

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

PËRMBLEDHJE E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Valsacombi® 320 mg/12,5 mg film tableta të mbështjellura

Valsacombi® 320 mg/25 mg film tableta të mbështjellura

2. PËRBËRJA KUALITATIVE DHE KUANTITATIVE

Valsacombi 320 mg/12,5 mg film tableta të mbështjellura

1 film tabletë e mbështjellur përmban 320 mg valsartan dhe 12,5 mg hidroklorotiazid.

Valsacombi 320 mg/25 mg film tableta të mbështjellura

1 film tabletë e mbështjellur përmban 320 mg valsartan dhe 25 mg hidroklorotiazid.

Substanca ndihmëse me efekt të njohur

320 mg/12,5 mg

Secila tabletë përmban 100,70 mg laktozë.

320 mg/25 mg

Secila tabletë përmban 88,83 mg laktozë.

Për listën e plotë të substancave ndihmëse, shih seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACEUTIKE

Film tabletë e mbështjellur.

320 mg/12,5 mg: film tableta të mbështjellura me ngjyrë roze, ovale, bikonvekse.

320 mg/25 mg: film tableta të mbështjellura me ngjyrë të verdhë të zbehtë, ovale, bikonvekse, të shënuara në njërin anë. Tableta mund të ndahet në doza të barabarta.

4. KARAKTERISTIKAT KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Trajtimi i hipertensionit esencial tek të rriturit.

Bari Valsacombi, kombinim fiksë, i indikuar për trajtimin e pacientëve tek të cilët tensioni i gjakut nuk është kontrolluar në mënyrë adekuate me monoterapi me valsartan ose hidroklorotiazid.

4.2 Dozimi dhe mënyra e aplikimit

Dozimi

Doza e rekomanduar e barit Valsacombi 320 mg/12,5 mg është një film tabletë një herë në ditë.

Doza e rekomanduar e barit Valsacombi 320 mg/25 mg është një film tabletë një herë në ditë.

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

Rekomandohet titrimi i dozës me komponentën individuale. Në çdo rast, është e nevojshme të kryhet titrimi i komponentës individuale deri në dozën e radhës për të reduktuar rrezikun nga hipotensioni dhe ngjarjet tjera të padëshiruara.

Kur të jetë klinikisht e arsyeshme, mund të shqyrtohet kalimi direkt nga monoterapia në kombinimin fiksë të pacientët tek të cilët tensioni i gjakut nuk është kontrolluar në mënyrë adekuate me monoterapi me valsartan ose hidroklorotiazid, me kusht që të jetë kryer titrimi i rekomanduar i dozës të komponentës individuale.

Pas futjes së terapisë nevojitet të vlerësohet përgjigja klinike ndaj barit Valsacombi, dhe nëse tensioni i gjakut mbetet i pakontrolluar, doza mund të shtohet me rritjen e cilës do komponentë deri në dozën maksimale prej 320 mg/25 mg të barit valsartan/hidroklorotiazid.

Efekti antihipertensiv realizohet dukshëm në periudhën prej 2 javë.

Tek shumica e pacientëve, efekti maksimal vërehet në afatin prej 4 javë. Megjithatë, tek disa pacientë mund të nevojiten 4–8 javë terapi. Kjo duhet të merret parasysh gjatë titrimit të dozës.

Nëse nuk arrihet efekti shtesë i rëndësishëm me aplikimin e barit Valsacombi, 320 mg/25 mg, pas 8 javë, duhet të merret parasysh terapia me barna antihipertensive alternative ose shtesë (shih seksionin 4.3, 4.4, 4.5 dhe 5.1).

Mënyra e aplikimit

Bari Valsacombi mund të merret me ose pa ushqim, dhe duhet të merret me ujë.

Popullatat e veçanta

Pacientët me dëmtim të funksionit të veshkave

Nuk është e nevojshme të përshtatet doza tek pacientët me dëmtë të lehtë deri të mesëm të funksionit të veshkave (shpejtësia e filtrimit glomerular (GFR) ≥ 30 ml/min). Meqë përmban hidroklorotiazid, aplikimi i barit Valsacombi është i kundërlinduar tek pacientët me dëmtim të rëndë të funksionit të veshkave (GFR < 30 ml/min) dhe me anuri (shih seksionin 4.3, 4.4 dhe 5.2).

Pacientët me dëmtim të funksionit të mëlçisë

Tek pacientët me dëmtim hepatic të lehtë deri të mesëm, pa holestazë, doza e valsartanit nuk duhet të jetë më e madhe se 80 mg (shih seksionin 4.4). Nuk është e nevojshme të përshtatet doza e hidroklorotiazidit tek pacientët me dëmtim të lehtë deri të mesëm të funksionit të mëlçisë. Për shkak se përmban valsartan, bari Valsacombi është i kundërlinduar tek pacientët me dëmtim të rëndë të funksionit të mëlçisë ose me cirrozë biliare dhe holestazë (shih seksionin 4.3, 4.4 dhe 5.2).

Personat e moshuar

Nuk është e nevojshme të përshtatet doza tek pacientët e moshuar.

Popullata pediatrike

Valsacombi nuk rekomandohet tek fëmijët më të rinjë se 18 vjet për shkak të mungesës së të dhënave për sigurinë dhe efikasitetin.

4.3 Kundërlindikacionet

- Mbindjeshmëri ndaj valsartanit, hidroklorotiazidit, barnave tjera në bazë të sulfonamideve ose në cilën do nga substancat ndihmëse të listuara në seksionin 6.1.
- Tremujori i dytë dhe tretë i shtatzënisë (shih seksionin 4.4 dhe 4.6).
- Dëmtimi i rëndë i funksionit të mëlçisë, cirroza biliare dhe holestaza.
- Dëmtimi i rëndë i funksionit të veshkave (klirensi i kreatinës < 30 ml/min), anuria.
- Hipokalemia refraktare, hiponatremia, hiperkalcemia dhe hiperurikemia simptomatike.

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

- Aplikimi i njëkohëshëm i barit me barnat të cilat përmbajnë aliskiren, tek pacientët me diabet melitus ose dëmtim të funksionit të veshkave ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (shih seksionin 4.5 i 5.1).

4.4 Paralajmërimet e posaçme dhe masat e kujdesit gjatë përdorimit të barit

Ndryshimet e elektrolitëve në serum

Valsartani

Nuk rekomandohet aplikimi i njëkohëshëm me suplemente të kaliumit, diuretikët të cilët e kursejnë kaliumin, zëvendësime për kripën të cilat përmbajnë kalium ose barnat tjera të cilat mund të shtojnë përqëndrimin e kaliumit (heparini, etj.). Sipas nevojës duhet të kryhet monitorimi i kaliumit.

Hidroklorotiazidi

Është regjistruar hipokalemia gjatë terapisë me diuretik tiazid, përfshirë hidroklorotiazidin.

Rekomandohet monitorimi i shpeshtë i kaliumit në serum.

Terapia me diuretik tiazid, përfshirë hidroklorotiazidin, është e lidhur me hiponatreminë dhe alkalozën hipokloremike. Tiazidët, përfshirë hidroklorotiazidin, e përforcojnë sekretimin urinar të magnezit, që mund të çojë deri tek hipomagnezemia. Diuretikët tiazid e reduktojnë sekretimin e kalciumit. Kjo mund të sjellë deri tek hiperkalcemia.

Si edhe gjatë secilës terapi me diuretik, nevojitet përcaktimi periodik i elektrolitëve në serum, në intervale adekuate.

Pacientët me vlera të reduktuara të natriumit dhe/ose volumen

Tek pacientët të cilët marrin diuretic tiazid, përfshirë hidroklorotiazidin, nevojitet të monitorohen shenjat klinike të çrregullimit të ekuilibrit të lëngjeve ose elektrolitëve.

Tek pacientët me mungesë serioze të natriumit dhe/ose reduktim të volumenit të lëngjeve, siç janë ata të cilët marrin doza të larta të diuretikëve, në raste të rralla mund të lajmërohet hipotensioni simptomatik pas fillimit të terapisë me barin valsartan dhe hidroklorotiazid. Mungesa e natriumit dhe/ose volumeni i lëngjeve duhet të korigjohet para fillimit të terapisë me kombinimin e medikamentit valsartan dhe hidroklorotiazid.

Pacientët me insuficiencë kronike të rëndë të zemrës ose gjendja tjera të cilat e stimulojnë sistemin reninangiotensin-aldosteron

Te pacientët tek të cilët funksioni renal mund të varet nga aktiviteti i sistemit renin-angiotensin-aldosteron (p.sh. pacientët me insuficiencë congestive serioze të zemrës), terapia me frenues angiotensin të enzimit konvertues ka qenë e lidhur me oliguri dhe/ose azotemi progresive dhe, në raste të rralla, me insuficiencë renale akute. Aplikimi i barit Valsacombi tek pacientët me insuficiencë renale kronike të rëndë nuk është përcaktuar.

Prandaj, nuk mund të përjashtohet se për shkak të frenimit të sistemit renin-angiotensin-aldosteron aplikimi i barit Valsacombi mund të lidhet edhe me dëmtimin e funksionit renal.

Bari Valsacombi nuk guxon të përdoret tek këta pacientë.

Stenoza e arteries renale

Valsacombi nuk duhet të aplikohet në terapi të hipertensionit tek pacientët të cilët e kanë stenzën bilaterale ose unilaterale të arterieve renale ose stenzën e arteries të veshkës së vetme e cila është në funksion, pasi që mund të vijë deri te rritja e përqëndrimit të ureesë në gjak dhe kreatininës në serum tek këta pacientë.

Aldosteronizëm primar

Pacientët me primarnim hiperaldosteronizëm primar nuk duhet të trajtohen me barin valsartan sepse sistemi i tyre renin-angiotensin nuk është i aktivizuar.

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

Stenoza e aortës dhe valvulës mitrale, kardiomiopatia opstruktive hipertrofike

Si edhe me vazodilatatorët e tjerë, nevojitet kujdes i posaçëm tek pacientët të cilët e kanë stenzën e aortës ose valvulës mitrale, ose kardiomiopatinë opstruktive hipertrofike (HOCM).

Dëmtimi i veshkave

Nuk është e nevojshme të përshtatet doza tek pacientët me dëmtim të funksionit të veshkave tek të cilët klirensi i kreatininës është ≥ 30 ml/min (shih seksionin 4.2). rekomandohet monitorimi periodik i përqëndrimit të kaliumit, kreatininës dhe acidit uric kur bari Valsacombi aplikohet tek pacientët me dëmtim të funksionit të veshkave.

Transplantimi i veshkave

Aktualisht nuk ka përvoja për sigurinë e aplikimit të batit Valsacombi tek pacientët të cilët kohët e fundit iu kanë nënshtuar transplantimit të veshkave.

Dëmtimi i mëlçisë

Bari Valsacombi duhet të përdoret me kujdes tek pacientët me dëmtim të lehtë deri të mesëm të funksionit të veshkave pa holestazë (shih seksionin 4.2 dhe 5.2). Tiazidët duhet të aplikohen me kujdes tek pacientët me dëmtim të 4 prej 17 të funksionit të mëlçisë ose sëmundje pregresive të mëlçisë, sepse ndryshimet e vogla në ekuilibër të ujit dhe elektroliteve mund të çojnë deri tek koma hepatoke.

Angioedema në historinë e sëmundjes

Tek pacientët e trajtuar me valsartan është regjistruar angioedema, përfshirë ënjtje të laringut dhe glotis, e cila shkakton opstruksion të rrugëve të frymëmarrjes dhe/ose ënjtje të fytyrës, buzëve, fytit, dhe/ose gjuhës; disa nga këta pacientë paraprakisht kanë pasur angioedemë duke aplikuar barna tjera, përfshirë frenuesit ACE. Aplikimi i medikamentit Valsacombi duhet të ndërprehet menjëherë tek pacientët tek të cilët është zhvilluar angioedema, dhe bari Valsacombi nuk guxon të merret përsëri (shih seksionin 4.8).

Lupus sistematik eritematosus

Janë regjistruar rastet që diuretikët tiazid, përfshirë hidroklorotiazidin, e përkeqësojnë ose aktivizojnë lupus sistematik eritematosus.

Çrregullime metabolike tjera

Diuretikët tiazid, përfshirë hidroklorotiazidin, mund të ndryshojnë tolerancën ndaj glukozës dhe të shtojnë përqëndrimin e kolesterolit, triglicerideve dhe acidit uric në serum. Tek pacientët me diabet ndoshta është e domosdoshme të përshtatet doza e insulinës ose hipoglikemikëve oral.

Tiazidët mund të reduktojnë sekretimin e kalciumit me urinë dhe të shkatërojnë rritjen e lehtë të përkohëshme të përqëndrimit të tij në serum, madje edhe nëse nuk ekziston çrregullimi i njohur në metabolizmin e këtij elektroliti. Hiperkalcemia e shprehur mund të jetë dëshmi e ekzistimit të hiperparatireoidizmit. Aplikimi i tiazidëve duhet të ndërprehet para se të kryhen testimet e funksionit të gjëndrave paratireoide.

Fotosenzitiviteti

Janë regjistruar rastet e reagimeve fotosenzitive me diuretic tiazid (shih seksionin 4.8). Nëse paraqiten reagime fotosenzitive gjatë terapisë, rekomandohet ndërprerja e saj. Nëse konsiderohet se ri-aplikimi i diuretikëve është i domosdoshëm, rekomandohet mbrojtja e sipërfaqeve të ekspozuara nga dielli ose nga rrezatimi UVA artificial.

Shtatzënia

Terapia me antagonistë të receptorëve të angiotensinës II (AIIRA) nuk duhet të fillojë gjatë shtatzënisë. Nëse konsiderohet që vazhdimi i terapisë me barna të grupit AIIRA është i domosdoshëm,

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

pacientet të cilat planifikojnë shtatzëni duhet të kalojnë në terapi antihypertensive alternative, e cila e ka të vërtetuar profilin e sigurisë për aplikim në shtatzëni. Kur të diagnostikohet shtazënia, trajtimi me medikamente të grupit AIIRA duhet të ndërprehet menjëherë dhe, nëse është e mundur, duhet të fillojë terapia alternative (shih seksionin 4.3 dhe 4.6).

Të përgjithshme

Nevojitet kujdes te pacientët tek të cilët më herët është lajmëruar mbindjeshmëria ndaj antagonistëve tjerë të receptorëve të angiotensinës II. Reagimet e mbindjeshmërisë ndaj hidroklorotiazidit më shpesh mund të lajmërohen tek pacientët me alergji dhe astmë.

Efuzioni koroidal, miopatia akute dhe glaukoma sekundare e këndit të mbyllur

Aplikimi i hidroklorotiazidit, i cili i takon sulfonamideve, është i lidhur me reaksionin idiosinkratik i cili çon me efuzion koroidal me dëmtim të fushës së shikimit, deri tek myopia kaluese acute dhe glaukomës acute të këndit të mbyllur. Simptomat përfshijnë reduktimin akut të mprehtësisë së shikimit ose dhimbje në sy dhe zakonisht paraqiten disa orë deri në disa javë nga futja e barit. Glaukoma acute e patrajtuar mund të çojë deri tek humbja e përherëshme e shikimit.

Trajtimi primar është ndërprerja e terapisë me hidroklorotiazid, sa më pare që është e mundur. Nëse tensioni intraocular mbetet i pakontrolluar, duhet të shqyrtohet trajtimi urgjent medicinal ose kirurgjik. Faktorët e rrezikut për paraqitjen e glaukomës acute të këndit të mbyllur mund të jenë alergjia ndaj sulfonamideve ose penicilina në anamnezë.

Bllokimi i dyfishtë i sistemit renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Ekzistojnë të dhëna që aplikimi i njëkohshëm i frenuesve ACE, bllokuesve të receptorëve angiotensin II ose aliskirenit, e rritë rrezikun nga hipotensioni, hiperkalemia dhe reduktimi i funksionit të veshkave (përfshirë insuficiencën acute të veshkave). Prandaj nuk rekomandohet bllokimi i dyfishtë i sistemit renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), me aplikimin e kombinuar të frenuesve ACE, bllokuesve të receptorëve angiotensin II ose aliskirenit (shih seksionin 4.5 dhe 5.1).

Nëse bllokimi i dyfishtë është i domosdoshëm, duhet të aplikohet nën mbikqyrjen e mjekut të specializuar dhe me monitorimin më të shpeshtë të funksionit të veshkave, elektroliteve dhe tensionit të gjakut.

Pacientët me nefropati diabeti nuk duhet të marrin njëkohësisht frenues ACE dhe bllokues të receptorëve angiotensin II.

Kanceri jomelanom i lëkurës

Rreziku i shtuar nga kanceri jomelanom i lëkurës (NMSC) [karcinoma e qelizave bazale (BCC) dhe karcinome e qelizave skuamoze (SCC)] me rritjen e dozës kumulative të ekspozimit ndaj hidroklorotiazidit (HCTZ) është vërejtë në dy studime epidemiologjike të mbështetura në Regjistrin nacional danez për kancerin. Efekti fotosenzibilizues HCTZ mund të veprojë si mekanizëm i mundshëm për NMSC.

Pacientët të cilët marrin HCTZ duhet të informohen për rrezikun NMSC dhe të këshillohen që rregullisht të verifikojnë lëkurën për lezionet e reja dhe menjëherë të raportojnë të gjitha lezionet e dyshuara në lëkurë. Masat preventive të mundshme siç janë ekspozimi i kufizuar ndaj dritës së diellit dhe rrezeve UV dhe, në rast të ekspozimit, pacientët duhet të këshillohen për mbrojtjen adekuate për të reduktuar rrezikun nga kanceri i lëkurës. Lezionet e dyshimta në lëkurë duhet menjëherë të testohen potencialisht përfshirë ekzaminimet histologjike të biopsisë. Aplikimi i HCTZ mundet gjithashtu të nevojitet të ri-shqyrtohet tek pacientët të cilët kanë e kanë përjetuar NMSC paraprake (shih gjithashtu seksionin 4.8.)

Toksiciteti akut respirator

Pas marrjes së hidroklorotiazidit, janë raportuar raste shumë të rralla të toksicitetit akut respirator të rëndë, duke përfshirë sindromën e distresit akut respirator (ARDS). Edema pulmonare zakonisht zhvillohet brenda disa minutave deri në disa orë pas marrjes së hidroklorotiazidit. Në fillim, simptomat

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

përfshijnë dispnenë, ethet, përkeqësimin pulmonar dhe hipotensionin. Nëse dyshohet për diagnozën e ARDS, Valsacombi duhet të tërhiqet dhe të jepet trajtimi i duhur. Hidroklorotiazidi nuk duhet t'u jepet pacientëve që kanë përjetuar ARDS pas marrjes së hidroklorotiazidit më parë.

Valsacombi përmban laktozë. Pacientët me probleme të rralla trashëguese të jotolerancës ndaj galaktozës, me deficit të laktazës totale ose glukozë-galaktozës nuk duhet ta marrin këtë bar. Ky bar përmban më pak se 1 mmol natrium (23 mg) për tabletë, që mund të thuhet se në esencë është pa natrium.

4.5 Ndërveprimi me barnat tjera dhe llojet tjera të ndërveprimit

Ndërveprimi i lidhur me valsartan dhe hidroklorotiazid

Aplikimi i njëkohshëm nuk rekomandohet

Litiumi

Rritja reverzibile e përqendrimit të litiumit në serum dhe toksiciteti janë regjistruar gjatë aplikimit të njëkohshëm të frenuesve ACE dhe tiazidëve, përfshirë hidroklorotiazidin. Për shkak të mungesës të përvojave me aplikimin e njëkohshëm të valsartanit dhe litiumit, ky kombinim nuk rekomandohet. Nëse kombinimi tregohet i domosdoshëm, rekomandohet monitorimi me kujdes i nivelit të litiumit në serum.

Aplikimi i njëkohshëm i cili kërkon kujdes

Barnat antihypertensive tjera

Kombinimi i valsartanit dhe hidroklorotiazidit mund të shtojë efektin e barnave antihypertensive tjera (p.sh. gvanetidini, metildopi, vazodilatatorët, ACEI, bllokuesit e receptorëve të angiotensinës II, bllokuesit beta, bllokuesit e kanaleve të kalciumit dhe frenuesve direkt të reninës).

Aminët presor (p.sh. noradrenalina, adrenalina)

Është e mundshme përgjigja e reduktuar ndaj aminëve presor. Rëndësia klinike e këtij efekti nuk është përcaktuar dhe nuk mjafton për të përjashtuar aplikimin e tyre.

Barnat anti-inflamatore josteroide (NSAIL), përfshirë frenuesit selektiv COX-2, acidin acetilsalicilin (> 3 g/ditë) dhe NSAIL joselektiv

NSAIL mund të reduktojnë efektin antihypertensiv dhe antagonistët e angiotensinës II dhe hidroklorotiazidit, kur aplikohen njëkohshisht. Përveç kësaj, aplikimi i njëkohshëm i barit Valsacombi dhe NSAIL mund të çojë deri tek përkeqësimi i funksionit renal dhe rritja e përqendrimit të kaliumit në serum. Prandaj rekomandohet monitorimi i funksionit renal në fillim të terapisë, si dhe hidratimi adekuat i pacientit.

Ndërveprime të lidhura me valsartanin

Bllokimi i dyfishtë i sistemit renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Të dhënat nga testimet klinike tregojnë që bllokimi i dyfishtë i sistemit renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), si pasojë e aplikimit të njëkohshëm të frenuesve ACE, bllokuesve të receptorëve të angiotensinës II (AAR) ose aliskirenit, përcillet me frekuencën më të madhe të efekteve anësore siç janë hipotensioni, hiperkalemia dhe reduktimi i funksionit të veshkave (përfshirë insuficiencën acute të veshkave) – në krahasim me aplikimin bllokuesve individual të sistemit renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), (shih seksionin 4.3, 4.4 dhe 5.1).

Aplikimi i njëkohshëm nuk rekomandohet

Diuretikët të cilët e kursejnë kaliumin, suplemente të kaliumit, zëvendësime për kripën të cilat përmbajnë kalium dhe substanca tjera të cilat mund të shtojnë përqendrimit të kaliumit.

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

Nëse barnat të cilat ndikojnë në përqëndrimin e kaliumit konsiderohen të domosdoshme në kombinim me valsartanin, këshillohet monitorimi i përqëndrimit të kaliumit në plazmë.

Transportuesit

Të dhënat In vitro tregojnë se valsartani është supstrat i transportuesit OATP1B1/OATP1B3 në mëlçi dhe transportues efluks në mëlçi MRP2. Rëndësia klinike e këtyre të dhënave është e panjohur. Aplikimi i njëkohëshëm me frenuesit e transportuesit (p.sh. rifampini, ciklosporini) ose transportuesit efluks (p.sh. ritonaviri) mund të shtojë ekspozimin sistematik të valsartanit. Nevojitet të aplikohen masa adekuate gjatë fillimit ose ndërprerjes së aplikimit të njëkohëshëm me këto barna.

Nuk ka ndërveprime

Në studimet e ndërveprimit të barnave me valsartanin nuk janë gjetur ndërveprime të rëndësishme klinike me valsartanin ose cilën do nga substancat në vijim: cimetidini, varfarini, furosemi, digoksini, atenololi, indometacini, hidroklorotiazidi, amlodipini, glibenklamidi. Digoksini dhe indometacini mund të reagojnë me komponentën e hidroklorotiazidit të barit Valsacombi (shih ndërveprimet e lidhura me hidroklorotiazidin).

Ndërveprime të lidhura me hidroklorotiazidin

Aplikimi i njëkohëshëm i cili kërkon kujdes

Barnat të cilat ndikojnë në përqëndrimin e kaliumit në serum

Efekti hipokalemik i hidroklorotiazidit mund të rritet me aplikimin e njëkohëshëm të diuretikëve kaliuretik, kortikosteroidëve, laksativëve, ACTH, amfotericinit, karbenoksolonit, penicilinës G, acidit salicilin dhe derivateve. Nëse këto barna janë përshkruar së bashku me kombinimin valsartan - hidroklorotiazid, rekomandohet monitorimi i përqëndrimit të kaliumit në serum (shih seksionin 4.4).

Barnat të cilat mund të indukojnë torsades de pointes

Për shkak të rrezikut nga hipokalemia, hidroklorotiazidi duhet të aplikohet me kujdes kur është i lidhur me barnat të cilat mund të shkaktojnë torsades de pointes, posaçërisht me antiaritmikët e klasës Ia dhe III, si dhe me disa antipsikotik.

Barnat të cilat ndikojnë në përqëndrimin e natriumit në serum

Efekti hiponatremik mund të rritet me aplikimin e njëkohëshëm me barnat siç janë antidepressivët, antipsikotikët, antiepileptikët, etj. Këshillohet kujdes gjatë aplikimit afatgjatë të këtyre barnave.

Glikozidët digitalis

Hipokalemia ose hipomagnezemia të shkaktuara me tiazid mund të lajmërohen si efekte anësore të cilat e stimulojnë paraqitjen e aritmive të zemrës, të indukuara me digitalis (shih seksionin 4.4).

Kripëra të kalciumit dhe vitamina D

Aplikimi i diuretikëve tiazid, përfshirë hidroklorotiazidin, me vitaminën D ose me kripëra të kalciumit mund të potencojë rritjen e përqëndrimit të kalciumit në serum. Aplikimi i njëkohëshëm i diuretikëve tiazid me kripëra të kalciumit mund të çojë deri te hiperkalcemia tek pacientët e predispozuar (p.sh. tek hiperparatiroidizmi, malinjiteti ose vitamina D me gjendje të kushtëzuara), si pasojë e rritjes së reapsorbimit tubular të kalciumit.

Barnat antidiabetike (antidiabetikët oral dhe insulina)

Terapia me tiazid mund të ndikojë në tolerancën e glukozës. Ndoshta do të jetë e domosdoshme të përshtatet doza e antidiabetikëve.

Metformini duhet të përdoret me kujdes për shkak të rrezikut nga acidoza laktike e shkaktuar me insuficiencën funksionale të mundshme të veshkave të lidhur me hidroklorotiazidin.

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

Blllokuesit beta dhe diazoksidi

Aplikimi i njëkohëshëm i diuretikëve tiazid, përfshirë hidroklorotiazidin, me blllokuesit beta mund të shtojë rrezikun nga hiperglikemia. Diuretikët tiazid, përfshirë hidroklorotiazidin, mund të përforcojnë efektin hiperglikemik të diazoksidit.

Barnat të cilat përdoren në trajtimin e gihtit (probenecidi, sulfinpirazoni dhe alopurinoli)

Mund të jetë e nevojshme të përshtatet doza me barna për urikosurik, sepse hidroklorotiazidi mund të shtojë nivelin e serumit të acidit urik. Ndoshta do të nevojitet rritja e dozës të probenecidit ose sulfinpirazonit. Aplikimi i njëkohëshëm i diuretikëve tiazid, përfshirë hidroklorotiazidin, mund të shtojë frekuencën e reagimeve të mbindjeshmërisë ndaj alopurinolit.

Antikolinergjikët dhe barnat tjera të cilat ndikojnë në lëvizshmërinë e stomakut

Disponueshmëria biologjike e diuretikëve të llojit tiazid mund të rritet me barna antikolinergjike (p.sh. atropini, biperideni), sigursiht për shkak të reduktimit motilitetit gastrointestinal dhe shpejtësisë të zbrazjes së stomakut. Përkundër kësaj, parashihet se barnat prokinetike, siç është cisapridi, mund të reduktojnë biodisponueshmërinë e diuretikëve të llojit tiazid.

Amantadini

Tiazidët, përfshirë hidroklorotiazidin, mund të shtojnë rrezikun nga paraqitja e efekteve anësore të shkaktuar me amantadin.

Rrëshira e shkëmbimit të joneve

Resorbimi i diuretikëve tiazid, duke përfshirë edhe hidroklorotiazidin, është i reduktuar në prezencë të holestiraminut ose holestipolit. Kjo mund të sjellë deri tek reduktimi i efektit terapeutik të diuretikëve tiazid. Megjithatë, ndryshimi në dozimin e hidroklorotiazidit dhe rrëshira ashtu që hidroklorotiazidi merret së paku 4 orë para ose 4-6 orë pas rrëshirës potencialisht do të reduktojë ndërveprimin.

Barnat citotoksike

Tiazidët, përfshirë hidroklorotiazidin, mund të reduktojnë ekskretimin renal të barnave citotoksike (p.sh. ciklofosfamidi, metotreksati) dhe të përforcojnë efektin e tyre mielosupresiv.

Relaksuesit e jodepolarizuar të muskujve skeletor (p.sh. tubokurarini)

Tiazidët, përfshirë hidroklorotiazidin, e shtojnë efektin e relaksuesve të muskujve skeletor siç janë derivatet kumarine.

Ciklosporini

Aplikimi i njëkohëshëm i ciklosporinit mund të shtojë rrezikun nga hiperurikemia dhe komplikimet e llojit të gihtit.

Alkooli, barbiturate ose narkotikët

Aplikimi i njëkohëshëm i diuretikëve tiazid me substance të cilat gjithashtu çojnë deri tek zvogëlimi i tensionit të gjakut (p.sh. barnat të cilat e reduktojnë aktivitetin simpatik të sistemit nervor qendror ose kanë efekt vazodilatator direkt) mund të potencojë paraqitjen e hipotensionit ortostatik.

Metildopa

Në raste të izoluara është regjistruar anemia hemolitike tek pacientët të cilët njëkohësisht kanë qenë në terapi me hidroklorotiazid dhe metildopa.

Mjete të kontrastit me jod

Në rast të dehidratimit të shkaktuar me diuretik ekziston rreziku i shtuar nga insuficienca renale akute, posaçërisht tek aplikimi i dozës të përgatitjeve me jod. Para aplikimit të tyre duhet të rehidratohen pacientët.

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

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe laktacioni

Shtatzënia

Valsartani

Nuk rekomandohet aplikimi i antagonistëve të receptorëve të angiotensinës II (AIIRA) gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë (shih seksionin 4.4). Përdorimi i barnave të grupit AIIRA është i kundërindikuar gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë të shtatzënisë (shih seksionin 4.3 dhe 4.4).

Dëshmitë epidemiologjike lidhur për rrezikun nga teratogjeniteti pas ekspozimit ndaj frenuesve ACE gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë nuk janë bindëse, megjithatë, nuk mund të përjashtohet rritje e vogël e rrezikut. Edhe pse nuk ekzistojnë të dhëna epidemiologjike të kontrolluara për rrezikun me frenuesit e receptorëve të angiotensinës II (AIIRA), mund të ekzistojë rreziku i ngjashëm edhe me këtë grup të barnave. Përveç në rast të vlerësimit që vazhdimi i terapisë me barna të grupit AIIRA është i domosdoshëm, pacientet të cilat planifikojnë shtatzëni duhet të kalojnë në terapi antihipertensive alterantive, të cilat e kanë të përcaktuar profilin e sigurisë për aplikim gjatë shtatzënisë. Kur të diagnostikohet shtatzënia, trajtimi me barna të grupit AIIRA duhet menjëherë të ndërprehet dhe, nëse kjo është e mundshme, duhet të fillojë terapia alternative.

Është e njohur se ekspozimi ndaj barnave AIIRA në tremujorin e dytë dhe të tretë të shtatzënisë shkakton fetotoksicitet human (funksioni renal i dobësuar, oligohidramnios, ushpora osifikimi i ngadalësuar i kafkës) dhe toksicitet neonatal (insuficienca renale, hipotensioni, hiperkalemia) (shih seksionin 5.3).

Nëse deri tek ekspozimi ka ardhë nga tremujori i dytë i shtatzënisë, funksioni renal dhe osifikimi i kafkës duhet të verifikohet me ultratinguj.

Foshnjat nënat e të cilave kanë marrë barna të grupit AIIRA duhet të monitorohen me kujdes për shkak zhvillimit të mundshëm të hipotensionit (shih seksionin 4.3 dhe 4.4).

Hidroklorotiazidi

Ekzistojnë të dhëna të kufizuara për marrjen e hidroklorotiazidit gjatë shtatzënisë, posaçërisht gjatë trimestrit të parë. Studimet me kafshë janë të pamjaftueshme.

Përvojat me aplikimin e hidroklorotiazidit në periudhën e shtatzënisë janë të kufizuara, posaçërisht gjatë tremujorit të parë. Studimet në kafshë janë të pamjaftueshme. Hidroklorotiazidi kalon përmes placentës. Në bazë të mekanizmit farmakologjik të efektit të hidroklorotiazidit, aplikimi i tij gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë mund të rrezikojë perfuzionin fetoplacental dhe të shkaktojë paraqitjen e ikterusit, çekuilibrimi i elektroliteve dhe trombocitopenia tek fetusit dhe neonatusi.

Laktacioni

Nuk ka të dhëna në dispozicion për aplikimin e valsartanit gjatë periudhës së laktacionit.

Hidroklorotiazidi sekretohet në qumështin e njeriut. Prandaj nuk rekomandohet aplikimi i barit Valsacombi gjatë periudhës së laktacionit. Duhet ti jepet prioritet terapisë alternative tek të cilat profili i sigurisë gjatë laktacionit më mirë i përcaktuar, posaçërisht gjatë ushqimit me gjë të foshnjave dhe foshnjave të lindura para kohës.

4.7 Ndikimi i barit në aftësinë për drejtimin e automjeteve dhe përdorimit të makinave

Nuk janë zhvilluar studime për ndikimin e kombinimit valsartan/hidroklorotiazid në aftësinë e drejtimit të automjeteve dhe përdorimit të makinave. Gjatë drejtimit të automjeteve ose përdorimit të makinave duhet të merret parasysh se përkohësisht mund të lajmërohet marramendje ose dobësi.

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

4.8 Efektet anësore

Efekte anësore janë regjistruar në testimet klinike dhe gjetjet laboratorike të cilat janë lajmëruar më shpesh me aplikimin e kombinimit valsartan/hidroklorotiazid, në krahasim në placebo dhe raportet individuale të postmarketingut, janë listuar sipas klasës të organeve të sistemit. Efektet anësore për të cilat dihet se lajmërohen me çdo komponentë të aplikuar individualisht, por nuk janë vërejtë në testimet klinike, mund të lajmërohen gjatë terapisë me valsartan/hidroklorotiazid.

Efektet anësore janë klasifikuar sipas frekuencës, duke filluar prej atyre më të shpeshta, duke shfrytëzuar si në vijim: shumë shpesh ($\geq 1/10$); shpesh ($\geq 1/100$ deri $< 1/10$); periodikisht ($\geq 1/1,000$ deri $< 1/100$); rrallë ($\geq 1/10,000$ deri $< 1/1,000$); shumë rrallë ($< 1/10,000$), e panjohur (nuk mund të vlerësohet në bazë të dhënave në dispozicion). Brenda çdo grupi të frekuencës, reagimet anësore renditen sipas seriozitetit në rënie.

Tabela 1. Frekuenca e reagimeve anësore me valsartan/hidroklorotiazid

Çrregullime të metabolizmit dhe ushqimit

Periodikisht	Dehidratimi
--------------	-------------

Çrregullime të sistemit nervor

Shumë rrallë	Marramendje
Periodikisht	Parestezia
E panjohur	Sinkopa

Çrregullime të syrit

Periodikisht	Shikim i paqartë
--------------	------------------

Çrregullime të veshit dhe labirintit

Periodikisht	Tinitus
--------------	---------

Çrregullime vaskulare

Periodikisht	Hipotension
--------------	-------------

Çrregullime respiratore, torakale dhe mediastinale

Periodikisht	Kollitje
E panjohur	Edema jokardiogjene e mushkërive

Çrregullime gastrointestinale

Shumë rrallë	Diarre
--------------	--------

Çrregullime të sistemit muskulo-skeletor dhe indit lidhës

Periodikisht	Mialgja
Shumë rrallë	Artralgja

Çrregullime të veshkave dhe sistemit urinar

E panjohur	Dëmtimi i funksionit renal
------------	----------------------------

Çrregullime të përgjithshme dhe reagimet në vendin e aplikimit

Periodikisht	Lodhje
--------------	--------

Testimet

E panjohur	Rritja e përqendrimit të acidit uric në serum, rritja e përqendrimit të bilirubinës dhe kreatininës në serum, hipokalemia, hiponatremia, rritja e përqendrimit të ureesë në gjak, neutropenia
------------	---

Të dhënat shtesë për komponentat individuale

Reagimet anësore të regjistruara më here me njëri nga komponentat individuale mund të jenë reagime anësore potenciale të barit Valsacombi, edhe pse nuk janë vërejtë në testimet klinike dhe as në periudhën e postmarketingut.

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

Tabela 2. Frekuenca e efekteve të padëshirueshme me valsartan

Çrregullime të gjakut dhe sistemit limfatik

E panjohur Reduktimi i përqëndrimit të hemoglobinës, reduktimi i hematokritit, trombocitopenia

Çrregullime të sistemit imun

E panjohur Reagime tjera të mbindjeshmërisë/reagime alergjike, përfshirë sëmundjen e serumit

Çrregullime të metabolizmit dhe ushqimit

E panjohur Rritja e përqëndrimit të kaliumit në serum, hiponatriemia

Çrregullime të veshit dhe labirintit

Periodikisht Vertigo

Çrregullime vaskulare

E panjohur Vaskulit

Çrregullimet gastrointestinale

Periodikisht Dhimbje në abdomen

Çrregullime hepatobiliare

E panjohur Rritja e vlerave të parametrave të funksionit të mëlçisë

Çrregullime të lëkurës dhe indit nënlëkuror

E panjohur Angioedemë, dermatit bulloz, skuqje, pruritus

Çrregullimet e lëkurës dhe indit nënlëkuror

E panjohur Insuficiencia renale

Tabela 3. Frekuenca e reagimeve anësore me hidroklorotiazid

Hidroklorotiazidi në masë të madhe përshkruhet për shumë vite, shpesh në doza të cilat janë më të mëdha nga ato të cilat aplikohen me barin Valsacombi. Reagimet anësore në vijim janë regjistruar tek pacientët në monoterapi me diuretikët tiazid, përfshirë hidroklorotiazidin:

Neoplazma beninje, malinje dhe jospecifike (përfshirë cista dhe polipe)

E panjohur Kanceri jomelanom i lëkurës (Karcinoma e qelizave bazale dhe karcinoma e qelizave skuamoze)¹

Çrregullime të gjakut dhe sistemit limfatik

Rrallë Trombocitopenia, ndonjëherë me purpurë
Shumë rrallë agranulocitoza, leukopenia, anemia hemolitike, depresioni i palcëz kurrizore
E panjohur anemia aplastike

Çrregullime të sistemit imun

Shumë rrallë Reagime të mbindjeshmërisë

Çrregullime të metabolizmit dhe ushqimit

Shumë rrallë Hipokalemia, rritja e përqëndrimit të lipideve në gjak (kryesisht gjatë dozave të larta)
Shpesh Hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurikemia
Rrallë Hiperkalcemia, hiperglikemia, glikozuria dhe përkeqësimi i parametrave metabolike tek diabetikët
Shumë rrallë Alkalozia hipokloremike

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

Çrregullime psikiatrike

Rrallë

Depresioni, çrregullime të gjumit

Çrregullime të sistemit nervor

Rrallë

Kokëdhimbje, marramendje, parestezia

Çrregullime të syrit

Rrallë

Çrregullime të shikimit

E panjohur

Efuzioni koroidal, glaucoma acute e këndit të mbyllur

Çrregullime kardiologjike

Rrallë

Aritmia e zemrës

Çrregullime vaskulare

Shpesh

Hipotensioni postural

Çrregullime respiratore, torakale dhe mediastinale

Shumë rrallë

Distres respirator, përfshirë pneumonitis dhe edemë të mushkërive, sindroma e distresit akut respirator (ARDS) (shih pjesën 4.4)

Çrregullime gastrointestinale

Shpesh

Humbja e oreksit, të përziera të lehta dhe të vjella, kapsllëk, siklet gastrointestinal, diarre pankreatitis

Rrallë

Shumë rrallë

Çrregullime hepatobiliare

Rrallë

Holestaza intrahepatike ose verdhëza

Çrregullime të veshkave dhe sistemit urinar

E panjohur

Mosfunksionimi i veshkave, mosfunksioni akut i veshkave

Çrregullime të lëkurës dhe indit nënlëkuror

Shpesh

Urtikarie dhe forma tjera të skuqjes

Rrallë

Fotosenzitivitet

Shumë rrallë

Vaskulitis i nekrotizuar dhe nekroliza epidermale toksike, reagime të ngjajshme me lupus erythematosus, riaktivizimi lupus erythematosus të lëkurës

E panjohur

Eritema multiforme

Çrregullime të përgjithshme dhe reagime në vendin e aplikimit

E panjohur

Pireksia, astenia

Çrregullime të sistemit muskulo-skeletor dhe indit lidhës

E panjohur

Spazmë muskulore

Çrregullime të sistemit riprodaktiv dhe gjirit

Shpesh

Impotencia

¹ Kanceri jomelanom i lëkurës: Në bazë të dhënave në dispozicion nga studimet epidemiologjike, është vërejtë lidhshmëria kumulative, e dozës së varur ndërmjet HCTZ dhe NMSC (shih gjithashtu seksionin 4.4 dhe 5.1).

Raportimi i reagimeve anësore të dyshimta

Raportimi i dyshimeve në reagimet anësore pas fitimit të lejes për barin është i rëndësishëm. Me këtë mundësohet monitorimi i vazhdueshëm i raportit të dobisë dhe rrezikut të barit. Nga profesionistët shëndetësorë kërkohet që të raportojnë çfarëdo efekte anësore të dyshuara në sistemin kombëtar të raportimit.

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

4.9 Mbidozimi

Simptomat

Mbidozimi me valsartan mund të shkaktojë hypotension të theksuar, që mund të çojë deri tek reduktimi i nivelit të vetëdijes, kolapsi qarkullues dhe/ose shok. Përveç kësaj, shenjat dhe simptomat e tjera mund të lajmërohen për shkak të mbidozimit me komponentën e hidroklorotiazidit: të përziera, përgjumësi, hipovolemi dhe çrregullime të elektroliteve të lidhura me aritminë e zemrës dhe spazmë të muskujve.

Trajtimi

Masat terapeutike varen nga koha e futjes, si dhe llojet dhe pesha e simptomave – stabilizimi i gjendjes së qarkullimit është me rëndësi primare.

Nëse lajmërohet hipotensioni, pacienti duhet të vendoset në pozitë të shtrirë dhe menjëherë duhet të merrë kripë dhe lëngje.

Valsartani nuk mund të eliminohet me hemodializë për shkak se në përqindje të madhe lidhet për proteinat e plazmës, derisa klirensi i hidroklorotiazidit mund të arrihet me dializë.

5. KARAKTERISTIKAT FARMAKOLOGJIKE

5.1 Karakteristikat farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: antagonist të angiotensinës II dhe diuretik, kodi ATC: C09DA03.

Valsartan/hidroklorotiazid

Në studimin e kontrolluar aktivisht, të randomizuar, dyfishë të verbër me pacientët tek të cilët nuk është arritur kontrolli adekuat me valsartan prej 320 mg, është vërejtë reduktimi i dukshëm i vlerës mesatare të tensionit të gjakut sistol/diastol dhe në kombinim me valsartan/hidroklorotiazid 320/25 mg (15,4/10,4 mmHg) dhe me kombinimin valsartan/hidroklorotiazid 320/12,5 mg (13,6/9,7 mmHg) në krahasim me valsartan prej 320 mg (6,1/5,8 mmHg).

Dallimi në reduktimin e tensioni të gjakut sistol ndërmjet dozës prej 320/25 mg dhe 320/12,5 mg gjithashtu ka qenë i rëndësishëm statistikore. Përveç kësaj, përqindje dukshëm më e madhe e pacientëve është përgjigjë (tensioni i gjakut diastol < 90 mmHg ose reduktimi $\geq$ 10 mmHg) në terapinë valsartan/hidroklorotiazid 320/25 mg (75%) dhe 320/12,5 mg (69%) në krahasim me valsartan prej 320 mg (53%).

Në studimin klinik të kontrolluar-placebo, të randomizuar, dyfish të verbër, të dizajnit faktorial, janë krahasuar dozat e ndryshme të kombinimit valsartan/hidroklorotiazid në raport me sasitë përkatëse të komponenteve individuale të tij, është vërejtë reduktimi mesatar i tensionit të gjakut sistol/diastol me kombinimin valsartan/hidroklorotiazid 320/12,5 mg (21,7/15,0 mmHg) dhe 320/25 mg (24,7/16,6 mmHg) në krahasim me placebo (7,0/5,9 mmHg) si dhe individualisht me monoterapitë, d.m.th. me hidroklorotiazid prej 12,5 mg (11,1/9,0 mmHg) dhe hidroklorotiazid prej 25 mg (14,5/10,8 mmHg) dhe valsartan prej 320 mg (13,7/11,3 mmHg). Përveç kësaj, përqindje dukshëm më e madhe e pacientëve është përgjigjë (tensioni i gjakut diastol < 90 mmHg ose reduktimi $\geq$ 10 mmHg) në terapi valsartan/hidroklorotiazid 320/25 mg (85%) dhe me 320/12,5 mg (83%) në krahasim me placebo (45%) si dhe individualisht me monoterapitë, d.m.th. me hidroklorotiazid prej 12,5 mg (60%) dhe hidroklorotiazid prej 25 mg (66%) dhe valsartan prej 320 mg (69%).

Në testimet klinike të kontrolluara me kombinimin valsartan dhe hidroklorotiazid, është regjistruar reduktimi i dozës së varur të përqëndrimit të kaliumit në serum. Ky reduktim i përqëndrimit të kaliumit në serum është lajmëruar më shpesh tek pacientët të cilët kanë marrë doza prej 25 mg hidroklorotiazid, se sa tek pacientët të cilët kanë marrë 12,5 mg hidroklorotiazid. Në testimet klinike të kontrolluara me valsartan/hidroklorotiazid efekti i hidroklorotiazidit në reduktimin e kaliumit ka qenë i reduktuar me veprimin e valsartanit, i cili e ruan kaliumin.

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

Efektet e dobishme të valsartanit në kombinim me hidroklorotiazidin në morbiditetin kardiovaskular dhe mortalitetin aktualisht janë të panjohura.

Testimet epidemiologjike kanë treguar se trajtimi afatgjatë me hidroklorotiazid e redukton rrezikun nga morbiditeti kardiovaskular dhe mortaliteti.

Valsartani

Valsartani është antagonist specifik dhe aktiv oral i receptorëve të angiotensinës II (Ang II). Ai vepron në mënyrë selective në nënlojin e receptorëve AT1, i cili është përgjegjës për efektet e njohura të angiotensinës II. Rritja e përqendrimit Ang II në plazmë pas bllokimit të receptorëve AT1 me valsartan mund të stimulojë receptorët e deblokuar AT2, për të cilët konsiderohet se veprojnë si kundërpeshë ndaj efektit të receptorëve AT1. Valsartani nuk e shprehë aktivitetin agonistic parcial në receptorët AT1 dhe ka afinitet shumë më të madhë (rreth 20000 herë) për receptorët AT1 se sa për receptorët AT2. Nuk është e njohur nëse valsartani i lidhë ose bllokon receptorët e hormoneve tjera ose kanalet e jodit për të cilët dihet se janë të rëndësishëm në rregullimin kardiovaskular.

Valsartani nuk frenon ACE, i njohur edhe si kininaza II, i cili e konverton angiotensinën I në angiotensinën II dhe e zbërthen bradikinin. Pasi që nuk ka efekt në ACE dhe nuk ka përforsim të efektit të bradikinit ose substancat P, pak është e mundshme që antagonistët e angiotensinës II të lidhen me kollitjen. Në testimet klinike në të cilat valsartani është krahasuar me frenuesit ACE, incidenca e kollitjes së thatë ka qenë dukshëm më e vogël ($P < 0,05$) tek pacientët e trajtuar me valsartan se sa tek ata të cilët janë trajtuar me frenues ACE (2,6% kundrejt 7,9%). Në testimet klinike me pacientët të cilët në anamnezë kanë pasur kollitje të thatë gjatë terapisë me frenues ACE, tek 19,5% e të anketuarve në testim të cilët kanë marrë valsartan dhe 19,0% e atyre të cilët kanë marrë diuretic tiazid është lajmëruar kollitje, në krahasim me 68,5% të atyre të cilët janë trajtuar me frenues ACE ($P < 0,05$).

Aplikimi i valsartanit tek pacientët me hipertension ka sjell deri te reduktimi i tensionit të gjakut pa ndikim në frekuencën e zemrës. Te shumica e pacientëve, pas aplikimit të dozës orale individuale, fillimi i efektit antihipertensiv është lajmëruar në afatin prej 2 orë, ndërsa reduktimi maksimal i tensionit të gjakut është arritur në afatin prej 4–6 orë. Eekti antihipertensiv zgjatë gjatë 24 orë pas dozimit. Gjatë dozimit të përsëritur, reduktimi maksimal i tensionit të gjakut me cilën do dozë zakonisht arrihet në afatin prej 2-4 javë dhe mbahet gjatë terapisë afatgjate. Në kombinim me hidroklorotiazidin, arrihet reduktimi shtesë i dukshëm i tensionit të gjakut.

Tek pacientët hipertensiv me diabet të llojit 2 dhe mikroalbuminuri, nuk është treguar se valsartani e redukton ekskretimin urinar të albumineve. Në studimin i cili e ka testuar reduktimin e mikroalbuminurisë me valsartan (Micro Albuminuria Reduction with Valsartan – MARVAL) është vlerësuar reduktimi i ekskretimit urinar të albuminave (UAE) me valsartan (80-160 mg/od) në krahasim në amlodipin (5-10 mg/od) tek 332 pacientë me diabet të llojit 2 (të moshës mesatare: 58 vjet; 265 meshkuj) me mikroalbuminuri (valsartan: 58 mikrogram/min; amlodipin: 55,4 mikrogram/min), me tension të gjakut normal ose të lartë dhe me funksion të ruajtur të veshkave (kreatinina në gjak < 120 mikromol/l). Në javën 24., UAE përafërsisht 3% (-1,7 mikrogram/min; 95% CI: -5,6 do 14,9) me amlodipin, pavarësisht normës së ngjajshme të reduktimit të tensionit të gjakut në të dy grupet. Në testimin e reduktimit të proteinurisë me diovan (Diovan Reduction of Proteinuria – DROP) më tutje është testuar efikasiteti i valsartanit në reduktimin UAE tek 391 pacientë hipertensiv (TA = 150/88 mmHg) me diabet të llojit 2, me albuminuri (mesatarisht = 102 mikrogram/min; 20-700 mikrogram/min) dhe funksion të ruajtur të veshkave (kreatinina mesatare në serum = 80 mikromol/l). Pacientëve me mostër të rastit iu është dhënë një nga 3 doza të valsartanit (160, 320 dhe 640 mg/od) dhe janë trajtuar 30 javë. Qëllimi i këtij studimi ka qenë që të vërtetohet doza optimal e valsartanit për reduktimin UAE tek pacientët hipertensiv me diabet të llojit 2. Në javën e 30., përqindja e ndryshimit në UAE ka qenë dukshëm e reduktuar: 36% nga vlera themelore me valsartan prej 160 mg (95% CI: 22 do 47%) dhe 44% me valsartan prej 320 mg (95% CI: 31 do 54%). Është

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

konstatuar se 160-320 mg valsartan prodhon reduktim të dukshëm klinik UAE tek pacientët hipertensiv me diabet të llojit 2.

Dy studime të mëdha të kontrolluara, të randomizuara (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) dhe VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) e kanë testuar aplikimin e kombinuar të frenuesve ACE dhe bllokuesve të receptorëve të angiotensinës II.

Studimi ONTARGET është zhvilluar tek pacientët me sëmundje kardiovaskulare ose cerebrovaskulare në historinë e sëmundjes, ose diabet melitus të llojit 2 me dëshmi për dëmtimin e organeve të synuara. VA NEPHRON-D është studim tek pacientët me diabet melitus të llojit 2 dhe nefropati diabetike.

Këto studime nuk kanë treguar veprim efektiv të rëndësishëm në rezultatin e veshkave dhe/ose kardiovaskular dhe mortalitet, derisa është vëzhguar rreziku i shtuar nga hiperkalemia, insuficiencia akute e veshkave dhe/ose hipertensioni në krahasim me monoterapinë. Duke marrë parasysh cilësitë farmakodinamike të ngjajshme, këto rezultate janë relevante edhe për frenuesit ACE tjerë dhe bllokuesit e receptorëve të angiotensinës II.

Prandaj, frenuesit ACE dhe bllokuesit e receptorëve të angiotensinës II nuk duhet ti marrin pacientët me neuropati diabetike.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) është studim i dizajnuar që të testojë dobinë nga shtimi i aliskirenit terapsië së zakonshme me frenues ACE ose bllokues të receptorëve të angiotensinës II tek pacientët me diabet melitus lloji 2 dhe sëmundje kronike të veshkave, sëmundje kardiovaskulare, ose të dyja. Studimi është ndërprerë përkohësisht për shkak të rrezikut të shtuar nga paraqitja e reagimeve anësore. Vdekja kardiovaskulare dhe sulmi në tru kanë qenë numerikisht më të shpeshtë në grupin me aliskiren se sa në grupin me placebo, dhe reagimet anësore dhe reagimet anësore serioze (hiperkalemia, hipertensioni dhe dëmtimi i funksionit të veshkave) janë regjistruar më shpesh në grupin me aliskiren se sa në grupin me placebo.

Hidroklorotiazidi

Vendi primar i efektit të diuretikëve tiazid është tubuli mbështjellës distal renal. Është treguar se ekziston receptori i afinitetit të lartë në lëvoren renale si vend primar për veprimin e diuretikëve tiazid dhe frenimi i transportit të NaCl në tubulin mbështjellës distal. Mënyra e veprimit të tiazidëve është përmes frenimit të simporterit Na^+Cl^- sigurisht me kompeticion për vendin Cl^- , me çka ndikon në mekanizmat e riapsorbimit të elektroliteve: duke e shtuar direkt ekskretimin e natriumit në klorid në shkallën e përafërt, dhe indirect me këtë veprim diuretic e redukton volumin e plazmës me rritjen e vazhdueshme të aktivitetit të reninës në plazmë, sekretimin e aldosteronit dhe humbje urinare të kaliumit, si dhe me reduktimin e kaliumit në serum. Lidhja renin-aldosteron realizohet ndërmjet angiotensinës II, kështu që me aplikimin e njëkohshëm të valsartanit reduktimi i kaliumit në serum është më pak i shprehur nga ai i cili është regjistruar në monoterapi me hidroklorotiazid.

Kanceri jomelanom i lëkurës: Në bazë të dhënave në dispozicion nga studimet epidemiologjike, është vërejtë lidhshmëria e varur kumulative ndërmjet HCTZ dhe NMSC. Një studim e ka përfshirë popullatën prej 71,533 raste BCC dhe 8,629 raste SCC të cilët janë përgjigjë 1.430.833, respektivisht 172.462 kontrolle të popullsisë. Përdorimi i lartë HCTZ (≥ 50.000 mg kumulative) ka qenë i lidhur me OR të përshtatur prej 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) për BCC dhe 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) për SCC. Është vërejtë marrëdhënia e qartë e përgjigjes së dozës kumulative edhe për BCC edhe për SCC. Studimi i dytë ka treguar lidhshmërinë e mundshme ndërmjet kancerit të zgavrës së gojës (SCC) dhe ekspozimit HCTZ: 633 raste të kancerit të gojës janë krahasuar me 63,067 kontrolle të popullsisë, duke e shfrytëzuar strategjinë e shkaktimit të rrezikut. Marrëdhënia kumulative e përgjigjes ndaj dozës është treguar me OR të përshtatur 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) i cili rritet në OR 3,9 (3,0-4,9) për përdorimin e lartë (~ 25.000 mg) dhe OR 7,7 (5,7-10,5) për dozën kumulative më të lartë (~ 100.000 mg) (shih seksionin 4.4).

5.2 Karakteristikat farmakokinetike

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

Valsartan/hidroklorotiazid

Disponueshmëria sistemike e hidroklorotiazidit është reduktuar për rreth 30% kur të aplikohet njëkohësisht me valsartanin. Në kinetikën e valsartanit nuk ndikon dukshëm aplikimi i njëkohëshëm i hidroklorotiazidit. Ky ndërveprim i regjistruar nuk ka ndikim në aplikimin e kombinuar të valsartanit dhe hidroklorotiazidit, pasi që testimet klinike të kontrolluara kanë treguar efekt antihipertensiv të qartë, më të madhë se sa që mund të arrihet me cilën do substancë aktive kur jepen të pavarura ose me placebo.

Valsartan

Resorbimi

Pas aplikimit oral të valsartanit, përqëndrimi maksimal i valsartanit në plazmë arrihet për 2-4 orë. Biodisponueshmëria absolute mesatre është 23%. Ushqimi e redukton ekspozimin e valsartanit (duke e matur hapësirën në lakore PIK) për rreth 40% dhe përqëndrimin maksimal në plazmë (C_{max}) për rreth 50%, edhe pse rreth 8 h pas dozimit, përqëndrimet e valsartanit në plazmë të ngjajshme në grupet të cilat barin e marrin në stomak të mbushur dhe të zbrazët. Ky reduktim i vlerave PIK, megjithatë, nuk e përcjellë reduktimin e dukshëm klinik të efektit terapeutik, kështu që valsartani mund të jepet me ose pa ushqim.

Distribuími

Në gjendje të ekuilibruar të volumit të distribuimit valsartani pas aplikimit intravenoz është rreth 17 litra, që tregon se valsartani nuk distribuohet intenzivisht në inde. Valsartani në përqindje të lartë lidhet për proteinat e plazmës (94-97%), kryesisht për albuminën.

Biotransformimi

Valsartani nuk biotransformohet në përqindje të lartë dhe vetëm rreth 20% të dozës është zbuluar në formë të metabolitëve. Metaboliti hidroksil është identifikuar në përqëndrime të vogla (më pak se 10% të vlerës PIK të valsartanit). Ky metabolit është farmakologjikisht joaktiv.

Eliminimi

Valsartani e tregon kinetikën multieksponenciale të dekompenzimit ($t_{1/2\alpha} < 1$ h dhe $t_{1/2\beta}$ rreth 9 h). Ai para se gjithash eliminohet me feces (rreth 83% e dozës) dhe urinë (rreth 13% e dozës), kryesisht në formë të pandryshuar. Pas aplikimit intravenoz, klirensi në plazmën e valsartanit është rreth 2 l/h, ndërsa klirensi renal i tij është 0,62 l/h (përafërsisht 30% nga klirensi i përgjithshëm). Gjysmëkohë e eliminimit të valsartanit është 6 orë.

Hidroklorotiazidi

Resorbimi

Resorbimi i hidroklorotiazidit pas dozës orale është i shpejtë (T_{max} rreth 2 h). Rritja e PIK është lineare dhe proporcionale me dozën brenda kuadrit terapeutik. Ndikimi i ushqimit në riapsorbim, nëse ekziston, ka rëndësi të vogël klinike. Biodisponueshmëria absolute e hidroklorotiazidit është 70% pas aplikimit oral.

Distribuími

Volumi evident i distribuimit është 4–8 l/kg. Hidroklorotiazidi në qarkullim lidhet për proteinat e plazmës (40-70%), kryesisht për albuminën. Hidroklorotiazidi akumulohet në eritrocite me përqëndrimin i cili është përafërsisht 3 herë më i madh nga ai në plazmë.

Eliminimi

Hidroklorotiazidi kryesisht eliminohet në formë të barit të pandryshuar. Gjysmëkohë terminale e eliminimit është 6–15 orë. Nuk ka ndryshime në kinetikën e hidroklorotiazidit gjatë rimarrjes së dozës, ndërsa akumulimi është minimal nëse dozohet një herë në ditë. Më shumë se 95% e dozës së resorbuar

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

sekretohet në formë të pandryshuar me urine. Klirensi i veshkave kryhet me filtrim pasiv dhe sekretimin aktiv në tubulat e veshkave.

Popullatat e veçanta

Personat e moshuar

Ekspozimi sistemik diçka më i lartë i valsartanit është vërejtë tek disa persona të moshuar se sa tek personat e rinjë; megjithatë, nuk është treguar se kjo ka ndonjë ndikim klinik.

Të dhënat e kufizuara tregojnë se klirensi sistemik i hidroklorotiazidit është reduktuar edhe tek personat e shëndoshë dhe tek pacientët e moshuar hipertensiv, në krahasim me vullnetarët e rinjë të shëndoshë.

Dëmtimi i veshkave

Gjatë dozës së rekomanduar të kombinimit të Valsacombit nuk nevojitet të përshtatet doza për pacientët me klirens të kreatininës prej 30-70 ml/min.

Për pacientët me dëmtim të rëndë renal (klirensi i kreatininës < 30 ml/min) dhe për pacientët në dializë, nuk ka të dhëna në dispozicion për Valsacombi. Valsartani në përqindje të lartë lidhet për proteinat e plazmës dhe nuk mund të largohet me dializë, derisa klirensi i hidroklorotiazidit mund të arrihet me dializë.

Në rast të dëmtimit të funksionit të veshkave, përqëndrimi mesatar i pik në plazmë dhe vlerat PIK për hidroklorotiazidin janë të rritura dhe shkalla e ekskretimit urinar është reduktuar. Tek pacientët me dëmtim të lehtë deri të mesëm të funksionit të veshkave, është regjistruar rritja e trefishtë e PIK të hidroklorotiazidit. Tek pacientët me dëmtim të rëndë të funksionit të veshkave, është regjistruar rritja PIK 8 herë. Hidroklorotiazidi është i kundërlindikuar tek pacientët me dëmtim të rëndë të funksionit të veshkave (shih seksionin 4.3).

Dëmtimi i funksionit të mëlçisë

Në testimet farmakokinetike tek pacientët me mosfunksion hepatic të lehtë (n = 6) deri të mesëm (n = 5), ekspozimi ndaj valsartanit është shtuar përafërsisht 2 herë në krahasim me vullnetarët e shëndoshë (shih seksionin 4.2 dhe 4.4).

Nuk ekzistojnë të dhëna për aplikimin e valsartanit tek pacientët me mosfunksion hepatic të rëndë (shih seksionin 4.3). Sëmundja e mëlçisë nuk ka ndikuar dukshëm në farmakokinetikën e hidroklorotiazidit.

5.3 Të dhënat paraklinike për sigurinë e barit

Toksiciteti potencial i kombinimit valsartan/hidroklorotiazid pas aplikimit oral është testuar në minjë dhe marmozetat në studimet të cilat kanë zgjatë edhe deri gjashtë muaj. Nuk ka pasur gjetje të cilat do të mund të përjashtojnë aplikimin e dozave terapeutike tek njerëzit.

Ndryshimet të cilat janë lajmëruar me këtë kombinim në testimet e toksicitetit kronik sigurisht janë shkaktuar me komponentën e valsartanit. Organ i synuar toksikologjik kanë qenë veshkat, ndërsa reaksioi ka qenë më i shprehur tek marmozetat se sa tek minjtë. Ky kombinim ka sjell deri tek dëmtimi i funksionit renal (nefropatia me bazofilinë tubulare, rritja e përqëndrimit të ureesë në plazmë, kreatininës në plazmë dhe kaliumit në serum, rritja e vëllimit të urinës dhe elektroliteve urinare me 30 mg/kg/ditë valsartan + 9 mg/kg/ditë hidroklorotiazid tek minjtë dhe 10 + 3 mg/kg/ditë tek marmozetat), sigurisht si pasojë e hemodinamikës renale të ndryshuar. Këto doza tek minjtë, me të njëjtën radhitje, paraqesin 0,9 dhe 3,5 herë dozën më të madhe se sa doza humane e rekomanduar maksimale e valsartanit dhe hidroklorotiazidit në bazë të mg/m². Këto doza tek marmozetat, me të njëjtën radhitje, paraqesin 0,3 dhe 1,2 herë dozen më të madhe se sa doza humane e rekomanduar maksimale e valsartanit dhe hidroklorotiazidit në bazë të mg/m². (Llogaritja e supozon dozen orale

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

prej 320 mg/ditë të valsartanit në kombinim me 25 mg/ditë të hidroklorotiazidit dhe pacientin prej 60 kg.)

Dozat e larta të kombinimit valsartan/hidroklorotiazid e shkaktojnë reduktimin e vlerave të parametrave të rruzave të kuqe (numri i rruzave të kuqe të gjakut, hemoglobina, hematokritët prej $100 + 31 \text{ mg/kg/ditë}$ tek minjtë $30 + 9 \text{ mg/kg/ditë}$ tek marmozetat). Këto doza tek minjtë, me të njëjtën radhitje, paraqesin 3,0 dhe 12 herë dozen më të madhe se sa doza humane e rekomanduar maksimale e valsartanit dhe hidroklorotiazidit në bazë të mg/m^2 . Këto doza tek marmozetat, me të njëjtën radhitje, paraqesin 0,9 dhe 3,5 herë dozën më të madhe se sa doza humane e rekomanduar maksimale e valsartanit dhe hidroklorotiazidit në bazë të mg/m^2 . (Llogaritja e supozon dozën orale prej 320 mg/ditë të valsartanit në kombinim me 25 mg/ditë të hidroklorotiazidit dhe pacientin prej 60 kg.)

Tek marmozetat, dëmtimet janë regjistruar në mukozën e stomakut (od $30 + 9 \text{ mg/kg/ditë}$). Ky kombini në veshka ka sjell edhe deri tek hiperplazia e arterioles së furnizimit (me $600 + 188 \text{ mg/kg/ditë}$ tek minjtë dhe prej $30 + 9 \text{ mg/kg/ditë}$ tek marmozetat). Këto doza tek marmozetat, me të njëjtën radhitje, paraqesin 0,9 dhe 3,5 herë dozën më të madhe se sa doza humane e rekomanduar maksimale e valsartanit dhe hidroklorotiazidit në bazë të mg/m^2 . Këto doza tek minjtë, me të njëjtën radhitje, paraqesin 18 dhe 73 herë dozën më të madhe se sa doza humane e rekomanduar maksimale e valsartanit dhe hidroklorotiazidit në bazë të mg/m^2 . (Llogaritja e supozon dozën orale prej 320 mg/ditë të valsartanit në kombinim me 25 mg/në ditë të hidroklorotiazidit dhe pacientin prej 60 kg.)

Është e qartë se këto efekte të përmendura më lartë janë lajmëruar si pasojë e veprimit farmakologjik të dozave të larta të valsartanit (bllokimi i angiotensinës II i indukuar me frenimin e çlirimit të reninës, me stimulimin e qelizave të cilat e prodhojnë reninën), dhe gjithashtu lajmërohen edhe me frenues ACE. Si duket këto gjetje nuk kanë rëndësi për aplikimin e dozave terapeutike të valsartanit tek njerëzit.

Kombinimi valsartan/hidroklorotiazid nuk është testuar kur janë në pyetje mutagjeniteti, ndërprerja e kromozomeve ose kancerogjeniteti, pasi që nuk ka dëshmi për ndërveprimin ndërmjet këtyre du substancave.

Megjithatë, këto teste janë zhvilluar ndaras me valsartan dhe hidroklorotiazid dhe nuk ka pasur dëshmi për mutagjenitetin ose ndërprerjen e kromozomeve.

Tek minjtë, dozat e valsartanit të cilat janë toksike për nënën (600 mg/kg/ditë) gjatë ditëve të fundit të shtatzënisë dhe laktacionit kanë sjell deri tek mbijetesa më e vogël, fitimi më i vogël në peshë dhe vonesa në zhvillim (ndarja e mbështjellësit të veshit dhe hapja e kanalit të veshit) tek të vegjëlit (shih seksionin 4.6). Këto doza tek minjtë (600 mg/kg/ditë) janë përafërsisht 18 herë më të mëdha se sa doza humane e rekomanduar maksimale në bazë të mg/m^2 (llogaritja e supozon dozën orale prej 320 mg/ditë dhe pacientin prej 60 kg). Gjetje të ngjajshme janë regjistruar me valsartan/hidroklorotiazid tek minjtë dhe lepujt. Në testimin e zhvillimit embrio-fetal (segmenti II) nuk ka pasur dëshmi për teratogjenitetin, megjithatë, është vërejtë fetotoksiciteti i lidhur me toksicitetin tek nëna.

6. KARAKTERISTIKAT FARMACEUTIKE

6.1 Lista e substancave ndihmëse

Bërthama e tabletës:

celuloza, mikrokristaline
monohidrat laktoze
stearat magnezi

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

natrium kroskarmelozë
povidon K-25
anhidër koloidal silici

Film mbështjellësi:

hipromelozë
dioksid titani (E171)
makrogol
oksid hekuri i kuq(E172) – *vetëm në film tableta të mbështjellura prej 320 mg/12,5 mg*
oksid hekuri i verdhë (E172) – *vetëm në film tableta të mbështjellura prej 320 mg/25 mg*

6.2 Inkompatibiliteti

Nuk janë të aplikueshme.

6.3 Afati i përdorimit

5 vjet.

6.4 Masa të posaçme të kujdesit gjatë ruajtjes

Të ruhet në temperaturë deri në 30°C.
Ruajeni në paketim origjinal të mbrojtur nga drita dhe lagështia.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e paketimit

Blister (PVC/PE/PVDC-folia, Alu-folia): 28 film tableta të mbështjellura, në kuti.

6.6 Masa të posaçme të kujdesit gjatë asgjësimit

Çdo bar i papërdorur ose materiali harxhues duhet të asgjësohet në përputhje me rregullat në fuqi.

7. BARTËSI I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

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

8. NUMRI-AT I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

RMA 2146/30/10/2020, RMA 2145/30/10/2020

9. DATA E AUTORIZIMIT TË PARË/VAZHDIMI I AUTORIZIMIT

Data e autorizimit të parë: 02/09/2015
Data e ripërtirjes së fundit: 30/10/2020

10. DATA E REVIDIMIT TË TEKSTIT

Shtator, 2024.