

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

PËRMBLEDHJE E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Valsacombi® 80 mg/12,5 mg film tableta të mbështjellura
Valsacombi® 160 mg/12,5 mg film tableta të mbështjellura
Valsacombi® 160 mg/25 mg film tableta të mbështjellura

2. PËRBËRJA CILËSORE DHE SASIORE

Valsacombi 80 mg/12,5 mg film tableta të mbështjellura
1 film tabletë e mbështjellur përmban 80 mg valsartan and 12,5 mg hidroklorotiazid.

Valsacombi 160 mg/12,5 mg film tableta të mbështjellura
1 film tabletë e mbështjellur përmban 160 mg valsartan and 12,5 mg hidroklorotiazid.

Valsacombi 160 mg/25 mg film tableta të mbështjellura
1 film tabletë e mbështjellur përmban 160 mg valsartan and 25 mg hidroklorotiazid.

Ekscipienti me efekt të njohur

	80 mg/12,5 mg film tableta të mbështjellura	160 mg/12,5 mg film tableta të mbështjellura	160 mg/25 mg film tableta të mbështjellura
laktozë	16,27 mg	44,41 mg	32,54 mg

Për listën e plotë të ekscipientëve shiko seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACEUTIKE

Film tabletë e mbështjellur.

80 mg/12,5 mg: film tabletat e mbështjellura janë ngjyrë roze, ovale, bikonvekse.
160 mg/12,5 mg: film tabletat e mbështjellura janë të kuqe në ngjyrë kafe, ovale, bikonvekse.
160 mg/25 mg: film tabletat e mbështjellura janë ngjyrë kafe e çeltë, ovale, bikonvekse.

4. VEÇORITË KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Trajtimi i hipertensionit esencial te të rriturit.

Valsacombi kombinimi me dozë fikse indikohet te pacientët tek të cilët presioni i gjakut nuk kontrollohet si duhet me monoterapi me valsartan apo hidroklorotiazid.

4.2 Dozimi dhe metoda e dhënies

Dozimi

Doza e rekomanduar e Valsacombi 80 mg/12,5 mg është një film tabletë e mbështjellur në ditë.
Doza e rekomanduar e Valsacombi 160 mg/12,5 mg është një film tabletë e mbështjellur në ditë.

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

Doza e rekomanduar e Valsacombi 160 mg/25 mg është një film tabletë e mbështjellur në ditë.

Rekomandohet titrimi i dozës me komponentë individuale. Në secilin rast, titrimi i lartë i komponentëve individuale deri në dozën e radhës duhet të ndiqet në mënyrë që të zvogëlohet rreziku i hipotensionit dhe ndodhive tjera negative.

Kur është e përshtatshme në aspektin klinik mund të merret në konsideratë ndryshimi i drejtpërdrejt nga monoterapia në kombinimin me dozë fikse të pacientët tek të cilët presioni i gjakut nuk kontrollohet në mënyrë adekuate me monoterapi me valsartan apo hidroklorotiazid, me kusht që të ndiqet sekuenca e rekomanduar e titrimit të dozës për komponentët individual.

Reagimi klinik në Valsacombi duhet të vlerësohet pas fillimit të terapisë dhe nëse presioni i gjakut mbetet i pakontrolluar, doza mund të rritet duke rritur cilindo nga komponentët deri në dozën maksimale prej valsartan/hidroklorotiazid 320 mg/25 mg.

Efekti antihipertenziv është kryesisht i prezent brenda 2 javëve.

Në shumicën e pacientëve, efektet maksimale vërehen brenda 4 javëve. Megjithatë, te disa pacientë mund të jetë i nevojshëm trajtimi 4-8 javë. Kjo duhet të merret në konsideratë gjatë titrimit të dozës.

Metoda e administrimit

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

Grupet e veçantë të popullatës

Pacientët me çrregullime renale

Nuk kërkohet rregullim i dozës për pacientët me dëmtim të lehtë deri te ai mesatar renal (Shkalla e Filtrimi Glomerular (GFR) ≥ 30 ml/min). Për shkak të komponentit hidroklorotiazid, Valsacombi kundërrindikohet te pacientët me dëmtim të rëndë renal (GFR < 30 ml/min) dhe anuria (shiko seksionet 4.3, 4.4 dhe 5.2).

Pacientët me çrregullim hepatic

Te pacientët me dëmtim të lehtë deri tek ai mesatar hepatic pa kolestazë doza e valsartan nuk duhet të kalojë 80 mg (shiko seksionin 4.4). Nuk është i nevojshëm rregullim i dozës së hidroklorotiazidit për pacientët me dëmtim të lehtë deri tek ai mesatar hepatic. Për shkak të komponentit valsartan, Valsacombi kundërrindikohet te pacientët me dëmtim të rëndë hepatic apo me cirrozë biliare dhe kolestazë (shiko seksionet 4.3, 4.4 dhe 5.2).

Pacientët e moshuar

Nuk është i nevojshëm rregullim i dozës te pacientët e moshuar.

Popullata pediatrike

Valsacombi nuk rekomandohet për përdorim te fëmijët nën moshën 18 vjeçare për shkak të mungesës së të dhënave lidhur me sigurinë dhe efikasitetin.

4.3 Kundër-indikacionet

- Hipersenzitivitet në substancat aktive, produktet tjera mjekësore me origjinë nga sulfonamidet apo në ndonjërin nga ekscipientët e listuar në seksionin 6.1.
- Tremujorin e dytë dhe të tretë të shtatzënisë (seksioni 4.4 dhe 4.6).
- Dëmtim i rëndë hepatic, cirrozë biliare dhe kolestazë.
- Dëmtim i rëndë renal (klirensi i kreatininës < 30 ml/min), anuria.
- Hipokalemia refraktare, hiponatremia, hiperkalkemia dhe hiperurikemia simptomatike.
- Përdorimi i njëkohshëm i Valsacombi me produkte që përmbajnë aliskiren kundërrindikohet te

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

pacientët me diabet melit apo dëmtim renal (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (shiko seksionet 4.5 dhe 5.1).

4.4 Paralajmërimet dhe masa paraprake të veçanta për përdorim

Ndryshimet në elektrolitë në serum

Valsartan

Nuk rekomandohet përdorimi i njëkohshëm me kalium të shtuar, diuretikë që ruajnë kaliumin, zëvendësimet e kripës që përmbajnë kalium, apo agjentët tjerë që mund të rrisin nivelet e kaliumit (heparini, etj.). Siç është e përshtatshme duhet të bëhet monitorimi i kaliumit.

Hidroklorotiazid

Në trajtimet me diuretikë tiazid është raportuar hipokalemia, duke përfshirë edhe hidroklorotiazidin. Rekomandohet monitorimi i shpeshtë i kaliumit në serum.

Trajtimi me diuretikë tiazid, duke përfshirë hidroklorotiazidin, është lidhur me hiponatremi dhe alkalozë hipokloremike. Tiazidet, duke përfshirë hidroklorotiazidin, rrisin ekskretimin urinar të magnezit, që mund të rezultojë në hipomagnezemi. Ekskretimi i kalciumit zvogëlohet nga diuretikët tiazid. Kjo mund të rezultojë në hiperkalkemi.

Te pacientët që marrin terapi me diuretikë duhet të bëhet përcaktimi periodik i elektrolitëve në serum në intervale të përshtatshme.

Pacientët me shterim natriumi dhe/ose volumi

Pacientët që marrin diuretikë tiazid, duke përfshirë hidroklorotiazidin, duhet të kontrollohen për shenja klinike të disbalancit të lëngjeve apo elektrolitëve. Te pacientët me shterim të rëndë të natriumit dhe/ose volumit siç është rasti me ata që marrin doza të larta të diuretikëve, hipotensioni simptomatik mund të paraqitet në raste të rralla pas fillimit të terapisë me valsartan dhe hidroklorotiazid. Shterimi i natriumit dhe/ose volumit duhet të korrigjohet para se të fillohet me trajtimin me kombinim të valsartan dhe hidroklorotiazid.

Pacientët me insuficiencë kronike të zemrës dhe gjendje tjera me stimulim të sistemit renin-angiotensin-aldosteron

Te pacientët tek të cilët funksioni renal mund të varet nga aktiviteti i sistemit renin-angiotensin-aldosteron (p.sh. pacientët me insuficiencë të rëndë kongjестive të zemrës), trajtimi me inhibitorë të enzimës konvertuese të angiotensinës është lidhur me oliguri dhe/ose azotemia progresive dhe në raste të rralla me insuficiencë akute renale dhe/apo vdekje. Vlerësimi i pacientëve me insuficiencë të zemrës apo infarkt post-miokardial duhet të përfshijë gjithmonë vlerësimin e funksionit renal. Përdorimi i kombinimit të valsartan dhe hidroklorotiazid te pacientët me insuficiencë të rëndë kronike të zemrës nuk është vërtetuar.

Prandaj nuk mund të përjashtohet fakti që për shkak të inhibimit të sistemit renin-angiotensin-aldosteron, aplikimi i valsartanit dhe hidroklorotiazidit gjithashtu mund të lidhet me dëmtimin e funksionit renal. Valsacombi nuk duhet të përdoret te këta pacientë.

Stenoza e arteries renale

Valsacombi nuk duhet të përdoret për trajtimin e hipertensionit te pacientët me stenoze arteriale renale unilaterale apo bilaterale apo stenoze të arteries në një veshkë të vetme, meqë te pacientët e tillë mund të rritet urea në gjak dhe kreatinina në serum.

Hiperaldosteronizmi primar

Pacientët me hiperaldosteronizëm primar nuk duhet të trajtohen me Valsacombi pasi që sistemi i tyre renin-angiotensin nuk është i aktivizuar.

Stenoza e valvulës aortike dhe mitrale, kardiomiopatia hipertrofike obstruktive

Sikur me të gjithë vazodilatorët tjerë, kujdes i veçantë indikohet për pacientët që vuajnë nga stenoza

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

aortike apo mitrale, apo kardiomiopatia hipertrofike obstruktive (HOCM).

Dëmtimi renal

Nuk është i nevojshëm rregullimi i dozës te pacientët me dëmtim renal me klirens të kreatininës ≥ 30 ml/min (shiko seksionin 4.2). Te pacientët me dëmtim renal që trajtohen me Valsacombi rekomandohet monitorimi periodik i niveleve të kaliumit në serum, kreatininës dhe acidit urik.

Transplantimi i veshkës

Aktualisht nuk ka përvojë lidhur me përdorimin e sigurt të Valsacombi te pacientët që kohëve të fundit i janë nënshtruar transplantimit të veshkës.

Dëmtimi hepatic

Te pacientët me dëmtim hepatic të lehtë deri te ai mesatar pa kolestazë Valsacombi duhet përdorur me kujdes (shiko seksionet 4.2 dhe 5.2). Tiazidet duhen përdorur me kujdes te pacientët me funksion të dëmtuar hepatic apo me sëmundje progresive të mëlçisë, pasi që ndryshimet e vogla në bilancin e lëngjeve dhe elektrolitëve mund të shpejtojnë komën hepatiche.

E kaluar me angioedemë

Angioedema, duke përfshirë ënjtjen e laringut dhe glotisit, që shkakton obstrukcion në rrugët e ajrit dhe/ose ënjtja në fytyrë, buzë, faring dhe/ose gjuhë janë raportuar te pacientët e trajtuar me valsartan; disa nga këta pacientë kishin përjetuar më parë angioedemë me barëra tjera duke përfshirë inhibitorët ACE. Valsacombi duhet të ndërpritet menjëherë te pacientët tek të cilët paraqitet angioedema dhe nuk duhet të ri-administrohet (shiko seksionin 4.8).

Eritematozë sistematike e lupusit

Diuretikët tiazidë, duke përfshirë hidroklorotiazidin, janë raportuar se rëndojnë apo aktivizojnë eritematozën sistematike të lupusit.

Çrregullimet tjera metabolike

Diuretikët tiazidë, duke përfshirë hidroklorotiazidin, mund të ndryshojnë tolerancën e glukozës dhe të rrisin nivelet në serum të kolesterolit, triglicerideve dhe acidit urik. Te pacientët diabetik mund të jetë e nevojshme rregullimi i dozës së insulinës apo agjentëve hipoglikemik oral.

Tiazidet mund të zvogëlojnë ekskretimin urinar të kalciumit dhe të shkaktojnë ngritje të përsëritshme dhe të lehtë të kalciumit në serum në mungesë të çrregullimeve të njohura të metabolizimit të kalciumit. Hiperkalkemia e shënuar mund të jetë dëshmi e hiperparatirodizmit. Tiazidet duhet të ndërpritin para se të bëhen analizat për funksionin paratiroid.

Fotosenzitiviteti

Raste të reaksioneve të fotosenzitivitetit janë raportuar me diuretikë tiazidë (shiko seksionin 4.8). Nëse reaksioni fotosenzitiv paraqitet gjatë trajtimit, rekomandohet ndërprerja e trajtimit. Nëse ri-administrimi i diuretikut shihet si i domosdoshëm, rekomandohet mbrojtja e zonave të ekspozuara në diell apo në UVA artificiale.

Shtatzënia

Antagonistët e Receptorëve Angiotensin II (AIIRA-t) nuk duhet të fillohen gjatë shtatzënisë. Përveç nëse terapia e vazhduar me AIIRA konsiderohet si thelbësore, pacientët që planifikojnë të mbeten shtatzënë duhet të ndryshojnë trajtimin duke kaluar në trajtime alternative anti-hipertenzive të cilat kanë profil të vërtetuar të sigurisë për përdorim në shtatzëni. Kur diagnostifikohet shtatzënia, trajtimi me AIIRA-t duhet të ndërpritet menjëherë dhe, nëse është e përshtatshme, të fillohet terapia alternative. (shiko seksionet 4.3 dhe 4.6).

Të përgjithshme

Te pacientët tek të cilët më parë është paraqitur hipersensitivitet në antagonistët tjerë të receptorëve të

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

angiotensinës II duhet pasur kujdes. Reaksionet hipersenzitive në hidroklorotiazid kanë gjasa më të mëdha të paraqiten te pacientët me alergji dhe astmë.

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

Hidroklorotiazid, si sulfonamide është asociuar me reaksion idiosinkratik që rezulton me efuzion koroidal me dëmtim të fushës së shikimi, në miopi akute të përkohshme dhe glaukomë akute me kënd të mbyllur. Simptomat përfshijnë fillimin akut të rënies së mprehtësisë së të pamurit apo dhembje okulare dhe zakonisht paraqiten brenda disa orëve apo brenda javëve nga fillimi i marrjes së barit. Nëse glaukoma akute me kënd të mbyllur nuk trajtohet, ajo mund të çojë në humbje të përhershme të të pamurit.

Trajtimi primar është ndërprerja e hidroklorotiazidit sa më shpejtë që është e mundur. Mund të jetë e nevojshme marrja në konsideratë e trajtimit të shpejtë mjekësor apo kirurgjik nëse presioni intraokular mbetet i pakontrolluar. Faktorët e rrezikshmërisë për zhvillimin e glaukomës akute me kënd të mbyllur mund të përfshijnë të kaluarën me alergji në sulfonamide apo penicilinë.

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

Ekzistojnë dëshmi që përdorimi i njëkohshëm i inhibitorëve të ACE-së, bllokuesve të receptorëve të angiotensinës II apo aliskirenit rritë rrezikshmërinë për hipotension, hiperkalemi dhe funksion renal të zvogëluar (duke përfshirë dështimin renal akut). Prandaj, bllokimi i dyfishtë i RAAS-it përmes përdorimit të kombinuar të inhibitorëve të ACE-së, bllokuesve të receptorëve të angiotensinës II apo aliskirenit nuk rekomandohet (shiko seksionet 4.5 dhe 5.1).

Nëse terapia për bllokim të dyfishtë konsiderohet absolutisht e domosdoshme, kjo duhet të bëhet vetëm nën mbikëqyrje të specialistit dhe duke iu nënshtruar monitorimit të shpeshtë prej së afërmi të funksionit renal, elektrolitëve dhe presionit të gjakut.

Inhibitorët e ACE-së dhe bllokuesit e receptorëve të angiotensinës II nuk duhet të përdoren njëkohësisht te pacientët me nefropati diabetike.

Kanceri jomelanom i lëkurës

Rreziku i shtuar nga kanceri jomelanom i lëkurës (NMSC) [karcinoma e qelizave bazale (BCC) dhe karcinoma e qelizave skuamoze (SCC)] me rritjen e dozës kumulative të ekspozimit ndaj hidroklorotiazidit (HCTZ) është vërejtur në dy studime epidemiologjike të mbështetura në Regjistrin Nacional Danez të Kancerit. 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 dyshimta në lëkurë. Masat preventive të mundshme siç janë ekspozimi i kufizuar ndaj dritës së diellit dhe rrezeve UV dhe, në rast të ekspozimit, pacienëve duhet t'u këshillohet mbrojtja adekuate për të reduktuar rrezikun nga kanceri i lëkurës. Lezionet e dyshimta në lëkurë duhet menjëherë të testohen potencialisht, duke përfshirë ekzaminimet histologjike të biopsisë. Përdorimi i HCTZ mundet gjithashtu të jetë i nevojshëm të shqyrtohet tek pacientët të cilët 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 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 të trashëguara të mostolerancës së galaktozës, deficiencë të laktazës totale apo keqabsorbim të glukozës-galaktozës nuk duhet të marrin

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

këtë bar.

Ky bar përmban më pak se 1 mmol natrium për tabletë (23 mg), që mund të thuhet se në esencë është 'pa natrium'.

4.5 Ndërveprimi me produktet tjera mjekësore dhe format tjera të ndërveprimit

Ndërveprimet që lidhen me të dyja, valsartan dhe hidroklorotiazid

Përdorimi i njëkohshëm që nuk rekomandohet

Litiumi

Rritjet reverzibile të përqendrimit të litiumit në serum dhe toksiciteti janë raportuar gjatë përdorimit të njëkohshëm të inhibitorëve të ACE-së dhe tiazideve, duke përfshirë hidroklorotiazidin. Për shkak të mungesës së përvojës në përdorimin e njëkohshëm të valsartanit dhe litiumit, ky kombinim nuk rekomandohet. Nëse ky kombinim dëshmohej se është i domosdoshëm, rekomandohet monitorimi i kujdesshëm i niveleve të litiumit në serum.

Përdorimi i njëkohshëm që kërkon kujdes

Agjentët tjerë antihipertenziv

Kombinimi valsartan me hidroklorotiazid mund të rrisë efektet e agjentëve tjerë me veti anti-hipertenzive (p.sh. guanetidin, metildopa, vazodilatorët, ACEI, ARB-të, beta-blokuesit, blokuesit e kanaleve të kalciumit dhe DRI-të).

Aminat presuese (p.sh. noradrenalina, adrenalina)

Zvogëlim i mundshëm i reagimit në amina presuese. Rëndësia klinike e këtij efekti është e papërcaktuar dhe e pamjaftueshme për të penguar përdorimin e tyre.

Barërat anti-inflamatore josteroidale (NSAIDs), duke përfshirë inhibitorët selektiv të COX-2, acidin acetilsalicilik (>3g/ditë), dhe NSAID-ët jo-selektiv

NSAIDS-ët mund të zbusin efektin antihipertenziv si të antagonistëve të angiotensinës II ashtu edhe hidroklorotiazidit kur administrohen në të njëjtën kohë. Për më tepër, përdorimi i njëkohshëm i Valsacombit dhe NSAID-ve mund të çojë në përkeqësim të funksionit renal dhe rritje të kaliumit në serum. Prandaj rekomandohet monitorimi i funksionit renal në fillim të trajtimit, si dhe hidrimi adekuat i pacientit.

Ndërveprimet që lidhen me valsartan

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

Të dhënat nga eksperimentet klinike kanë treguar që bllokimi i dyfishtë i sistemit renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) përmes përdorimit të kombinuar të inhibitorëve të ACE-së, bllokuesve të receptorëve të angiotensinës II apo aliskirenit lidhet me shpeshtësi më të lartë të ngjarjeve negative si hipotensioni, hiperkalemia dhe zvogëlimi i funksionit renal (duke përfshirë dështimin akut renal) krahasuar me përdorimin e vetëm një agjenti që vepron në RAAS (shiko seksionet 4.3, 4.4 dhe 5.1).

Përdorimi i njëkohshëm që nuk rekomandohet

Diuretikët që ruajnë kaliumin, shtesat e kaliumit, zëvendësimet e kripës që përmbajnë kalium dhe substancat tjera që mund të rrisin nivelet e kaliumit

Nëse produkti mjekësor që ndikon në nivelet e kaliumit konsiderohet i domosdoshëm në kombinim me valsartan, këshillohet monitorimi i niveleve të kaliumit në plazmë.

Transportuesit

Të dhënat *in vitro* tregojnë që valsartani është substrat i transportuesit marrës hepatic OATP1B1/OATP1B3 dhe transportuesit efluks hepatic MRP2. Rëndësia klinike e kësaj gjetjeje është e panjohur. Bashkë-administrimi i inhibitorëve dhe transportuesit marrës (p.sh. rifampini, ciklosporini)

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

apo transportuesit e fluks (p.sh. ritonaviri) mund të rrisin ekspozimin sistematik në valsartan. Të ushtrohet kujdes kur fillohet apo ndërpritet trajtimi i njëkohshëm me barëra të tilla.

Nuk ka ndërveprim

Në studimet për ndërveprimin me valsartan, nuk janë gjetur ndërveprime të rëndësishme klinike me valsartan apo ndonjërin nga substancat në vijim: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipinë, glibenklamid. Digoksina dhe indometacini kanë mundur të ndërveprojnë me komponentin hidroklorotiazid në Valsacombi (shiko ndërveprimet që lidhen me hidroklorotiazid).

Ndërveprimet që lidhen me hidroklorotiazid

Përdorimi i njëkohshëm që kërkon kujdes

Produktet mjekësore që ndikojnë në nivelin e kaliumit në serum

Efekti hipokalemik i hidroklorotiazidit mund të rritet me administrim të njëkohshëm të diuretikëve kaliuretik, kortikosteroideve, laksativëve, ACTH-ve, amfotericinit, karbenoksolonit, penicilinës G, acidit salicilik dhe derivateve).

Nëse këto produkte mjekësore duhet të përshkruhen me kombinimin hidroklorotiazid-valsartan, këshillohet monitorimi i niveleve të kaliumit në plazma (shiko seksionin 4.4).

Produktet mjekësore që mund të nxisin torsades de pointes

Për shkak të rrezikut nga hipokalemia, hidroklorotiazidi duhet të jepet me kujdes kur lidhet me produkte mjekësore që mund të nxisin torsades de pointes, në veçanti antiaritmikët e Klasës Ia dhe Klasës III dhe disa antipsikotikë.

Produktet mjekësore që ndikojnë në nivelin e natriumit në serum

Efekti hiponatremik i diuretikëve mund të intensifikohet me administrim të njëkohshëm të barërave si antidepressantët, antipsikotikët, antiepileptikët, etj. Këshillohet kujdes në rastet e administrimit të këtyre barërave.

Glikozidet digitalis

Hipokalemia apo hipomagnezemia e nxitur nga tiazidet mund të paraqiten si efekte të padëshirueshme që favorizojnë fillimin e aritmive kardiace të nxitura nga digitalis (shiko seksionin 4.4).

Kripërat e kalciumit dhe vitamina D

Administrimi i diuretikëve tiazidë, duke përfshirë hidroklorotiazidin, me vitaminë D apo kripëra të kalciumit mund të përforcoj rritjen e kalciumit në serum. Përdorimi i njëkohshëm i diuretikëve të tipit tiazid me kripëra të kalciumit mund të shkaktojë hiperkalkemi te pacientët me predispozita për hiperkalkemi (p.sh. hiperparatiroidizmi, malinjiteti apo gjendjet e ndërmjetësuar nga vitamina-D) duke rritur ri-absorbimin tubular të kalciumit.

Agjentët antidiabetik (agjentët oral dhe insulina)

Tiazidet mund të ndryshojnë tolerancën e glukozës. Rregullimet e dozës së produkteve mjekësore antidiabetike mund të jenë të nevojshme.

Metformina duhet të përdoret me kujdes për shkak të rrezikut nga acidoza laktike që nxitet nga dështimi i mundshëm i funksionit renal që lidhet me hidroklorotiazid.

Beta-blokuesit dhe diazoksidi

Përdorimi i njëkohshëm i diuretikëve tiazidë, duke përfshirë hidroklorotiazidin, me beta bllokues mund të rrisë rrezikun nga hiperglikemia. Diuretikët tiazidë, duke përfshirë hidroklorotiazidin, mund të rrisë efektin hiperglikemik të diazoksidit.

Produktet mjekësore që përdoren për trajtimin e giht-it (probenecid, sulfonpirazon dhe allopurinol)

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

Rregullimet e dozës së barërave urikosurike mund të jenë të nevojshme pasi që hidroklorotiazidi mund të rrisë nivelin e acidit urik në serum. Rritja e dozës së probenecidit apo sulfinpirazonit mund të jetë i nevojshëm. Bashkë-administrimi i diuretikëve tiazidë, duke përfshirë hidroklorotiazidin, mund të rrisë incidencën e reaksioneve të hipersenzitivitetit në allopurinol.

Agjentët antikolinergjik dhe produktet tjera mjekësore që ndikojnë në lëvizshmëri gastrike
Biodisponueshmëria e diuretikëve të tipit tiazid mund të rritet nga agjentët antikolinergjik (p.sh. atropina, biperideni), me sa duhet për shkak të rënies së lëvizshmërisë gastrointestinale dhe shkallës së zbrazjes së stomakut. Në anën tjetër, pritët që barërat prokinetike si cisapridi, mund të zvogëlojnë biodisponueshmërinë e diuretikëve të tipit tiazid.

Amantadina

Tiazidet, duke përfshirë hidroklorotiazidin, mund të rrisin rrezikun e efekteve negative të shkaktuara nga amantadina.

Rrëshirat shkëmbyese të joneve

Absorbimi i diuretikëve tiazidë, duke përfshirë hidroklorotiazidin, zvogëlohet nga kolestiramina apo kolestipoli. Kjo mund të rezultojë në efekte nën-terapeutike të diuretikëve tiazidë. Megjithatë, shpërndarja e dozës së hidroklorotiazidit dhe rrëshirës në atë mënyrë që hidroklorotiazidi të administrohet së paku 4 orë para apo 4-6 pas administrimit të rrëshirave potencialisht do të minimizonte ndërveprimin.

Agjentët citotoksik

Tiazidet, duke përfshirë hidroklorotiazidin, mund të zvogëlojnë ekskretimin renal të agjentëve citotoksik (p.sh. ciklofosamidi, metotreksati) dhe të përforcojnë efektet e tyre mielosupresive.

Relaksantët jo-polarizues të muskujve skeletorë (p.sh. tubokurarina)

Tiazidet, duke përfshirë hidroklorotiazidin, fuqizojnë veprimin e relaksantëve të muskujve skeletorë siç është derivatet kurare.

Ciklosporini

Trajtimi i njëkohshëm me ciklosporin mund të rrisë rrezikun e hiperurikemisë dhe komplikimeve të llojit të gihtit.

Alkooli, barbituratet apo narkotikët

Administrimi i njëkohshëm i diuretikëve tiazidë me substancat që gjithashtu kanë efekt të uljes së presionit të gjakut (p.sh. duke zvogëluar aktivitetin e sistemit nervor qendror simpatetik apo aktivitetin e drejtëpërdrejt vazodilatues) mund të fuqizojnë hipotensionin ortostatik.

Metildopa

Ka pasur raporte të izoluara të anemisë hemolitike te pacientët me trajtim të njëkohshëm me metildopa dhe hidroklorotiazid.

Jod kontrast media

Në rast të dehidritimit të nxitur nga diuretikët, ekziston rritje e rrezikut nga insuficiencë renale akute, posaçërisht me doza të larta të produkteve të jodit. Pacientët duhet të ri-hidrohen para administrimit.

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe ushqimi me gji

Shtatzënia

Valsartan

Përdorimi i Antagonistëve të Receptorëve të Angiotensinës II (AIIRAs) nuk rekomandohet gjatë

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

tremujorit të parë të shtatzënisë (shiko seksionin 4.4). Përdorimi i AIIRA-ve kundërrindikohet gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë të shtatzënisë (shiko seksionet 4.3 dhe 4.4).

Dëshmitë epidemiologjike lidhur me rrezikun nga teratogjeniciteti pas ekspozimit të inhibitorëve të ACE-së gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë nuk kanë qenë konkluzive; megjithatë nuk mund të përjashtohet një rritje e vogël e rrezikut. Përderisa nuk ka të dhëna epidemiologjike të kontrolluara lidhur me rrezikun me Inhibitorë të Receptorëve të Angiotensinës II (AIIRA-t), rreziqe të ngjashme mund të ekzistojnë për këtë klasë të barërave. Përveç nëse vazhdimi i terapisë me AIIRA konsiderohet thelbësor, pacientët që planifikojnë shtatzëninë duhet të kalojnë në trajtime alternative hipertenzive të cilat kanë profil të vërtetuar të sigurisë për përdorim gjatë shtatzënisë. Kur diagnostifikohet shtatzënia, trajtimi me AIIRA duhet të ndërpritet menjëherë dhe, nëse është e përshtatshme, duhet të fillohet terapia alternative.

Ekspozimi në terapi me AIIRA-t gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë njihet se nxitë fetotoksicitetin të njerëzit (zvogëlimin e funksionit renal, oligohidramniozë, retardim të eshtërimin të kafkës) dhe toksicitet neonatal (insuficiencë renale, hipotension, hiperkalemia) (shiko gjithashtu seksionin 5.3).

Në rast të ekspozimit ndaj AIIRA-ve nga tremujori i dytë i shtatzënisë, rekomandohet kontrollimi me ultrazë i funksionit renal dhe kafkës. Foshnjat nënat e të cilave kanë marrë AIIRA duhet të vëzhgohen prej së afërmi për hipotension (shiko gjithashtu seksionin 4.3 dhe 4.4).

Hidroklorotiazidi

Ka përvojë të kufizuar me hidroklorotiazid gjatë shtatzënisë, posaçërisht gjatë tremujorit të parë. Studimet në kafshë janë të pamjaftueshme. Hidroklorotiazidi e kalon placentën. Bazuar në mekanizmin farmakologjik të veprimit të hidroklorotiazidit, përdorimi i tij gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë mund të komprometojë perfuzionin e tij fetuso-placental dhe mund të shkaktojë efekte në fetus dhe efekte neonatale si ikterusi, çrregullimin e bilancit të elektrolitëve dhe trombocitopeni.

Ushqyerja me gjë

Nuk ka të dhëna në dispozicion lidhur me përdorimin e valsartanit gjatë ushqyerjes me gjë. Hidroklorotiazidi ekskretohet në qumësht të njerëzit. Prandaj nuk rekomandohet përdorimi i Valsacombi gjatë ushqyerjes me gjë. Preferohen trajtimet alternative me profile të sigurisë të vërtetuara më mirë gjatë ushqyerjes me gjë, posaçërisht gjatë ushqyerjes me gjë të një të porsalinduri apo foshnjës së lindur para kohës.

4.7 Efektet në zotësinë për të vozitur dhe përdorim të makinerive

Nuk janë bërë studime lidhur me efektet e kombinimit valsartan-hidroklorotiazid në zotësinë për të vozitur dhe operuar me makineri. Gjatë vozitjes së automjeteve apo operimit të makinerive duhet pasur parasysh që kohë pas kohe mund të paraqitet marramendje apo lodhje.

4.8 Efektet e padëshirueshme

Efektet negative të raportuara në eksperimentet klinike dhe gjetjet laboratorike që paraqiten më shpesh me valsartan plus hidroklorotiazid krahas placebo dhe raportet individuale pas tregtimit janë paraqitur më poshtë sipas klasës së sistemeve të organeve. Reaksionet negative që dihet se paraqiten me secilin komponent të dhënë në mënyrë individuale, por që nuk janë vërejtur në eksperimente klinike, mund të paraqiten gjatë trajtimit me valsartan/hidroklorotiazid.

Reaksionet negative të barit janë renditur sipas shpeshtësisë, më të shpeshtat së pari, sipas marrëveshjes në vijim: shumë e zakonshme ($\geq 1/10$); e zakonshme ($\geq 1/100$ deri $< 1/10$); e

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

pazakonshme ($\geq 1/1,000$ deri $< 1/100$); e rrallë ($\geq 1/10,000$ deri $< 1/1,000$); shumë e rrallë ($< 1/10,000$); nuk dihet (nuk mund të vlerësohet nga të dhënat në dispozicion).

Në secilin grupim të shpeshtësisë, efektet e padëshirueshme janë paraqitur të renditura sipas nivelit të ashpërsisë në rënie.

Tabela 1. Shpeshtësia e reaksioneve negative me valsartan/hidroklorotiazid

Çrregullimet në metabolizëm dhe ushqyeshmëri

E pazakonshme Dehidrim

Çrregullimet e sistemit nervor

Shumë e rrallë Marramendje

E pazakonshme Parastezi

Nuk dihet Synkope

Çrregullimet e syrit

E pazakonshme Shikim i turbulluar

Çrregullimet e veshit dhe labirintit

E pazakonshme Tinit

Çrregullimet vaskulare

E pazakonshme Hipotension

Çrregullimet respiratore, torakale dhe mediastinale

E pazakonshme Kollitje

Nuk dihet Edemë pulmonare jo kardiogjenike

Çrregullimet gastrointestinale

Shumë e rrallë Diarre

Çrregullimet musko-skeletore dhe të indit lidhor

E pazakonshme Mialgja

Shumë e rrallë Artralgjia

Çrregullimet e veshkave dhe sistemit urinar

Nuk dihet Dëmtim i funksionit renal

Çrregullime të përgjithshme dhe gjendjet e vendit të dhënies

E pazakonshme Lodhje

Kërkimet

Nuk dihet Rritje e acidit urik në serum, Rritja e bilirubinës dhe kreatininës në serum, Hipokalemi, Hiponatremi, Ngritje e nitrogjen uresë në gjak, Neutropenia

Informata shitesë lidhur me komponentët individual

Reaksionet negative të raportuara më parë me njërin nga komponentët individual mund të jenë potencialisht efekte të padëshirueshme gjithashtu me kombinimin e valsartan dhe hidroklorotiazid, edhe pse nuk janë vërejtur në eksperimente klinike apo gjatë periudhës pas tregtimit.

Tabela 2. Shpeshtësia e reaksioneve negative me valsartan

Çrregullimet në sistemin e gjakut dhe atë limfatik

Nuk dihet Rënie në nivelin e hemoglobinës, rënie në hematokrit, trombocitopenia

Çrregullimet e sistemit të imunitetit

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

Nuk dihet	Reaksione tjera hipertenzive/alergjike duke përfshirë sëmundjen e serumit
Çrregullimet në metabolizëm dhe ushqyeshmëri	
Nuk dihet	Rritje e kaliumit në serum, hiponatremi
Çrregullimet e veshit dhe labirintit	
E pazakonshme	Vertigo
Çrregullimet vaskulare	
Nuk dihet	Vaskulit
Çrregullimet gastrointestinale	
E pazakonshme	Dhembje abdominale
Çrregullimet hepatobiliare	
Nuk dihet	Ngritje e vlerave të funksionit të mëlçisë
Çrregullimet e lëkurës dhe indit nënlëkuror	
Nuk dihet	Angioedemë, dermatit bulloz, skuqe, prurit
Çrregullimet renale dhe urinare	
Nuk dihet	Insuficiencë renale

Tabela 3. Shpeshtësia e reaksioneve negative me hidroklorotiazid

Hidroklorotiazidi është përshkruar në masë të gjerë për shumë vite me radhë, shpeshherë në doza më të larta sesa ato ku administrohet me Valsacombi. Reaksionet negative në vijim janë raportuar te pacientët e trajtuar me monoterapi me diuretikë tiazid, duke përfshirë hidroklorotiazidin:

Neoplazma, beninje, malinje dhe jospecifike (duke përfshirë cistat dhe polipet)

Nuk dihet	Kanceri jomelanom i lëkurës (Karcinoma e qelizave bazale dhe karcinoma e qelizave skuamoze) ¹
-----------	--

Çrregullimet në sistemin e gjakut dhe atë limfatik

E rrallë	Trombocitopenia nganjëherë me
Shumë e rrallë	Agranulocitozë purpura, leukopenia, anemia hemolitike, dështimi i palcës eshtërore
Nuk dihet	Anemia aplastike

Çrregullimet e sistemit të imunitetit

Shumë e rrallë	Reaksione hipersenzitive
----------------	--------------------------

Çrregullimet në metabolizëm dhe ushqyeshmëri

Shumë e zakonshme	Hipokalemia, ngritje e yndyrave në gjak (kryesisht në doza më të larta)
E zakonshme	Hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurikemia
E rrallë	Hiperkalkemia, hiperglicemia, glikosuria dhe përkeqësimi i gjendjes metabolike të diabetit
Shumë e rrallë	Alkalozë hipokloremike

Çrregullimet psikiatrike

E rrallë	Depresion, çrregullime të gjumit
----------	----------------------------------

Çrregullimet e sistemit nervor

E rrallë	Dhembje koke, marramendje, parastezia
----------	---------------------------------------

Çrregullimet e syve

E rrallë	Dëmtim i të pamurit
----------	---------------------

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

Nuk dihet	Efuzioni koroidal, glaukoma akute me mbyllje të këndit
Çrregullimet kardiake	
E rrallë	Aritmi kardiake
Çrregullimet vaskulare	
E zakonshme	Hipotension Postural
Çrregullimet respiratore, torakale dhe mediastinale	
Shumë e rrallë	Distres respirator duke përfshirë pneumonitin dhe edemën pulmonare, sindroma e distresit akut respirator (ARDS) (shih pjesën 4.4)
Çrregullimet gastrointestinale	
E zakonshme	Humbje e apetitit, nauze e lehtë dhe vjellje
E rrallë	Konstipacion, parehati gastrointestinale, diarre
Shumë e rrallë	Pankreatit
Çrregullimet hepatobiliare	
E rrallë	Kolestazë intrahepatike apo verdhëz
Çrregullimet renal dhe urinare	
Nuk dihet	Keqfunksionim renal, dështim renal akut
Çrregullimet e lëkurës dhe indit nënlëkuror	
E zakonshme	Urtikaria dhe forma tjera të skuqjeve
E rrallë	Fotosensitizacion
Shumë e rrallë	Vaskulit nekrotizues dhe nekrolizë toksike epidermale, reaksione të ngjashme me lupusin eritematoz lëkuror, riaktivizim i lupusit eritematoz lëkuror
Nuk dihet	Eritema multiforme
Çrregullime të përgjithshme dhe gjendjet e vendit të dhënies	
Nuk dihet	Pireksia, astenia
Çrregullimet e indit muskulo-skeletor dhe atij lidhës	
Nuk dihet	Spazma muskulore
Çrregullimet në sistemit riprodhues dhe në gji	
E zakonshme	Impotencë

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

Raportimi i efekteve anësore të dyshuara

Raportimi i efekteve anësore pas autorizimit të produktit mjekësor është i rëndësishëm. Ai mundëson monitorim të vazhdueshëm të bilancit benefit/rrezik për produktin mjekësor. Nga profesionistët shëndetësorë kërkohet që të raportojnë çfarëdo efekte anësore të dyshuara në sistemin kombëtar të raportimit.

4.9 Mbidozimi

Simptomat

Mbidozimi me valsartan mund të rezultojë në hipotension të shënuar, që mund të çojë në nivel të depresionuar të vetëdijes, kolaps të qarkullimit të gjakut dhe/ose shok. Përveç kësaj, shenjat dhe simptomat në vijim mund të paraqiten për shkak të mbidozimit të komponentit hidroklorotiazid: nauze, përgjumje, hipovolemia dhe çrregullimet në elektrolitë që lidhen me aritmi kardiake dhe

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

spazma muskulore.

Trajtimi

Masat terapeutike varen nga koha e gëlltitjes dhe nga lloji dhe shkalla e simptomave, ku stabilizimi i gjendjes së qarkullimit të gjakut është i rëndësishë primare.

Nëse paraqitet hipotensioni, pacienti duhet të vendoset në pozitë të shtrirë dhe duhet t'i jepen kripëra dhe lëngje shtesë shumë shpejt.

Valsartan nuk mund të eliminohet përmes mjeteve të hemodializës për shkak të vetive të tij për lidhje të forta në plazmë, ndërkaq pastrimi i hidroklorotiazidit do të arrihet përmes dializës.

5. VETITË FARMAKOLOGJIKE

5.1 Vetitë farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: antagonistë të angiotensinës II dhe diuretikë, kodi ATC: C09DA03.

Valsartan/hidroklorotiazid

Në eksperiment dyfish të verbër, të randomizuar, të kontrolluar në mënyrë aktive, te pacientët që nuk kontrollohen në mënyrë adekuate me hidroklorotiazid 12,5 mg, ishin vërejtur reduktime mesatare dukshëm më të mëdha të PGJ-së sistolike/diastolike me kombinimin e valsartan/hidroklorotiazid 80/12,5 mg (14,9/11,3 mmHg) krahasuar me hidroklorotiazid 12,5 mg (5,2/2,9 mmHg) dhe hidroklorotiazid 25 mg (6,8/5,7 mmHg). Përveç kësaj, kanë reaguar një përqindje dukshëm më e lartë e pacientëve (diastolike PGJ < 90 mmHg apo reduktimi ≥ 10 mmHg) me valsartan/hidroklorotiazid 80/12,5 mg (60%) krahasuar me hidroklorotiazid 12,5 mg (25%) dhe hidroklorotiazid 25 mg (27%).

Në eksperiment dyfish të verbër, të randomizuar, të kontrolluar në mënyrë aktive, te pacientët që nuk kontrollohen në mënyrë adekuate me valsartan 80 mg, ishin vërejtur reduktime mesatare dukshëm më të mëdha të PGJ-së sistolike/diastolike me kombinimin e valsartan/hidroklorotiazid 80/12,5 mg (9,8/8,2 mmHg) krahasuar me 80 mg (3,9/5,1 mmHg) dhe valsartan 160 mg (6,5/6,2 mmHg). Përveç kësaj, kanë reaguar një përqindje dukshëm më e lartë e pacientëve (PGJ diastolike < 90 mmHg apo reduktim ≥ 10 mmHg) me valsartan/hidroklorotiazid 80/12,5 mg (51%) krahasuar me valsartan 80 mg (36%) dhe valsartan 160 mg (37%).

Në eksperiment dyfish të verbër, të randomizuar, të kontrolluar me placebo, të dizajnuar fabrikisht për të krahasuar kombinimet e ndryshme të dozës së valsartan/hidroklorotiazid me komponentët e tyre përkatës, ishin vërejtur reduktime mesatare dukshëm më të mëdha të PGJ-së sistolike/diastolike me kombinimin e valsartan/hidroklorotiazid 80/12,5 mg (16,5/11,8 mmHg) krahasuar me placebo (1,9/4,1 mmHg) dhe me të dyja, hidroklorotiazid 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg) dhe valsartan 80 mg (8,8/8,6 mmHg). Përveç kësaj, kanë reaguar një përqindje dukshëm më e lartë e pacientëve (PGJ diastolike < 90 mmHg apo reduktim ≥ 10 mmHg) me valsartan/hidroklorotiazid 80/12,5 mg (64%) krahasuar me placebo (29%) dhe hidroklorotiazid (41%).

Në eksperiment dyfish të verbër, të randomizuar, të kontrolluar në mënyrë aktive, te pacientët që nuk kontrollohen në mënyrë adekuate me hidroklorotiazid 12,5 mg, ishin vërejtur reduktime mesatare dukshëm më të mëdha të PGJ-së sistolike/diastolike me kombinimin e valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) krahasuar me hidroklorotiazid 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Përveç kësaj, kanë reaguar një përqindje dukshëm më e lartë e pacientëve (PGJ < 140/90 mmHg apo reduktim të PGJS-së ≥ 20 mmHg apo reduktim të PGJD-së ≥ 10 mmHg) me valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (50%) krahasuar me hidroklorotiazid 25 mg (25%).

Në eksperiment dyfish të verbër, të randomizuar, të kontrolluar në mënyrë aktive, te pacientët që nuk kontrollohen në mënyrë adekuate me valsartan 160 mg, ishin vërejtur reduktime mesatare dukshëm më

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

të mëdha të PGJ-së sistolike/diastolike me të dyja, kombinimin e valsartan/hidroklorotiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) dhe valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) krahasuar me valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Ndryshimi në reduktimet e PGJ-së ndërmjet dozave 160/25 mg dhe 160/12,5 mg gjithashtu arriti rëndësi statistikore. Përveç kësaj, kanë reaguar një përqindje dukshëm më e lartë e pacientëve (PGJ diastolike < 90 mmHg apo reduktim $\geq$ 10 mmHg) me valsartan/hidroklorotiazid 160/25 mg (68%) dhe 160/12,5 mg (62%) krahasuar me valsartan 160 mg (49%).

Në eksperiment dyfish të verbër, të randomizuar, të kontrolluar me placebo, të dizajnuar fabrikisht për të krahasuar kombinimet e ndryshme të dozës së valsartan/hidroklorotiazid me komponentët e tyre përkatës, ishin vërejtur reduktime mesatare dukshëm më të mëdha të PGJ-së sistolike/diastolike me kombinimin e valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) dhe 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) krahasuar me placebo (1,9/4,1 mmHg) dhe monoterapitë përkatëse, d.m.th., hidroklorotiazid 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hidroklorotiazid 25 mg (12,7/9,3 mmHg) dhe valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Përveç kësaj, kanë reaguar një përqindje dukshëm më e lartë e pacientëve (PGJ diastolike < 90 mmHg apo reduktim $\geq$ 10 mmHg) me valsartan/hidroklorotiazid 160/25 mg (81%) dhe valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (76%) krahasuar me placebo (29%) dhe monoterapitë përkatëse, d.m.th., hidroklorotiazid 12,5 mg (41%), hidroklorotiazid 25 mg (54%), dhe valsartan 160 mg (59%).

Në eksperiment dyfish të verbër, të randomizuar, të kontrolluar në mënyrë aktive, te pacientët që nuk kontrollohen në mënyrë adekuate me hidroklorotiazid 12,5 mg, ishin vërejtur reduktime mesatare dukshëm më të mëdha të PGJ-së sistolike/diastolike me kombinimin e valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (12,4/7,5 mmHg) krahasuar me hidroklorotiazid 25 mg (5,6/2,1 mmHg). Përveç kësaj, kanë reaguar një përqindje dukshëm më e lartë e pacientëve (PGJ < 140/90 mmHg apo reduktim të PGJS-së $\geq$ 20 mmHg apo reduktim të PGJD-së $\geq$ 10 mmHg) me valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (50%) krahasuar me hidroklorotiazid 25 mg (25%).

Në eksperiment dyfish të verbër, të randomizuar, të kontrolluar në mënyrë aktive, te pacientët që nuk kontrollohen në mënyrë adekuate me valsartan 160 mg, ishin vërejtur reduktime mesatare dukshëm më të mëdha të PGJ-së sistolike/diastolike me të dyja, kombinimin e valsartan/hidroklorotiazid 160/25 mg (14,6/11,9 mmHg) dhe valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (12,4/10,4 mmHg) krahasuar me valsartan 160 mg (8,7/8,8 mmHg). Ndryshimi në reduktimet e PGJ-së ndërmjet dozave 160/25 mg dhe 160/12,5 mg gjithashtu arriti rëndësi statistikore. Përveç kësaj, kanë reaguar një përqindje dukshëm më e lartë e pacientëve (PGJ diastolike < 90 mmHg apo reduktim $\geq$ 10 mmHg) me valsartan/hidroklorotiazid 160/25 mg (68%) dhe 160/12,5 mg (62%) krahasuar me valsartan 160 mg (49%).

Në eksperiment dyfish të verbër, të randomizuar, të kontrolluar me placebo, të dizajnuar fabrikisht për të krahasuar kombinimet e ndryshme të dozës së valsartan/hidroklorotiazid me komponentët e tyre përkatës, ishin vërejtur reduktime mesatare dukshëm më të mëdha të PGJ-së sistolike/diastolike me kombinimin e valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (17,8/13,5 mmHg) dhe 160/25 mg (22,5/15,3 mmHg) krahasuar me placebo (1,9/4,1 mmHg) dhe monoterapitë përkatëse, d.m.th., hidroklorotiazid 12,5 mg (7,3/7,2 mmHg), hidroklorotiazid 25 mg (12,7/9,3 mmHg) dhe valsartan 160 mg (12,1/9,4 mmHg). Përveç kësaj, kanë reaguar një përqindje dukshëm më e lartë e pacientëve (PGJ diastolike < 90 mmHg apo reduktim $\geq$ 10 mmHg) me valsartan/hidroklorotiazid 160/25 mg (81%) dhe valsartan/hidroklorotiazid 160/12,5 mg (76%) krahasuar me placebo (29%) dhe monoterapitë përkatëse, d.m.th., hidroklorotiazid 12,5 mg (41%), hidroklorotiazid 25 mg (54%), dhe valsartan 160 mg (59%).

Reduktimet e varura nga doza të kaliumit në serum janë paraqitur në studime të kontrolluara klinike me valsartan + hidroklorotiazid. Reduktimet në kalium në serum janë paraqitur më shpesh te pacientët të cilëve u ishte dhënë 25 mg hidroklorotiazid sesa te ata të cilëve u ishte dhënë 12,5 mg

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

hidroklorotiazid. Në eksperimentet e kontrolluara klinike me valsartan/hidroklorotiazid, efekti i uljes së nivelit të kaliumit i hidroklorotiazidit ishte dobësuar nga efekti i valsartanit për ruajtjen e kaliumit.

Efektet e dobishme të valsartanit në kombinim me hidroklorotiazid në vdekshmërinë dhe morbiditetin kardiovaskular aktualisht janë të panjohura.

Studimet epidemiologjike kanë treguar që trajtimi afatgjatë me hidroklorotiazid zvogëlon rrezikun e vdekshmërisë dhe morbiditetit kardiovaskular.

Valsartan

Valsartani është antagonist i receptorëve të angiotensinës II (Ang II) që është oralisht aktiv dhe specifik. Ai vepron në mënyrë selektive në nëntipin AT₁ të receptorit, i cili është përgjegjës për veprimet e njohura të angiotensinës II. Nivelet e ngritura në plazmë të Ang II pas bllokimit të receptorit AT₁ me valsartan mund të stimulojnë receptorin e pabllokuar AT₂, i cili duket se kundërpeshon efektin e receptorit AT₁. Valsartan nuk shfaq ndonjë aktivitet të pjesshëm agonist në receptorin AT₁ dhe ka afinitet shumë më të lartë (rreth 20,000 fish) për receptorin AT₁ sesa për receptorin AT₂. Valsartan nuk dihet se lidhet apo bllokon receptorët tjerë të hormoneve apo kanalet e joneve që njihen se janë të rëndësishme në rregullimin kardiovaskular.

Valsartan nuk inhibon ACE-në, gjithashtu të njohur si kininazë II, e cila konverton Ang I në Ang II dhe degradon bradikininën. Meqë nuk ka efekt në ACE dhe nuk ka efekt të fuqizimit të bradikininës apo substancës P, antagonistët e angiotensinës II nuk kanë gjasa që të lidhen me kollitjen. Në eksperimente klinike ku valsartan ishte krahasuar me inhibitorë të ACE-së, incidenca e kollitjes së thatë ishte dukshëm më e ulët ($P < 0,05$) te pacientët e trajtuar me valsartan sesa te ata të trajtuar me inhibitorë të ACE-së (2,6% krahas 7,9% respektivisht). Në eksperiment klinik të pacientëve me të kaluar me kollitje të thatë gjatë terapisë me inhibitorë ACE, 19,5% e subjekteve në eksperiment që merrnin valsartan dhe 19,0% e atyre që merrnin diuretik tiazid kishin përjetuar kollitje krahasuar me 68,5% të atyre që trajtoheshin me inhibitorë të ACE-së ($P < 0,05$).

Administrimi i valsartan për pacientët me hipertension rezulton në reduktim të presionit të gjakut pa ndikuar në shkallën e pulsit. Te shumica e pacientëve, pas administrimit të dozës së vetme orale, fillimi i aktivitetit antihipertenziv shfaqet brenda 2 orëve, ndërsa reduktimi më i lartë arrihet brenda 4-6 orëve. Efekti antihipertenziv vazhdon gjatë 24 orëve pas marrjes së dozës. Gjatë përsëritjes së dozës, reduktimi maksimal i presionit të gjakut me cilëndo dozë në përgjithësi arrihet brenda 2-4 javëve dhe mbahet ashtu gjatë terapisë afatgjatë. Në kombinimin me hidroklorotiazid, arrihet një reduktim i konsiderueshëm shtesë i presionit të gjakut.

Ndërprerja e menjëhershme e valsartanit nuk është lidhur me hipertension kthyes apo ngjarje tjera klinike negative.

Te pacientët hipertenziv me diabet të tipit 2 dhe mikroalbuminuri, valsartan është treguar se zvogëlon ekskretimin urinar të albuminës. Studimi MARVAL (Reduktimi i Mikro Albuminurisë me Valsartan) ka vlerësuar reduktimin në ekskretimin urinar të albuminës (UAE) me valsartan (80-160 mg/od) krahasuar me amlodipinë (5-10 mg/od), te 332 pacientë me diabet të tipit 2 (mosha mesatare: 58 vjeç; 265 meshkuj) me mikroalbumineri (valsartan: 58 µg/min; amlodipinë: 55,4 µg/min), presion të gjakut normal apo të lartë dhe me funksion renal të ruajtur (kreatinina në gjak < 120 µmol/l). Në javën 24, UAE ishte reduktuar ($p < 0,001$) me 42% ($-24,2$ µg/min; 95% CI: $-40,4$ deri $-19,1$) me valsartan dhe afërsisht 3% ($-1,7$ µg/min; 95% CI: $-5,6$ deri $14,9$) me amlodipinë me gjithë shkallët e ngjashme të reduktimit të presionit të gjakut në të dyja grupet. Studimi Diovan Reduktimi i Proteinurisë (DROP) më tej studioi efikasitetin e valsartan në reduktimin e UAE-së te 391 pacientët hipertenziv (BP = 150/88 mmHg) me diabet të tipit 2, albuminuri (mesatarja = 102 µg/min; 20-700 µg/min) dhe funksion të ruajtur renal (kreatinina mesatare në serum = 80 µmol/l). Pacientët ishin randomizuar në një apo 3 doza valsartan (160, 320 dhe 640 mg/od) dhe ishin trajtuar për 30 javë. Qëllimi i studimit ishte që të pëcaktohet doza optimale e valsartan për reduktimin e UAE-së te pacientët hipertenziv me diabet të tipit 2. Në javën 30, përqindja e ndryshimit të UAE-së ishte reduktuar dukshëm me 36% nga niveli bazë me valsartan 160 mg (95%CI: 22 deri 47%), dhe me 44% me valsartan 320 mg (95%CI: 31

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

deri 54%). Ishte konkluduar që 160-320 mg valsartan ka gjeneruar reduktime që janë klinikisht relevante të UAE-së të pacientët hipertensiv me diabet të tipit 2.

Dy eksperimente të mëdha, të randomizuara, të kontrolluara (ONTARGET (Eksperimenti i pikës fundore Globale në vazhdimësi vetëm me Telmisartan dhe në kombinim me Ramipril) dhe VA NEPHRON-D (Veterans Affairs Nifropatia në Diabet) kanë ekzaminuar përdorimin e kombinimit të inhibitorit të ACE-së me bllokues të receptorëve të angiotensinës II.

ONTARGET ishte studim i kryer te pacientë me të kaluar me sëmundje kardiovaskulare apo cerebrovaskulare, apo me diabet melit të tipit 2 të shoqëruar me prova të dëmtimit të organit fundor. VA NEPHRON-D ishte studim me pacientë me diabet melit të tipit 2 dhe nefropati diabetike.

Këto studime nuk kanë treguar efekt të konsiderueshëm të dobishëm në rezultatet renale dhe/ose kardiovaskulare dhe vdekshmëri, ndërkaq ishin vërejtur rritje të rrezikut të hiperkalemisë, lëndimit akut të veshkës dhe/ose hipotension krahasuar me monoterapinë. Duke marrë në konsideratë vetitë e tyre të ngjashme farmakodinamike, këto rezultate janë gjithashtu relavant për inhibitorët tjerë të ACE-së dhe bllokuesit e receptorëve të angiotensinës II.

Prandaj inhibitorët e ACE-së dhe bllokuesit e receptorëve të angiotensinës II nuk duhen përdorur njëkohësisht te pacientët me nefropati diabetike.

ALTITUDE (Eksperimenti me Aliskiren te Diabeti i Tipit 2 duke përdorur pikat fundore të sëmundjet kardiovaskulare dhe renale) ishte një studim i dizajnuar për të analizuar dobinë e shtimit të aliskirenit në terapinë e inhibitorit të ACE-së apo bllokuesit të receptorëve të angiotensinës II te pacientët me diabet melit të tipit 2 dhe sëmundje kronike të veshkave, sëmundje kardiovaskulare, apo me të dyja. Studimi ishte ndërprerë herët për shkak të rritjes së rrezikshmërisë nga rezultatet negative. Vdekjet kardiovaskulare dhe sulmi në tru ishin që të dyja më të shpeshta numerikisht në grupin me aliskiren sesa në atë me placebo dhe ngjarjet negative dhe ato të rënda negative me interes (hiperkalemia, hipotensioni dhe keqfunksionimi renal) ishin raportuar më shpesh në grupin me aliskiren sesa në grupin me placebo.

Hidroklorotiazid

Vendi i veprimit i diuretikëve tiazidë është kryesisht në tubthin skajor renal të ndërlikuar. Është treguar që ekziston receptor me afinitet të lartë në korteksin renal si vend primar lidhës për veprimin e diuretikëve tiazid dhe inhibimin e transportit të NaCl-së në tubthin skajor të ndërlikuar. Mënyra e veprimit të tiazideve është përmes inhibimit të simpporterit të Na^+Cl^- ndoshta duke konkurruar për vendin Cl^- , duke ndikuar në këtë mënyrë në mekanizmin e riabsorbimit të elektrolitit: duke rritur drejtpërdrejt ekskretimin e natriumit dhe klorit në një shkallë afërsisht të barabartë, dhe përmes kësaj në mënyrë të tërthortë veprimit që redukton volumin në plazmë, me rritje pasuese të aktivitetit renin në plazmë, sekretimin e aldosterone, humbjen e kaliumit urinar dhe rënien e kaliumit në serum. Lidhja renin-aldosteron ndërmjetësohet nga angiotensina II, prandaj me bashkë-administrimin e valsartan reduktimi në kalium në serum është më pak i theksuar siç është vërejtur nën monoterapinë me hidroklorotiazid.

Kanceri jomelanom i lëkurës: Në bazë të të dhënave në dispozicion nga studimet epidemiologjike, është vërejtur lidhshmëria e varur kumulative ndërmjet HCTZ dhe NMSC. Një studim i cili e ka përfshirë popullatën prej 71,533 raste BCC dhe 8,629 raste SCC të cilët janë përgjigjur 1.430.833, respektivisht 172.462 kontrolle të popullsisë. Përdorimi i lartë i 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 vërejtur raporti i qartë i 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 zgavrës së gojës janë krahasuar me 63,067 kontrolle të popullsisë, duke shfrytëzuar strategjinë e shkaktimit të rrezikut. Raporti kumulativ i 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 përdorim të 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).

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

5.2 Vetitë farmakokinetike

Valsartan/hidroklorotiazid

Disponueshmëria sistematike e hidroklorotiazidit reduktohet me rreth 30% kur bashkë-administrohet me valsartan. Kinetika e valsartan nuk ndikohet ndjeshëm nga bashkë-administrimi i hidroklorotiazidit. Ky ndërveprim i vërejtur nuk ka ndikim në përdorimin e kombinuar të valsartan dhe hidroklorotiazidit, pasi që eksperimentet e kontrolluara klinike kanë treguar efekt të qartë anti-hipertensiv, më të lartë se ai i arritur me cilëndo substancë aktive të dhënë si të vetme apo me placebo.

Valsartan

Absorbimi

Pas administrimit oral të vetëm valsartan-it, përqendrimet maksimale në plazmë të valsartan-it arrihen në 2-4 orë. Biodisponueshmëria absolute mesatare është 23%. Ushqimi zvogëlon ekspozimin (siç është matur nga AUC-ja) në valsartan me rreth 40% dhe përqendrimin maksimal në plazmë (C_{max}) me rreth 50%, edhe pse pas rreth 8 orëve pas marrjes së dozës përqendrimet e valsartan në plazmë janë të ngjashme të grupet që kanë ngrënë dhe ato që nuk kanë ngrënë ushqim. Megjithatë, ky reduktim në AUC nuk shoqërohet me reduktim klinikisht të konsiderueshëm të efektit terapeutik, prandaj valsartan mund të jepet me ose pa ushqim.

Shpërndarja

Vëllimi në gjendje të qëndrueshme i valsartan pas administrimit intravenoz është rreth 17 litra, që tregon se valsartan nuk shpërndahet në shkallë të gjerë në inde. Valsartan lidhet shumë me proteinat në plazmë (94-97%), kryesisht me albuminë në serum.

Biotransformimi

Valsartan nuk biotransformohet në shkallë të lartë pasi vetëm rreth 20% e dozës kthehet si metabolite. Hidroksi metaboliti është identifikuar në plazmë në përqendrime të ulëta (më pak se 10% të AUC-së së valsartan-it). Ky metabolit është joaktiv në aspektin farmakologjik.

Eliminimi

Valsartan shfaqë kinetikë multiexponenciale të shpërbërjes ($t_{1/2\alpha} < 1$ h dhe $t_{1/2\beta}$ rreth 9 h). Valsartan kryesisht eliminohet në jashtëqitje (rreth 83% e dozës) dhe në urinë (rreth 13% e dozës), kryesisht si bar i pandryshuar. Pas administrimit intravenoz, pastrimi i valsartan në plazmë është rreth 2 l/orë dhe klirensi i tij renal është 0,62 l/orë (rreth 30% e klirensit total). Gjysmë-jeta e valsartan është 6 orë.

Hidroklorotiazidi

Absorbimi

Absorbimi i hidroklorotiazidit, pas dozës orale, është i shpejtë (t_{max} rreth 2 orë). Rritja në AUC-në mesatare është lineare dhe proporcionale me dozën në nivelet terapeutike. Efekti i ushqimit në absorbimin e hidroklorotiazidit, nëse ka efekt të tillë, ka pak rëndësi klinike. Biodisponueshmëria absolute e hidroklorotiazidit është 70% pas administrimit oral.

Shpërndarja

Vëllimi i dukshëm i shpërndarjes është 4-8 l/kg.

Hidroklorotiazidi qarkullues lidhet me proteinat në serum (40-70%), kryesisht albuminën në serum. Hidroklorotiazidi gjithashtu akumulohet në eritrocite në nivel afërsisht sa 3 herë ai në plazmë.

Eliminimi

Hidroklorotiazidi eliminohet kryesisht si bar i pandryshuar. Hidroklorotiazidi eliminohet nga plazma me gjysmë-jetë që sillet në mesatarisht 6 deri 15 orë në fazën përfundimtare të eliminimit. Nuk ka ndryshime në kinetikën e hidroklorotiazidit me dozë të përsëritur dhe akumulimi është minimal kur merret vetëm një dozë në ditë. Më shumë se 95% e dozës së absorbuar ekskretohet si komponim i

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

pandryshuar në urinë. Klirensi renal përbëhet nga filtrimi pasiv dhe sekretimi aktiv në tubthin renal.

Grupet e veçanta të popullatës

Të moshuarit

Një ekspozim sistematik deri diku më i lartë ndaj valsartan është vërejtur te disa subjekte më të moshuar sesa te subjektet në moshë më të re; megjithatë, kjo nuk ka treguar të ketë ndonjë rëndësi klinike.

Të dhëna të kufizuara sugjerojnë që pastrimi sistematik i hidroklorotiazidit reduktohet edhe tek të moshuarit e shëndetshëm edhe te ata hipertenziv, krahasuar me vullnetarë të rinj të shëndetshëm.

Dëmtimi renal

Me dozë të rekomanduar të kombinimit fiks të valsartan dhe hidroklorotiazid nuk është i nevojshëm rregullimi i dozës për pacientët me Shkallë Glomerulare të Filtrimit (GFR) prej 30-70 ml/min.

Për pacientët me dëmtim të rëndë renal (GFR < 30 ml/min) dhe pacientët që i nënshtrohen dializës nuk ka të dhëna në dispozicion për kombinimin fiks të valsartan dhe hidroklorotiazid. Valsartan lidhet shumë me proteinat në plazmë dhe nuk largohet me dializë, ndërkaj pastrimi i hidroklorotiazidit do të arrihet përmes dializës.

Në rast të pranisë së dëmtimit renal, nivelet mesatare maksimale në plazmë dhe vlerat e AUC-së së hidroklorotiazidit rriten dhe shkalla e ekskretimit urinar bie. Te pacientët me dëmtim të lehtë deri te ai mesatar renal, është vërejtur rritje 3 fish në AUC-në e hidroklorotiazidit. Te pacientët me dëmtim të rëndë renal është vërejtur rritje 8 fish e AUC-së. Hidroklorotiazidi kundërendikohet te pacientët me dëmtim të rëndë renal (shiko seksionin 4.3).

Dëmtimi hepatic

Në eksperimentin për farmakokinetikën te pacientët me keqfunksionim të lehtë (n = 6) deri te mesatar (n = 5), ekspozimi në valsartan ishte rritur afërsisht 2 fish krahasuar me vullnetarë e shëndetshëm (shiko seksionet 4.2 dhe 4.4).

Nuk ka të dhëna në dispozicion lidhur me përdorimin e valsartan-it te pacientët me keqfunksionim të rëndë hepatic (shiko seksionin 4.3). Sëmundja hepaticke nuk ndikon konsiderueshëm në farmakokinetikën e hidroklorotiazidit.

5.3 Të dhënat para klinike të sigurisë

Toksiciteti potencial i kombinimit valsartan dhe hidroklorotiazid pas administrimit oral është hulumtuar te minjtë e mëdhenj dhe majmunët në studime që kanë zgjatur deri në gjashtë muaj. Nuk kanë dalë gjetje që do të përjashtonin përdorimin e dozave terapeutike te njerëzit.

Ndryshimet e prodhuara nga kombinimi i studimeve të toksicitetit kronik ka gjasa më të mëdha të jenë shkaktuar nga komponenti valsartan. Organi i targetuar për toksikologji ishte veshka, ku reagimi ishte më i dukshëm te majmunët sesa te minjtë e mëdhenj. Kombinimi ka çuar në dëmtimin e veshkës (nefropati me bazofili tubulare, rritje të uresë në plazmë, kreatininës në plazmë dhe kaliumit në serum, rritje në vëllimin e urinës dhe elektrolitet urinare nga 30 mg/kg/d valsartan + 9 mg/kg/d hidroklorotiazid te minjtë e mëdhenj dhe 10 + 3 mg/kg/d te majmunët), me siguri nga mënyra e ndryshimit të hemodinamikës renale. Këto doza te minjtë e mëdhenj paraqesin 0,9, respektivisht 3,5 herë maksimumin e dozës së rekomanduar te njerëzit (MRHD) të valsartan dhe hidroklorotiazid mbi bazat mg/m². Këto doza te majmunët, paraqesin 0,3 respektivisht 1,2 herë dozën maksimale të rekomanduar njerëzore (MRHD) të valsartan dhe hidroklorotiazid mbi bazat mg/m². (Kalkulimet marrin si supozim dozën orale prej 320 mg/ditë valsartan në kombinim me 25 mg/ditë hidroklorotiazid dhe pacientin me peshë 60 kg).

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

Dozat e larta të kombinimit valsartan dhe hidroklorotiazid kanë shkaktuar rënie të indeksit të qelizave të kuqe të gjakut (numrin e qelizave të kuqe, hemoglobinës, hematokritit, nga $100 + 31 \text{ mg/kg/d}$ te minjtë e mëdhenj dhe $30 + 9 \text{ mg/kg/d}$ te majmunët). Këto doza te minjtë e mëdhenj paraqesin 3,0 respektivisht 12 herë maksimumin e dozës së rekomanduar te njerëzit (MRHD) të valsartan dhe hidroklorotiazid mbi bazat mg/m^2 . Këto doza te majmunët, paraqesin 0,9 respektivisht 3,5 herë dozën maksimale të rekomanduar njerëzore (MRHD) të valsartan dhe hidroklorotiazid mbi bazat mg/m^2 . (Kalkulimet marrin si supozim dozën orale prej 320 mg/ditë valsartan në kombinim me 25 mg/ditë hidroklorotiazid dhe pacientin me peshë 60 kg).

Te majmunët është vërejtur dëmtim në mukozën gastrike (nga $30 + 9 \text{ mg/kg/d}$). Kombinimi gjithashtu ka çuar në veshka në hiperplazi të aterioleve aferente (në $600 + 188 \text{ mg/kg/d}$ te minjtë e mëdhenj dhe nga $30 + 9 \text{ mg/kg/d}$ në majmunë). Këto doza te majmunët, paraqesin 0,9 respektivisht 3,5 herë dozën maksimale të rekomanduar njerëzore (MRHD) të valsartan dhe hidroklorotiazid mbi bazat mg/m^2 . Këto doza te minjtë e mëdhenj, paraqesin 18 respektivisht 73 herë dozën maksimale të rekomanduar njerëzore (MRHD) të valsartan dhe hidroklorotiazid mbi bazat mg/m^2 . (Kalkulimet marrin si supozim dozën orale prej 320 mg/ditë valsartan në kombinim me 25 mg/ditë hidroklorotiazid dhe pacientin me peshë 60 kg).

Efektet e sipërpërmendura duken se janë për shkak të efekteve farmakologjike të dozave të larta të valsartan (bllokimi i inhibimit të lirim të reninës të nxitur nga angiotensina II, me stimulimin e qelizave prodhuese të reninës) dhe gjithashtu shfaqen me inhibitorë të ACE-së. Këto gjetje duket sikur nuk kanë rëndësi për përdorimin e dozave terapeutike te njerëzit.

Kombinimi Valsartan dhe hidroklorotiazid nuk është analizuar për mutagjenicitet, thyerje kromozomale apo karcinogjenicitet, pasi që nuk ka dëshmi lidhur me ndërveprimin ndërmjet të dy substancave. Megjithatë, këto testet janë kryer në mënyrë të ndarë me valsartan dhe hidroklorotiazid, dhe nuk kanë dalë dëshmi të mutagjenicitetit ose thyerjes kromozomale.

Te minjtë e mëdhenj, dozat toksike të valsartan te nënat (600 mg/kg/ditë) gjatë ditëve të fundit shtatzënisë dhe ushqyerjes me gjë kanë çuar në mbijetesë në nivel më të ulët, shtim më të ulët të peshës dhe zhvillim të vonuar (shkëputja e llapës së veshit dhe hapja e kanalit në vesh) te pasardhësi (shiko seksionin 4.6). Këto doza te minjtë e mëdhenj (600 mg/kg/ditë) janë afërsisht sa 18 herë maksimumi i dozës së rekomanduar për njerëzit mbi bazat mg/m^2 (kalkulimet marrin si supozim dozën orale prej 320 mg/ditë dhe pacientin me peshë 60 kg). Gjetje të ngjashme janë vërejtur me valsartan/hidroklorotiazid te minjtë e mëdhenj dhe lepujt. Në studimet për zhvillimin embrio-fetal (Segmenti II) me valsartan/hidroklorotiazid te minjtë e mëdhenj dhe lepujt, nuk ka pasur prova për teratogjenicitet; megjithatë, është vërejtur fetotoksiciteti që është lidhur me toksicitetin e nënës.

6. VEÇORITË FARMACEUTIKE

6.1 Lista e ekscipientëve

Bërthama e tabletës:

celulozë, mikrokristaline (E460)
monohidrat laktoze
stearat magnezi (E470b)
natrium kroskarmelozë
povidon K-25
anhidër koloidal silici

Mbështjellësi i tabletës:

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

hipromeloze

dioksid titani (E171)

makrogol

oksid hekuri i kuq (E172) – *vetëm në film tabletat e mbështjellura 80 mg/12,5 mg, 160 mg/12,5 mg dhe 160 mg/25 mg*

oksid hekuri i verdhë (E172) – *vetëm në film tabletat e mbështjellura 80 mg/12,5 mg dhe 160 mg/25 mg*

6.2 Papërshtatshmëritë

Nuk aplikohet.

6.3 Afati i qëndrueshmërinë në raft

5 vite.

6.4 Masat e veçanta për ruajtje

Të ruhet në temperaturë deri në 30°C.

Ruajeni në paketim origjinal të mbrojtur nga drita dhe lagështia.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e kutisë

Valsacombi 80 mg/12,5 mg film tableta të mbështjellura

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

Valsacombi 160 mg/12,5 mg film tableta të mbështjellura

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

Valsacombi 160 mg/25 mg film tableta të mbështjellura

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

Të gjitha paketimet mund të mos tregtohen.

6.6 Masat e veçanta për hedhje

Nuk ka kërkesa të veçanta për hedhje.

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 884/22/12/2016, RMA 867/22/12/2016, RMA 868/22/12/2016

9. DATA E AUTORIZIMIT TË PARË/VAZHDIMI I AUTORIZIMIT

Data e lejes së parë: 9/12/2011

Data e ripërtitjes së fundit: 25/02/2022

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

10. DATA E REVIDIMIT TË TEKSTIT TË SPC

Shtator, 2024.