëm

Litiumi:
Rritje të kthyeshme në koncentrimin e litiumit në serum dhe toksicitet janë raportuar gjatë administrimit të njëkohshëm të litiumit me frenuesit e enzimës konvertuese të angiotenzinës ose bllokuesit e receptorit të angiotenzinës II, duke përfshirë valsartanin. Nëse ky kombinim dëshmohet i nevojshëm, rekomandohet një monitorim i kujdesshëm i niveleve të litiumit në serum. Nëse përdoret edhe ndonjë diuretik, rreziku nga toksiciteti i litiumit mund të rritet më tej.

Diuretikët që kursejnë kalium, suplementet e kaliumit, zëvendësuesit e kripës që përmbajnë kalium dhe substancat e tjera që mund t'i rrisin nivelet e kaliumit:
Nëse një produkt mjekësor që ndikon në nivelet e kaliumit konsiderohet i nevojshëm në kombinim me valsartanin, këshillohet monitorimi i niveleve të kaliumit në plazmë.

Kërkohet kujdes me përdorimin e njëkohshëm

Barnat anti-inflamatore jo-steroide (NSAID-të), duke përfshirë frenuesit selektivë të COX-2, acidin acetilsalicilik > 3 g/ditë) dhe NSAID-të jo selektive:
Kur bllokuesit e receptorit të angiotenzinës II administrohen njëkohësisht me NSAID-të, mund të ndodhë zbutje e efektit antihipertensiv. Për më tepër, përdorimi i njëkohshëm i bllokuesve të receptorit të angiotenzinës II dhe NSAID-ve mund të çojë në një rrezik të shtuar nga përkeqësimi i funksionit të veshkave dhe një rritje të kaliumit në serum. Prandaj, rekomandohet monitorimi i funksionit të veshkave në fillim të trajtimit, si dhe hidratimi adekuat i pacientit.

Transportuesit:
Të dhënat in vitro tregojnë se valsartani është substrat i transportuesit të marrjes hepatike OATP1B1/OATP1B3 dhe transportuesit të rrjedhës hepatike MRP2. Nuk dihet relevanca klinike e kësaj gjetjeje. Përdorimi i njëkohshëm i frenuesve të transportuesit të marrjes (p.sh. rifampina,

ciklosporina) ose ndonjë transportuesi të rrjedhës (p.sh. ritonavir) mund ta rrisë ekspozimin sistemik ndaj valsartanit. Tregoni kujdesin e duhur kur e filloni ose përfundoni trajtimin e njëkohshëm me barna të tilla.

Të tjera:
Në studimet e ndërveprimit të barnave me valsartanin, nuk janë gjetur ndërveprime me domethënie klinike me valsartanin ose ndonjërën nga këto substanca: cimetidinën, varfarinën, furosemidin, digoksinën, atenololin, indometacinën, hidroklorotiazidin, amlodipinën, glibenklamidin.

Në lidhje me indapamidin

Kombinime që nuk rekomandohen

Litiumi:
Rritja e litiumit në plazmë me shenja të mbidozimit, si me një dietë pa kripë (ulja e sekretimit urinar të litiumit). Megjithatë, nëse përdorimi i diuretikëve është i nevojshëm, kërkohet monitorim i kujdesshëm i litiumit plazmatik dhe përshtatja e dozës.

Kombinime që kërkojnë masa paraprake për përdorim

Barnat që shkaktojnë torsades de pointes:
- antiaritmikët e klasës Ia (kinidina, hidrokinidina, disopiramidi),
- antiaritmikët e klasës III (amiodaroni, sotaloli, dofetilidi, ibutilidi),
- disa antipsikotikë: fenotiazinat (klorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina),
- benzamidët (amisulpridi, sulpiridi, sultopridi, tiapridi),
- butirofenonët (droperidoli, haloperidoli),
- të tjera: bepridili, cisapridi, difemanili, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloksina, moksifloksacina, vincamina IV.

Rritja e rrezikut nga aritmitë ventrikulare, veçanërisht *torsades de pointes* (hipokalemia është faktor rreziku). Monitoroni për hipokalemi dhe korrigjoni, nëse është e nevojshme, para se ta përdorni këtë kombinim. Monitorimi klinik i elektroliteve plazmatike dhe i EKG-së. Përdorni substanca që nuk e kanë disavantazhin e shkaktimit të *torsades de pointes* në prani të hipokalemisë.

Barnat anti-inflamatore jo-steroide (rruga sistemike), duke përfshirë frenuesit selektivë të COX-2, acidin salicilik me dozë të lartë (≥3 g/ditë):
Reduktimi i mundshëm i efektit antihipertensiv të indapamidit. Rreziku nga dështimi akut i veshkave tek pacientët e dehidratuar (ulja e filtrimit glomerular). Hidratojeni pacientin; monitorojeni funksionin e veshkave në fillim të trajtimit.

Frenuesit e enzimës konvertuese të angiotenzinës (ACE-së):
Rreziku nga hipotensioni i papritur dhe/ose insuficienca renale akute kur fillon trajtimi me ACE në prani të varfërimit paraekzistues të natriumit (veçanërisht tek pacientët me stenozë të arteries renale). Tek hipertensioni, kur trajtimi i mëparshëm me diuretikë mund të ketë shkaktuar varfërim të natriumit, është e nevojshme:
- ose të ndërpritet diuretiku 3 ditë përpara fillimit të trajtimit me frenuesin e ACE-së dhe të rifillohet ndonjë diuretik hipokalemik nëse është e nevojshme;
- ose të jepen doza të ulëta fillestare të frenuesit të ACE-së dhe të rritet doza gradualisht.

Në rast të dështimit kongjestiv të zemrës, filloni me një dozë shumë të ulët të frenuesit të ACE-së, ndoshta pas një reduktimi të dozës së diuretikëve hipokalemik shoqërues.

Në të gjitha rastet, monitorojeni funksionin e veshkave (kreatininën plazmatike) gjatë javëve të para të trajtimit me ndonjë frenues të ACE-së.

Përbërjet e tjera që shkaktojnë hipokalemi: amfotericina B (IV), glukokortikoidet dhe mineralokortikoidet (rruga sistemike), tetrakosaktidi, laksativët stimulues.
Rritja e rrezikut nga hipokalemia (efekti shtues). Monitorimi i kaliumit plazmatik dhe korrigjimi nëse kërkohet. Duhet të kihet parasysh veçanërisht në rast të trajtimit shoqërues të digitalisit. Përdorni laksativë jostimulues.

Baklofeni:
Rritja e efektit antihipertensiv.
Hidratojeni pacientin; monitorojeni funksionin e veshkave në fillim të trajtimit.

Përgatitjet digitalis:
Hipokalemia dhe/ose hipomagnesemia janë të predispozuara për efekte toksike të digitalisit.
Monitorimi i kaliumit, magnezit dhe EKG-së në plazmë dhe, nëse është e nevojshme, përshtatja e trajtimit.

Kombinimet që kërkojnë kujdes të veçantë
Allopurinoli
Trajtimi i njëkohshëm me indapamid mund ta rrisë incidencën e reaksioneve të hipersensitivitetit ndaj allopurinolit.

Kombinimet që duhen të merren në konsideratë
Diuretikët që kursejnë kalium (amiloridi, spironolaktoni, triamtereni):
Ndonëse kombinimet racionale janë të dobishme tek disa pacientë, hipokalemia ose hiperkalemia mund të paraqiten prapëseprapë (posaçërisht tek pacientët me insuficiencë renale ose diabet). Kaliumi i plazmës dhe EKG-ja duhet të monitorohen dhe, nëse është e nevojshme, të rishikohet trajtimi.

Metformina:
Rritja e rrezikut nga acidoza laktike e induktuar nga metformina për shkak të mundësisë së dështimit funksional të veshkave të shoqëruar me diuretikë dhe veçanërisht me diuretikë të lakut. Mos përdorni metforminë kur kreatinina plazmatike kalon 15 mg/l (135 µmol/l) tek meshkujt dhe 12 mg/l (110 µmol/l) tek femrat.

Mjetet e kontrastit me jod:
Në prani të dehidrimit të shkaktuar nga diuretikët, rreziku i shtuar nga dështimi akut i veshkave, veçanërisht kur përdoren doza të mëdha të kontrastit me jod.
Rihidratimi para administrimit të përbërjes së jodizuar.

Antidepresantët e ngjashëm me imipraminën, neuroleptikët:
Rriten efekti antihipertensiv dhe rreziku nga hipotensioni ortostatik (efekti shtues).

Kalciumi (kripërat):
Rreziku nga hiperkalcemia që vjen nga ulja e eliminimit urinar të kalciumit.

Ciklosporina, takrolimusi:
Rreziku nga rritja e kreatininës plazmatike pa ndonjë ndryshim në nivelet e ciklosporinës në qarkullim, madje edhe në mungesë të varfërimit të ujit/natriumit.

Kortikosteroidet, tetrakozaktidet (rruga sistemike):
Ulja e efektit antihipertensiv (mbajtja e ujit/natriumit për shkak të kortikosteroideve).

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe laktacioni

Shtatzënia

Përdorimi i bllokuesve të receptorit të angiotenzinës II (ARB) nuk rekomandohet gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë (shih pjesën 4.4). Përdorimi i ARB-ve është kundërindikuar gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë të shtatzënisë (shih pjesët 4.3 dhe 4.4).

Provat epidemiologjike në lidhje me rrezikun nga teratogjeniteti pas ekspozimit ndaj frenuesve të ACE-së gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë nuk kanë qenë vendimtare; megjithatë, një rritje e vogël e rrezikut nuk mund të përjashtohet. Përderisa nuk ka të dhëna epidemiologjike të kontrolluara për rrezikun me ARB, rreziqe të ngjashme mund të ekzistojnë për këtë klasë të barnave. Nëse terapia e vazhdueshme me ARB nuk konsiderohet esenciale, pacientët që planifikojnë shtatzëninë duhet të ndryshohen në trajtime alternative antihipertensive që kanë profil të përcaktuar të sigurisë për përdorim në shtatzëni. Kur diagnostikohet shtatzënia, trajtimi me ARB duhet të ndërpritet menjëherë dhe, nëse është e përshtatshme, duhet të fillohet terapi alternative.

Ekspozimi ndaj terapisë me ARB-të gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë dihet se shkakton fetotoksicitet njerëzor (ulje të funksionit renal, oligohidramniozë, vonesë të kockëzimit të kafkës) dhe toksicitet neonatal (dështim të veshkave, hipotension, hiperkalemi); shih edhe pjesën 5.3 "Të dhënat e sigurisë paraklinike".
Nëse ekspozimi ndaj ARB-ve ka ndodhur nga tremujori i dytë i shtatzënisë, rekomandohet kontrolli i funksionit të veshkave dhe i kafkës me ultrazë.

Foshnjat nënat e të cilëve kanë marrë ARB duhet të vëzhgohen nga afër për hipotension (shih edhe pjesët 4.3 dhe 4.4).

Nuk ka asnjë ose ka sasi të kufizuar të të dhënave (më pak se 300 rezultate të shtatzënisë) nga përdorimi i indapamidit tek gratë shtatzëna. Ekspozimi i zgjatur ndaj tiazidit gjatë tremujorit të tretë të shtatzënisë mund ta zvogëlojë vëllimin e plazmës së nënës, si dhe rrjedhjen e gjakut uteroplacental, gjë që mund të shkaktojë ishemi fetoplacentare dhe vonesë të rritjes.

Studimet në kafshë nuk tregojnë efekte të dëmshme të drejtpërdrejta apo të tërthorta sa i përket toksicitetit riprodhues (shih pjesën 5.3).

Ushqyerja me gji

Valomindo nuk duhet të përdoret gjatë ushqyerjes me gji.

Meqë nuk ka informata përkitazi me përdorimin e valsartanit gjatë ushqyerjes me gji, valsartani nuk rekomandohet dhe preferohen trajtime alternative me profile më të mira të sigurisë gjatë ushqyerjes me gji, veçanërisht gjatë ushqyerjes me gji të ndonjë foshnje të porsalindur ose të parakohshme.

Nuk ka informata të mjaftueshme për ekskretimin e indapamidit/metaboliteve në qumështin e njeriut. Mund të shfaqet hipersensitivitet ndaj barnave me prejardhje nga sulfonamidet dhe hipokalemi. Nuk mund të përjashtohet rreziku për të sapolindurit/foshnjat.
Indapamidi është i lidhur ngushtë me diuretikët tiazidë, të cilët janë asocuar, gjatë ushqyerjes me gji, me ulje apo edhe shtypje të laktacionit të qumështit.

Fertiliteti

Valsartan nuk ka pasur asnjë efekt negativ në performancën riprodhuese të minjve meshkuj ose femra në doza orale deri në 200 mg/kg/ditë. Kjo dozë është 6 herë më e madhe se doza maksimale e

rekomanduar për njerëzit e bazuar në mg/m^2 (llogaritjet supozojnë dozë orale prej 320 mg/ditë dhe një pacient që i ka 60 kg).

Studimet e toksicitetit riprodhues nuk kanë treguar asnjë efekt në fertilitetin tek minjtë femra dhe meshkuj (shih pjesën 5.3). Nuk parashikohen efekte në fertilitetin njerëzor.

4.7 Efektet në aftësinë për të vozitur dhe për të përdorur makina

Valsartani/indapamidi mund të shkaktojë reaksione të ndryshme në lidhje me uljen e shtypjes së gjakut në raste individuale, posaçërisht në fillim të trajtimit. Gjatë vozitjes së automjeteve ose përdorimit të makinerive duhet të kihet parasysh se mund të shfaqen marramendje ose lodhje.

4.8 Efektet e padëshiruara

- Shumë të zakonshme (≥ 1/10)
- Të zakonshme (≥ 1/100 deri < 1/10)
- Të pazakonshme (≥ 1/1 000 deri < 1/100)
- Të rralla (≥ 1/10 000 deri < 1/1 000)
- Shumë të rralla (< 1/10 000)
- Nuk dihen (nuk mund të vlerësohet nga të dhënat në dispozicion)

Përmbledhje e profilit të sigurisë
Në studimet klinike të kontrolluara me valsartan tek pacientët e rritur me hipertension arterial, incidenca e përgjithshme e reaksioneve anësore (ADR) ka qenë e krahasueshme me placebo dhe është në përputhje me farmakologjinë e valsartanit. Incidenca e ADR-ve nuk duket të jetë e lidhur me dozën ose kohëzgjatjen e trajtimit dhe gjithashtu nuk ka treguar asnjë lidhje me gjininë, moshën apo racën. ADR-të e raportuara nga studimet klinike me valsartan, përvoja pas marketingut dhe gjetjet laboratorike janë renditur më poshtë sipas klasës së organeve të sistemit.

Reaksionet anësore më të zakonshme që janë raportuar për trajtimin me indapamid janë hipokalemia, reaksionet e hipersensitivitetit, kryesisht dermatologjike, tek subjektet me predispozicion për reaksione alergjike dhe astmatike dhe skuqje makulopapulare. Shumica e reaksioneve anësore në lidhje me parametrat klinikë ose laboratorikë varen nga doza.

Përmbledhja e tabeluar e reaksioneve anësore

Brenda çdo grupi të shpeshtësisë, reaksionet anësore paraqiten sipas renditjes së seriozitetit në rënie.

MedDRA Klasa e organeve të sistemit	**Efektet e padëshirueshme**	**Valsartani**	**Indapamidi**
Çrregullimet e gjakut dhe sistemit limfatik	Agranulocitoza	–	Shumë e rrallë
	Anemia aplastike	–	Shumë e rrallë
	Anemia hemolitike	–	Shumë e rrallë
	Leukopenia	–	Shumë e rrallë
	Trombocitopenia	Nuk dihet	Shumë e rrallë
	Ulja e hemoglobinës, ulja e hematokritit, neutropenia	Nuk dihet	–

Çrregullimet e sistemit imunitar	Hipersensitiviteti, duke përfshirë sëmundjen e serumit	Nuk dihet	–
Çrregullimet e metabolizmit dhe të ushqyerit	Hiperkalcemia	–	Shumë e rrallë
	Hipokalemia (shih pjesën 4.4)	–	E zakonshme
	Hiponatremia (shih pjesën 4.4)	Nuk dihet	E pazakonshme
	Hipokloremia	–	E rrallë
	Hipomagnesemia	–	E rrallë
	Rritja e kaliumit në serum	Nuk dihet	–
Çrregullimet e sistemit nervor	Marramendja	E pazakonshme	E rrallë
	Dhimbjet e kokës	–	Të rralla
	Parestezia	–	E rrallë
	Sinkopa	–	Nuk dihet
Çrregullimet e syve	Miopia	–	Nuk dihet
	Të pamurit e turbullt	–	Nuk dihet
	Të pamurit e dëmtuar	–	Nuk dihet
	Glaukoma akute e mbylljes së këndit	–	Nuk dihet
	Efuzioni koroidal	–	Nuk dihet
Çrregullimet e zemrës	Aritmia	–	Shumë e rrallë
	Torsade de pointes (potencialisht fatale) (shih pjesët 4.4 dhe 4.5)	–	Nuk dihet
Çrregullimet vaskulare	Hipotensioni	–	Shumë i rrallë
	Vaskuliti	Nuk dihet	–
Çrregullimet respiratore, torakale dhe mediastinale	Kolla	E pazakonshme	–
Çrregullime gastrointestinale	Të vjellat	–	Të pazakonshme
	Të përzierat	–	Të rrallë
	Kapsllëku	–	E rralla
	Goja e thatë	–	E rrallë
	Pankreatiti	–	Shumë i rrallë
	Dhimbjet e barkut	E pazakonshme	–
Çrregullimet hepatobiliare	Rritja e vlerave të funksionit të mëlçisë, duke përfshirë rritjen e bilirubinës në serum	Nuk dihet	–
	Funksioni jonormal i mëlçisë	–	Shumë i rrallë
	Mundësia e fillimit të encefalopatisë hepatike në rast të insuficiencës hepatike (shih pjesët 4.3 dhe 4.4)	–	Nuk dihet
	Hepatiti	–	Nuk dihet
Çrregullimet e lëkurës dhe indit nënlëkuror	Reaksionet e hipersensitivitetit	–	Të zakonshme
	Skuqjet makulopapulare	–	Të zakonshme
	Purpura	–	E pazakonshme

	Angioedema	Nuk dihet	Shumë e rrallë
	Urtikaria	–	Shumë e rrallë
	Nekroliza epidermike toksike	–	Shumë e rrallë
	Sindroma e Stevens-Johnson	–	Shumë e rrallë
	Përkeqësimi i mundshëm i lupusit eritematoz akut të diseminuar para-ekzistues	–	Nuk dihet
	Reaksionet e fotosensitivitetit (shih pjesën 4.4)	–	Nuk dihet
	Dermati bulloz, skuqjet, pruriti	Nuk dihet	–
Çrregullimet muskuloskeletore dhe të indit lidhor	Mialgjia	Nuk dihet	–
Çrregullimet renale dhe urinare	Dështimi i veshkave	Nuk dihet	Shumë i rrallë
	Ngritja e kreatininës në serum	Nuk dihet	–
Çrregullimet e sistemit riprodhues dhe të gjirit	Disfunksioni erektil	–	I pazakonshme
Çrregullimet e përgjithshme dhe gjendja e vendit të administrimit	Lodhja	E pazakonshme	E rrallë
Hetimet	Elektrokardiograma QT e zgjatur (shih pjesët 4.4 dhe 4.5)	–	Nuk dihet
	Rritja e glukozës në gjak (shih pjesën 4.4)	–	Nuk dihet
	Rritja e acidit urik në gjak (shih pjesën 4.4)	–	Nuk dihet
	Nivelet e ngritura të enzimave të mëlçisë	–	Nuk dihet

<u>Përshkrimi i reaksioneve anësore të përzgjedhura</u>
Gjatë studimeve të fazës II dhe III, ku është krahasuar indapamidi 1,5 mg dhe 2,5 mg, analiza e kaliumit në plazmë ka treguar efekt të indapamidit të varur nga doza:

- Indapamidi 1,5 mg: Kaliumi i plazmës <3,4 mmol/l është parë në 10% të pacientëve dhe < 3,2 mmol/l në 4% të pacientëve pas trajtimit 4 deri në 6 javë. Pas 12 javësh trajtimi, rënia mesatare e kaliumit plazmatik ka qenë 0,23 mmol/l.
- Indapamidi 2,5 mg: Kaliumi i plazmës <3,4 mmol/l është parë në 25% të pacientëve dhe < 3,2 mmol/l në 10% të pacientëve pas trajtimit 4 deri në 6 javë. Pas 12 javësh trajtimi, rënia mesatare e kaliumit plazmatik ka qenë 0,41 mmol/l.

<u>Raportimi i reaksioneve anësore të dyshuara</u>
Raportimi i reaksioneve anësore të dyshuara pas autorizimit të këtij produkti mjekësor është i rëndësishëm. Ai e mundëson monitorimin e vazhdueshëm të bilancit midis dobisë dhe rrezikut nga ky produkt mjekësor. Nga profesionistët e kujdesit shëndetësor kërkohet që ta raportojnë çdo reaksion anësor të dyshuar nëpërmjet sistemit kombëtar të raportimit.

4.9 Mbidozimi

Simptomat

Në lidhje me valsartanin

Mbidozimi me valsartan mund të rezultojë në hipotension të theksuar, i cili mund të çojë në ulje të nivelit të vetëdijes, kolaps të qarkullimit të gjakut dhe/ose shok.

Në lidhje me indapamidin

Indapamidi është gjetur pa toksicitet deri në 40 mg, pra 27 herë më shumë se doza terapeutike.
Mbi të gjitha, shenjat e helmimit akut e marrin formën e çrregullimeve të ujit/elektrolitit (hiponatremia, hipokalemia). Klinikisht, mundësia e të përzierave, të vjellave, hipotensionit, ngërçeve, vertigos, përgjumjes, konfuzionit, poliurisë ose oligurisë, ndoshta deri në pikën e anurisë (nga hipovolemi).

Trajtimi

Në lidhje me valsartanin

Masat terapeutike varen nga koha e gëlltitjes dhe nga lloji dhe ashpërsia e simptomave; stabilizimi i gjendjes së qarkullimit të gjakut është me rëndësi parësore.
Nëse shfaqet hipotension, pacienti duhet të vendoset në një pozicion të shtrirë dhe të bëhet korrigjimi i vëllimit të gjakut.
Valsartani nuk ka të ngjarë të hiqet me hemodializë.

Në lidhje me indapamidin

Masat fillestare përfshijnë eliminimin e shpejtë të substancave të gëlltitura nëpërmjet shpërlarjes së stomakut dhe/ose administrimit të qymyr drurit, të ndjekur nga rivendosja e ekuilibrit ujë-elektrolit në normalitet në një qendër të specializuar.

5. VETITË FARMAKOLOGJIKE

5.1 Vetitë farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: bllokuesit e receptorit të angiotenzinës II (ARBs), kombinimet, bllokuesit e receptorit të angiotenzinës II (ARB) dhe diuretikët, kodi ATC: C09DA03.

Valsartani

Mekanizmi i veprimit

Valsartan është bllokues oral aktiv, i fuqishëm dhe specifik i receptorit të angiotenzinës II (Ang II). Ai vepron në mënyrë selektive në nëntipin e receptorit AT_1, i cili është përgjegjës për veprimet e njohura të angiotenzinës II. Rritja e niveleve plazmatike të Ang II pas bllokadës së receptorit AT_1 me valsartan mund ta stimulojë receptorin e zhbllokuar AT_2, i cili duket se e kundërbalancon efektin e receptorit AT_1. Valsartani nuk shfaq ndonjë aktivitet agonist të pjesshëm në receptorin AT_1 dhe ka afinitet shumë më të madh (rreth 20,000 herë) për receptorin AT_1 se sa për receptori AT_2. Valsartani nuk dihet se lidhet ose i bllokon receptorët e tjerë të hormoneve ose kanalet jonike që njihen si të rëndësishme në rregullimin kardiovaskular.

Efektet farmakodinamike

Valsartani nuk e frenon ACE-në (e njohur edhe si kininaza II), e cila e konverton Ang I në Ang II dhe e degradon bradikininën. Meqë nuk ka asnjë efekt në ACE dhe nuk ka fuqizim të bradikininës ose substancës P, bllokuesit e receptorit të angiotenzinës II nuk kanë gjasa të asocohen me kollën. Në provat klinike ku valsartani është krahasuar me ndonjë frenues të ACE-së, incidenca e kollës së thatë ka qenë dukshëm më e vogël tek pacientët e trajtuar me valsartan (P<0,05) sesa tek pacientët që janë trajtuar me ndonjë frenues të ACE-së (2,6% kundrejt 7,9% respektivisht). Në një provë klinike tek pacientët me histori të kollës së thatë gjatë terapisë me frenues të ACE-së, 19,5% e subjekteve të provës që kanë marrë valsartan dhe 19,0% e atyre që kanë marrë diuretik tiazid kanë përjetuar kollë krahasuar me 68,5% të atyre që janë trajtuar me frenues të ACE-së (P<0,05).

Indapamidi

Mekanizmi i veprimit

Indapamidi është derivat sulfonamid me një unazë të indolit, i lidhur farmakologjikisht me diuretikët tiazidë, e cili vepron duke e frenuar riabsorbimin e natriumit në segmentin e hollimit kortikal.

Efektet farmakodinamike

Indapamidi e rrit sekretimin urinar të natriumit dhe klorureve dhe, në një masë më të vogël, sekretimin e kaliumit dhe magnezit, duke e rritur kështu prodhimin e urinës dhe duke pasur veprim antihipertensiv.

Efikasiteti dhe siguria klinike

Në lidhje me valsartanin

Administrimi i valsartanit tek pacientët me hipertension çon në uljen e shtypjes së gjakut pa ndikuar në ritmin e pulsit.
Në shumicën e pacientëve, pas administrimit të një doze të vetme nga goja, fillimi i aktivitetit antihipertensiv ndodh brenda 2 orëve dhe ulja maksimale e shtypjes së gjakut arrihet brenda 4-6 orëve. Efekti antihipertensiv vazhdon për 24 orë pas administrimit. Gjatë dozave të përsëritura, efekti antihipertensiv është dukshëm i pranishëm brenda 2 javësh, ndërsa efektet maksimale arrihen brenda 4 javësh dhe vazhdojnë gjatë terapisë afatgjatë. Duke e kombinuar me hidroklorotiazid, arrihet një ulje e konsiderueshme shtesë e shtypjes së gjakut.
Tërheqja e menjëhershme e valsartanit nuk është asocuar me rikthim të hipertensionit ose me ngjarje negative klinike të tjera.

Tek pacientët me hipertension me diabet të tipit 2 dhe mikroalbuminuri, është dëshmuar se valsartani e redukton sekretimin urinar të albuminës. Studimi MARVAL (reduktimi i mikroalbuminurisë me Valsartan) e ka vlerësuar reduktimin e sekretimit urinar të albuminës (UAE) me valsartan (80-160 mg/od) kundrejt amlodipinës (5-10 mg/od) tek 332 pacientë me diabet të tipit 2 (mosha mesatare: 58 vjet; 265 burra), me mikroalbuminuri (valsartan: 58 µg/min; amlodipinë: 55,4 µg/min), shtypje normale ose të lartë të gjakut dhe me funksion të ruajtur të veshkave (kreatinina e gjakut <120 µmol/l). Në javën e 24-të, sekretimi urinar i albuminës (p<0,001) me 42% (–24,2 µg/min; 95% CI: –40,4 deri në –19,1) me valsartan dhe afërsisht 3% (–1,7 µg/min; 95% CI: –5,6 deri në 14,9) me amlodipinë, pavarësisht nga normat e ngjashme të uljes së shtypjes së gjakut në të dyja grupet.

Studimi DROP (Reduktimi i Proteinurisë me Diovan) e ka ekzaminuar më tej efikasitetin e valsartanit në reduktimin e sekretimit urinar të albuminës tek 391 pacientë me hipertension (BP=150/88 mmHg) me diabet tip 2, albuminuri (mesatarja=102 µg/min; 20-700 µg/min) dhe funksion të ruajtur të veshkave (kreatinina mesatare e serumit = 80 µmol/l). Pacientët janë randomizuar në një nga 3 dozat e

valsartanit (160, 320 dhe 640 mg/odë) dhe janë trajtuar për 30 javë. Qëllimi i studimit ka qenë përcaktimi i dozës optimale të valsartanit për reduktimin e sekretimit urinar të albuminës tek pacientët hipertensivë me diabet të tipit 2. Në javën e 30-të, ndryshimi i përqindjes në sekretimin urinar të albuminës është reduktuar dukshëm – për 36% nga fillimi me valsartan 160 mg (95% CI: 22 deri në 47%) dhe me 44% me valsartan 320 mg (95% CI: 31 deri në 54%). Është arritur në përfundimin se 160-320 mg valsartan kanë sjellë reduktime klinike relevante në sekretim urinar të albuminës tek pacientët hipertensivë me diabet të tipit 2.

Bllokada e dyfishtë e sistemit renin-angiotensin-aldosteron (ang. RAAS)

Dy prova të mëdha të randomizuara, të kontrolluara (ONTARGET (vetëm telmisartan vazhdimisht dhe në kombinim me provën globale të pikës fundore me ramipril) dhe VA NEPHRON-D (nefropatia e çështjeve të veteranëve në diabet) e kanë ekzaminuar përdorimin e kombinimit të një frenuesi të ACE-së me një bllokues të receptorit të angiotensinës II.

ONTARGET ka qenë një studim që është bërë tek pacientët me histori të sëmundjeve kardiovaskulare ose cerebrovaskulare, ose diabet mellitus të tipit 2 të shoqëruar me dëshmi të dëmtimit të organeve fundore. VA NEPHRON-D ka qenë një studim tek pacientët me diabet mellitus të tipit 2 dhe nefropati diabetike.
Këto studime nuk kanë treguar efekt të dobishëm domethënës në rezultatet renale dhe/ose kardiovaskulare dhe vdekshmëri, ndërkohë që është vërejtur një rrezik i shtuar nga hiperkalemia, dëmtimi akut i veshkave dhe/ose hipotensioni në krahasim me monoterapinë. Për shkak të vetive farmakodinamike të ngjashme të tyre, këto rezultate janë gjithashtu relevante për frenuesit e tjerë të ACE-së dhe bllokuesit e receptorit të angiotenzinës II.
Prandaj, frenuesit e ACE-së dhe bllokuesit e receptorit të angiotenzinës II nuk duhet të përdoren njëkohësisht tek pacientët me nefropati diabetike.

ALTITUDE (prova me aliskiren tek diabeti i tipit 2 duke i përdorur pikat fundore të sëmundjeve kardiovaskulare dhe renale) ka qenë një studim i krijuar për ta testuar dobinë e shtimit të aliskirenit në një terapi standarde me frenues të ACE-së ose bllokues të receptorit të angiotenzinës II tek pacientët me diabet mellitus të tipit 2 dhe kronik dhe sëmundje të veshkave, sëmundje kardiovaskulare ose të dyja. Studimi është ndërprerë herët, për shkak të një rreziku në shtuar nga rezultatet negative. Vdekja kardiovaskulare dhe goditja në tru kanë qenë numerikisht më të shpeshta në grupin e aliskirenit sesa në grupin e placebos, ndërsa ngjarje anësore dhe ngjarje negative serioze me interes (hiperkalemia, hipotensioni dhe mosfunksionimi i veshkave) janë raportuar më shpesh në grupin e aliskirenit sesa në grupin e placebos.

Në lidhje me indapamidin

Studimet e fazës II dhe III duke përdorur monoterapi kanë demonstruar efekt antihipertensiv që zgjat 24 orë. Kjo ka qenë e pranishme në doza ku efekti diuretik ka qenë me intensitet të lehtë.
Aktiviteti antihipertensiv i indapamidit lidhet me një përmirësim të përputhshmërisë arteriale dhe një reduktim të rezistencës periferike arteriolare dhe totale.
Indapamidi e redukton hipertrofinë e ventrikulit të majtë.
Tiazidi dhe diuretikët e ndërlidhur kanë efekt terapeutik pllajë përtej një doze të caktuar, ndërsa efektet anësore vazhdojnë të rriten. Doza nuk duhet të rritet nëse trajtimi është joefektiv.

Gjithashtu, në trajtimin afatshkurtër, afatmesëm dhe afatgjatë tek pacientët me hipertension, është dëshmuar se indapamidi:
- nuk ndërhyn në metabolizmin e lipideve: trigliceridet, LDL-kolesteroli dhe HDL-kolesteroli;
- nuk ndërhyn në metabolizmin e karbohidrateve, madje as tek pacientët me hipertension diabetik.

5.2 Vetitë farmakokinetike

Valsartani

Absorbimi
Pas administrimit oral të vetëm valsartanit, përqendrimi maksimal i valsartanit në plazmë arrihet brenda 2-4 orëve me tableta dhe 1-2 orëve me formulim të tretësirës. Disponueshmëria biologjike absolute mesatare është përkatësisht 23% me tableta dhe 39% me formulim të tretësirës. Ekspozimi sistemik dhe përqendrimi maksimal i valsartanit në plazmë është rreth 1,7 herë dhe 2,2 herë më i lartë me tretësirën në krahasim me tabletat.

Ushqimi e ul ekspozimin (të matur sipas AUC) ndaj valsartanit për afro 40% dhe përqendrimin maksimal në plazmë (C_{max}) për afro 50%, edhe pse pas afro 8 orësh pas marrjes së dozës, përqendrimet e valsartanit në plazmë janë të ngjashme për grupet e ushqyera dhe grupet e paushqyera. Megjithatë, ky reduktim i AUC nuk shoqërohet me ndonjë reduktim klinikisht domethënës të efektit terapeutik, prandaj valsartani mund të jepet me ose pa ushqim.

Shpërndarja
Vëllimi në gjendje të qëndrueshme të shpërndarjes së valsartanit pas administrimit intravenoz është rreth 17 litra, çfarë që tregon se valsartani nuk shpërndahet gjerësisht në inde. Valsartani lidhet shumë me proteinat e serumit (94-97%), kryesisht me albuminën e serumit.

Biotransformimi
Valsartani nuk biotransformohet në masë të lartë, meqë vetëm rreth 20% e dozës rikuperohet si metabolit. Një metabolit hidroksi është identifikuar në plazmë në përqendrime të ulëta (më pak se 10% e AUC të valsartanit). Ky metabolit është farmakologjikisht joaktiv.

Eliminimi
Valsartani tregon kinetikë të zbërthimit multieksponencial ($t_{1/2\alpha}$ <1 orë dhe $t_{1/2\beta}$ rreth 9 orë). Valsartani eliminohet kryesisht nga sekretimi biliar në feçe (rreth 83% e dozës) dhe në veshka në urinë (rreth 13% e dozës), kryesisht si bar i pandryshuar. Pas administrimit intravenoz, pastrimi plazmatik i valsartanit është rreth 2 l/h, ndërsa pastrimi renal i tij është 0,62 l/h (rreth 30% e klirensit total). Gjysma e jetës së valsartanit është 6 orë.

Popullatat e veçanta

Të moshuarit
Një ekspozim sistematik disi më i lartë ndaj valsartanit është vënë re tek disa subjekte të moshuara sesa tek subjektet e reja; megjithatë, kjo nuk është treguar të ketë ndonjë rëndësi klinike.

Dëmtimi i veshkave
Siç është pritur për një përbërës ku pastrimi i veshkave përbën vetëm 30% të pastrimit total të plazmës, nuk është parë ndonjë korrelacion midis funksionit të veshkave dhe ekspozimit sistemik ndaj valsartanit. Prandaj, nuk kërkohet përshtatja e dozës tek pacientët me dëmtim të veshkave (pastrimi i kreatininës > 10 ml/min). Aktualisht nuk ka përvojë për përdorimin e sigurt tek pacientët me pastrim të kreatininës <10 ml/min dhe pacientët që i nënshtrohen dializës, prandaj valsartani duhet të përdoret me kujdes tek këta pacientë (shih pjesët 4.2 dhe 4.4). Valsartani është shumë i lidhur me proteinat plazmatike dhe nuk ka të ngjarë të hiqet nga dializa.

Dëmtimi i mëlçisë
Përafërsisht 70% e dozës së absorbuar eliminohet në vrer, kryesisht në formë të pandryshuar. Valsartani nuk i nënshtrohet ndonjë biotransformimi domethënës. Një dyfishim i ekspozimit (AUC) është vënë re tek pacientët me dëmtim të butë deri në mesatar të mëlçisë, në krahasim me subjektet e shëndetshme. Sidoqoftë, nuk është vënë re ndonjë korrelacion midis përqendrimit të valsartanit në

plazmën e gjakut kundrejt shkallës së mosfunksionimit të mëlçisë. Valsartani nuk është studiuar tek pacientët me mosfunksionim hepatik të rëndë (shih pjesët 4.2, 4.3 dhe 4.4).

Indapamidi

Absorbimi
Pjesa e indapamidit që lirohet absorbohet shpejt dhe plotësisht përmes traktit tretës gastrointestinal. Ushqimi e rrit paksa shpejtësinë e absorbimit, por nuk ka ndikim në sasinë e barit të absorbuar. Niveli maksimal i serumit pas një doze të vetme paraqitet rreth 12 orë pas gëlltitjes, ndërsa administrimi i përsëritur e zvogëlon ndryshimin në nivelet e serumit midis 2 dozave. Ekziston ndryshueshmëria ndërindividuale.

Shpërndarja
Lidhja e indapamidit me proteinat e plazmës është 79%. Gjysma e jetës së eliminimit nga plazma është 14 deri në 24 orë (mesatarisht 18 orë). Gjendja e qëndrueshme arrihet pas 7 ditësh. Administrimi i përsëritur nuk çon në akumulim.

Eliminimi
Eliminimi i indapamidit në esencë është urinar (70% e dozës) dhe fekal (22%) në formën e metabolitëve joaktivë.

Popullatat e veçanta

Dëmtimi i veshkave
Parametrat farmakokinetikë të indapamidit janë të pandryshuara tek pacientët me insuficiencë renale.

5.3 Të dhënat paraklinike të sigurisë

Valsartani
Të dhënat jo-klinike për valsartanin nuk tregojnë ndonjë rrezik të veçantë për njerëzit duke u bazuar në studimet konvencionale të farmakologjisë së sigurisë, toksicitetit me doza të përsëritura, gjenotoksicitetit dhe potencialit kancerogjen.
Tek minjtë, dozat toksike të valsartanit nga nëna (600 mg/kg/ditë) gjatë ditëve të fundit të shtatzënisë dhe laktacionit kanë çuar në mbijetesë më të ulët, shtim më të ulët në peshë dhe zhvillim të vonuar (shkëputje të majës dhe hapje të kanalit të veshit) tek pasardhësit (shih pjesën 4.6). Këto doza tek minjtë (600 mg/kg/ditë) janë afërsisht 18 herë më të larta se doza maksimale që rekomandohet për njerëzit në bazë të mg/m^2 (llogaritjet supozojnë një dozë orale prej 320 mg/ditë dhe një pacient që i ka 60 kg).
Në studimet joklinike të sigurisë, dozat e larta të valsartanit (200 deri në 600 mg/kg peshë trupore) tek minjtë kanë shkaktuar një reduktim të parametrave të qelizave të kuqe të gjakut (eritrociteve, hemoglobinës, hematokritit) dhe evidentim të ndryshimeve në hemodinamikën renale (urenë të plazmës pak të ngritur, hiperplazi tubulare renale dhe bazofili tek meshkujt). Këto doza tek minjtë (200 dhe 600 mg/kg/ditë) janë afërsisht 6 dhe 18 herë më të larta se doza maksimale që rekomandohet për njerëzit në bazë të mg/m^2 (llogaritjet supozojnë një dozë orale prej 320 mg/ditë dhe një pacient që i ka 60 kg).
Tek marmosetët në doza të ngjashme ndryshimet kanë qenë të ngjashme, por më të rënda, veçanërisht në veshka, ku ndryshimet janë zhvilluar në nefropati që ka përfshirë rritje të uresë dhe kreatininës. Edhe hipertrofi e qelizave jukstaglomerulare renale është parë tek të dyja speciet. Të gjitha ndryshimet janë konsideruar si të shkaktuara nga veprimi farmakologjik i valsartanit, i cili prodhon hipotension të zgjatur, veçanërisht tek marmosetët. Për dozat terapeutike të valsartanit tek njerëzit, hipertrofia e qelizave jukstaglomerulare renale nuk duket të ketë ndonjë relevancë.

Indapamidi

Indapamidi është testuar negativ në lidhje me vetitë mutagjene dhe kancerogjene.
Dozat më të larta të administruara nga goja tek speciet e ndryshme të kafshëve (40 deri në 8 000 herë doza terapeutike) kanë treguar përkeqësim të vetive diuretike të indapamidit. Simptomat kryesore të helmimit gjatë studimeve të toksicitetit akut me indapamid të administruar në mënyrë intravenoze ose intraperitoneale kanë qenë të lidhura me veprimin farmakologjik të indapamidit, përkatësisht bradipnenë dhe vazodilatimin periferik.
Studimet e toksicitetit riprodhues nuk kanë treguar embriotoksicitet dhe teratogjenitet.
Fertiliteti nuk është dëmtuar as tek minjtë meshkuj, as tek minjtë femra.

6. VETITË FARMACEUTIKE

6.1 Lista e eksipientëve

Shtresa e valsartanit
celulozë mikrokristaline
krospovidon
silicë anhidër koloidale
stearat magnezi

Shtresa indapamide
celulozë mikrokristaline
manitol
hipromelozë
silicë anhidër koloidale
stearat magnezi
karbomere
oksid hekuri i verdhë (E172)

6.2 Papajtueshmëritë

Nuk aplikohet.

6.3 Afati i ruajtjes

3 vjet

6.4 Masat paraprake të veçanta për ruajtje

Ruajeni në paketimin origjinal të mbrojtur nga drita dhe lagështia.
Ky bar nuk kërkon kushte të posaçme të temperaturës për ruajtje.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e kontejnerit

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu): 30 tableta me lirim të modifikuar, në një kuti.

6.6 Masat paraprake të veçanta për asgjësim

Nuk ka kërkesa të veçanta për asgjësim.

7. BARTËSI I AUTORIZIMIT PËR TREGTIM

1.3.1	Valsartan/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slloveni

8. NUMRI(AT) I (E) AUTORIZIMIT PËR TREGTIM

MA-08542/06/03/2025

9. DATA E AUTORIZIMIT TË PARË/VAZHDIMI I AUTORIZIMIT

Data e autorizimit të parë: 06.03.2025

10. DATA E RISHIKIMIT TË TEKSTIT

06/2026