

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

PËRMBLEDHJA E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Valtricom® 5 mg/160 mg/12,5 mg film tableta të mbështjellura
Valtricom® 5 mg/160 mg/25 mg film tableta të mbështjellura
Valtricom® 10 mg/160 mg/12,5 mg film tableta të mbështjellura
Valtricom® 10 mg/160 mg/25 mg film tableta të mbështjellura

2. PËRBËRJA KUALITATIVE DHE KUANTITATIVE

5 mg/160 mg/12,5 mg:

1 film tabletë e mbështjellur përmban 5 mg amlodipin (në formë të amlodipin besilatit), 160 mg valsartan dhe 12,5 mg hidroklortiazid.

5 mg/160 mg/25 mg:

1 film tabletë e mbështjellur përmban 5 mg amlodipin (në formë të amlodipin besilatit), 160 mg valsartan dhe 25 mg hidroklortiazid.

10 mg/160 mg/12,5 mg:

1 film tabletë e mbështjellur përmban 10 mg amlodipin (në formë të amlodipin besilatit), 160 mg valsartan dhe 12,5 mg hidroklortiazid.

10 mg/160 mg/25 mg:

1 film tabletë e mbështjellur përmban 10 mg amlodipin (në formë të amlodipin besilatit), 160 mg valsartan dhe 25 mg hidroklortiazid.

Për listën e plotë të supstancave ndihmëse, shihni seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACEUTIKE

Film tableta të mbështjellura

5 mg/160 mg/12,5 mg:

Film tableta të mbështjellura të bardha ose gati të bardha, ovale, bikonvekse, me shenjë të gravuar K1 në njërën anë të tabletës, me dimensione afërsisht 13 x 8 mm.

5 mg/160 mg/25 mg:

Film tableta të mbështjellura me ngjyrë të verdhë të çelur, ovale, bikonvekse, me shenjën e gravuar K3 në njërën anë të tabletës, me dimensione afërsisht 13 x 8 mm.

10 mg/160 mg/12,5 mg:

Film tableta të mbështjellura me ngjyrë rozë, ovale, bikonvekse, me shenjë të gravuar K2 në njërën anë të tabletës, me dimensione afërsisht 13 x 8 mm.

10 mg/160 mg/25 mg:

Film tableta të mbështjellura të verdha në të kaftë, ovale, bikonvekse, me shenjën e gravuar K4 në njërën anë të tabletës, me dimensione afërsisht 13 x 8 mm.

4. KARAKTERISTIKAT KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Terapia e hipertensionit esencial si terapi zëvendësuese të personat e rritur tensioni i gjakut të së cilëve është i kontrolluar në mënyrë adekuate me kombinim të amlodipinës, valsartanit dhe hidroklortiazidit

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

(HCT), e aplikuar ose si tre barna nga një komponentë ose si dy barna (një nga dy dhe tjetri nga njëra komponentë).

4.2 Dozimi dhe mënyra e përdorimit

Dozimi

Doza e rekomanduar e Valtricomit është një tabletë në ditë, që më së miri është të merret në mëngjes. Para kalimit në terapi me barin Valtricom pacientët duhet të jenë të kontrolluar me doza stabile të monokomponentave të marra në të njëjtën kohë. Doza e barit Valtricom duhet të bazohet në doza të komponentave individuale të cilat përdoren të kombinuara, në kohën e kalimit në barin Valtricom.

Doza maksimale e rekomanduar e barit Valtricom është 10 mg/320 mg/25 mg.

Popullatat e posaçme

Dëmtimi i veshkave

Për shkak të komponentës së hidroklortiazidit, Valtricom është i kontrainsikuar te pacientët me anuri (shihni seksionin 4.3) dhe te pacientët me çrregullim të rëndë të funksionit të veshkave (shpejtësita e filtrimit glomerular (GFR) <30 ml/min/1,73 m²) (shihni seksionin 4.3, 4.4 dhe 5.2).

Nuk nevojitet përshtatshmëri e dozës fillestare te pacientët me çrregullim të lehtë deri të mesëm të funksionit të veshkave (shihni seksionin 4.4 dhe 5.2).

Dëmtimi i mëlçisë

Për shkak të komponentës së valsartanit, Valtricom është i kontrainsikuar te pacientët me çrregullim të rëndë të funksionit të mëlçisë (shihni seksionin 4.3). Te pacientët me çrregullim mesatar deri të mesëm të funksionit të mëlçisë, pa holestazë, doza maksimale e rekomanduar e valsartanit është 80 mg dhe për këtë arsye Valtricom nuk është i përshtatshëm për këtë grup të pacientëve (shihni seksionin 4.3, 4.4 dhe 5.2). Rekomandimet për dozimin e amlodipinës te pacientët me çrregullim të lehtë ose mesatar të funksionit të mëlçisë nuk janë vërtetuar. Me rastin e kalimit të pacientëve të moshuar hipertenziv në Valtricom (shihni seksionin 4.1) duhet të përdoret doza më e vogël e komponentës së amlodipinës.

Insuficienca e zemrës dhe sëmundja e arterieve koronare

Te pacientët me insuficiencë të zemrës dhe sëmundje të arterieve koronare ekzistojnë përvoja të kufizuara lidhur me aplikimin e barit Valtricom, posaçërisht gjatë marrjes së dozës maksimale. Rekomandohet kujdes te pacientët me insuficiencë të zemrës dhe sëmundje të arterieve koronare, posaçërisht gjatë marrjes së dozës maksimale të barit Valtricom prej 320 mg/10 mg/25 mg.

Personat e moshuar (65 vjet ose më të moshuar)

Rekomandohet kujdes te përcaktimi i tensionit të gjakut te pacientët e moshuar, posaçërisht gjatë dozës maksimale të barit Valtricom, 320 mg/10 mg/25 mg, duke pasur parasysh se të dhënat nga ky grup i pacientëve janë të kufizuara.

Me rastin e kalimit të të sëmurëve hipertenziv të moshuar në Valtricom (shihni seksionin 4.1), duhet të përdoret doza më e vogël e disponueshme e komponentës së amlodipinës.

Popullata pediatrike

Nuk ka ndonjë rëndësi te aplikimi i barit Valtricom në popullatën pediatrike (pacientët nën moshën 18 vjet) në indikacionin e hipertensionit esencial.

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

Mënyra e aplikimit

Aplikimi oral.

Valtricom mund të merret me ose pa ushqim.

Tabletat duhet të gëlltiten të tëra, me ujë, çdo herë në të njëjtën kohë, më së miri në mëngjes.

4.3 Kontraindikimet

- Ndjeshmëria ndaj supstancave aktive, derivateve tjera të sulfonamideve, derivatet e dihidropiridinit, ose çfarëdo supstancë tjetër nga supstancat ndihmëse të shënuara në seksionin 6.1.
- Trimestri i dytë dhe i tretë i shtatzënisë (shihni seksionin 4.4 dhe 4.6).
- Dëmtimi i mëlçisë, ciroza biliare dhe holestaza.
- Dëmtimi i rëndë i veshkave ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), anuria dhe te pacientët në dializë.
- Aplikimi i njëkohshëm i amlodipinës/valsartanit/HTC me barna të cilat përmbajnë aliskiren te pacientët me diabet melitus ose me dëmtim të veshkave ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (shihni seksionin 4.5 dhe 5.1).
- Hipokalemia refraktore, hiponatremia dhe hiperurikemia simptomatike.
- Hipotensioni i rëndë.
- Shoku (përfshirë shokun kardiogjen).
- Obstruksioni i rrugëve dalëse të ventrikulës së majtë (p.sh. kardiomiopatia hipertrofike obstruktive dhe stenoza e aortës me shkallë të lartë).
- Insuficienca jostabile hemodinamike pas infarktit akut të miokardit.

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

Siguria dhe efikasiteti i amlodipinës në krizën hipertenzive nuk janë vërtetuar.

Pacientët me sasi të zvogëluar të natriumit dhe/ose vëllim të zvogëluar cirkulator

Hipotensioni i shprehur, duke përfshirë hipotensionin ortostatik ka qenë e vënë re te 1,7% pacientë në terapi me dozën maksimale të barit amlodipin/valsartan/ HCT (10 mg/320 mg/25 mg) në krahasim me 1,8 % pacientë në terapi me valsartan/ hidroklortiazid (320 mg/25 mg), 0,4 % pacientë në terapi me amlodipin/valsartan (10 mg/320 mg) dhe 0,2 % pacientë në terapi me hidroklortiazid /amlodipin (25 mg/10 mg) në studim të kontrolluar te pacientët me hipertension të mesëm deri në të rëndë të pakomplikuar.

Te pacientët me sasi të zvogëluar të natriumit dhe/ose me vëllim të zvogëluar qarkullues, siç janë ata të cilët marrin doza të mëdha të diuretikëve, pas fillimit të terapise me barin amlodipin/valsartan/HCT, mund të paraqitet hipotensioni simptomatik. Amlodipin/valsartan/ HCT mund të përdoret vetëm pas heqjes së zvogëlimit aktual të sasisë së natriumit dhe/ose zvogëlimit të vëllimit qarkullues.

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

Nëse vjen deri te paraqitja e hipotensionit të theksuar gjatë aplikimit të barit amlodipin/valsartan/HCT, pacienti duhet të vendoset në pozitë të shtrirë, dhe sipas nevojës duhet ti jepet tretje fiziologjike me infuzion i.v.. Terapia mund të vazhdohet kur të stabilizohet tensioni i gjakut.

Ndryshimi i elektroliteve në serum

Amlodipin, valsartan, hidroklortiazid

Në studimin e kontrolluar me barin amlodipine/valsartan/HCT, efektet e kundërta të 320 mg valsartan dhe 25 mg hidroklortiazid në nivelin e kaliumit në serum afërsisht janë balancuar te shumë pacientë. Te pacientët tjerë, një nga dy efektet mund të jetë dominant. Periodikisht, përcaktimi i elektroliteve në serum duhet të bëhet në intervale të duhura kohore për shkak të zbulimit të disbalancit të mundshtëm të elektroliteve.

Përcaktimi periodik i elektroliteve dhe kaliumit në serum posaçërisht duhet të bëhet në intervale të duhura kohore për shkak të zbulimit të mundshëm të disbalansit të elektroliteve te pacientët me faktorë të tjerë të rrezikut siç është dëmtimi i veshkave, terapia me barna të tjera ose informacioni anamnestik për disbalansin e elektroliteve.

Valsartani

Nuk rekomandohet aplikimi i njëkohshëm i suplementeve të kaliumit, diuretikëve që kursejnë kalium, zëvendësimi për kripëra të cilat përmbajnë kalium ose barna të tjera që mund të ngritin nivelin e kaliumit (heparina, etj.). Nevojitet përcjellja e duhur e nivelit të kaliumit në serum.

Hidroklortiazidi

Terapia me barna amlodipin/valsartan/HCT mund të fillohet vetëm pas heqjes së hipokalemisë dhe çfarëdo hipomagnezemie që është prezente njëkohësisht. Diuretikët tiazid mund të përshpejtojnë paraqitjen e hipokalemisë së sapoparaqitur ose të përkeqësojë hipokaleminë ekzistuese. Diuretikët tiazid duhet të aplikohen me kujdes te pacientët me simptoma të cilat përfshijnë humbjen e rritur të kaliumit, p.sh. nefropatitë me humbje të kripës dhe çrregullimi pararenal (kardiogjen) i funksionit të veshkave. Nëse gjatë aplikimit të hidroklortiazidit zhvillohet hipokalemia, terapia me barin amlodipin/valsartan/HCT duhet të ndërpritet deri sa të arrihet mirëmbajtja stabile e nivelit të kaliumit.

Diuretikët tiazide mund të përshpejtojnë paraqitjen e hiponatremisë së sapoparaqitur dhe hipokloremisë alkaloze ose të përkeqësojnë hiponatreminë ekzistuese. Është vënë re hiponatremia e përcjellur me simptoma neurologjike (mundim, çorientim progresiv, apati). Terapia me hidroklortiazid mund të fillojë vetëm pas heqjes së hiponatremisë ekzistuese. Në rast se gjatë terapisë me barin amlodipin/valsartan/HCT zhvillohet hiponatremia e rëndë dhe e shpejtë, terapia duhet të ndërpritet deri në normalizimin e natriemisë.

Të gjithë pacientët të cilët marrin diuretikë tiazid duhet të përcillen periodikisht për shkak të disbalansit të elektroliteve, posaçërisht të kaliumit, natriumit dhe magnezit.

Dëmtimi i veshkave

Diuretikët tiazide mund të përshpejtojnë shkaktimin e azotemisë te pacientët me sëmundje kronike të veshkave. Kur bari amlodipin/valsartan/HCT përdoret te pacientët me çrregullim të funksionit të veshkave, rekomandohet përcjellja periodike e elektroliteve të serumit (duke përfshirë kaliumin), kreatinina dhe niveli i acidit urinik. Amlodipin/valsartan/HCT është i kontraindikuar te pacientët me dëmtim të rëndë të veshkave, anuri dhe te pacientët në dializë (shihni seksionin 4.3).

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

Nuk nevojitet rregullimi i dozës së amlodipinës/valsartanit/HCT te pacientët me çrregullim të lehtë deri në të mesëm të çrregullimit të veshkave ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

Stenoza e arteries renale

Amlodipin/valsartan/HCT duhet të aplikohet me kujdes në terapinë e hipertensionit te pacientët me stenoze të njëanshme ose të dyanshme të arteries së veshkave ose stenoze të arterieve të veshkave të ekzistimi i vetëm një veshke, duke pasur parasysh se te këta pacientë mund të paraqitet rritja e nivelit të ureas në gjak dhe kreatinina e serumit.

Transplantimi i veshkave

Deri në këtë moment nuk ka përvoja të mjaftueshme rreth sigurisë së përdorimit të barit amlodipin/valsartan/HCT te pacientët të cilët kanë bërë transplantim të veshkave.

Dëmtimi hepatic

Valsartani kryesisht eliminohet i pandryshueshëm nëpërmjet ithtëzës. Gjysmëkoha e eliminimit të amlodipinës dhe PIK e vlerave janë më të larta te pacientët me çrregullim të funksionit të mëlçisë; nuk janë vërtetuar rekomandimet për dozim.

Te pacientët me çrregullim të lehtë deri mesatar të funksionit të mëlçisë pa holestazë, doza maksimale e rekomanduar e valsartanit është 80 mg dhe për këtë arsye amlodipin/valsartan/HCT nuk është rekomanduar për këtë grup të pacientëve (shihni seksionin 4.2, 4.3 dhe 5.2).

Angioedema

Te pacientët në terapi me valsartan është vënë re angioedema, duke përfshirë enjtjen e laringut dhe glotisit, që sjell deri te obstrukcioni i enëve të frymëmarrjes dhe/ose gjuhës. Disa nga këta pacientë më herët kanë pasur angioedemë me barna të tjera, duke përfshirë inhibitorët e angiotenzin-enzimit të konvertueshëm (ACE). Te pacientët të cilët paraqitet angioedema, duhet menjëherë të ndërpritet marrja e barit amlodipin/valsartan/HCT dhe nuk duhet të merret përsëri.

Insuficienca e zemrës dhe sëmundja e arterieve koronare/gjendja pas infarktit të miokardit.

Si pasojë e inhibimit të sistemit renin-angiotenzin-aldosteron, ndryshimet në funksionin e veshkave mund të parashikohen te disa individë të caktuar. Te pacientët me insuficiencë të rëndë të veshkave varet nga sistemi renin-angiotenzin-aldosteron, terapia me ACE inhibitorë dhe antagonistët e receptorëve të angiotenzinës mund të shkaktojë oliguri dhe/ose azotermi progresive dhe (rrallë) insuficiencë akute të veshkave dhe/ose vdekje. Rezultate të ngjashme janë paraqitur edhe në terapi me valsartan. Në evidencën e pacientëve me insuficiencë të zemrës ose në gjendjen pas infarktit të miokardit gjithmonë duhet të bëhet vlerësimi i funksionit të veshkave.

Në studimin afatgjatë të kontrolluar placebo (PRAISE-2) të amlodipinës te pacientët me insuficiencë të zemrës me etiologji jo-ishemike, të shkallës III dhe IV sipas NYHA (New York Heart Association Classification), amlodipina ka qenë e lidhur me paraqitjen e shpeshtë të edemës së mushkërive, përkundër dallimit të parëndësishëm në incidencën e përkeqësimit të insuficiencës së zemrës në krahasim me placebo.

Bllokatorët e kanaleve të kalciomit, duke përfshirë amlodipinën duhet të merren me kujdes te pacientët me insuficiencë kongjестive të zemrës, duke pasur parasysh se mund të rritin rrezikun nga ndodhitë kardiovaskulare dhe mortaliteti.

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

Rekomandohet kujdes te pacientët me insuficiencë të zemrës dhe me sëmundje të arterieve koronare, posaçërisht te marrja maksimale e dozës së barit amlodipin/valsartan/HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, duke pasur parasysh se të dhënat për këtë popullatë janë të kufizuara.

Stenoza e valvulës së aortës dhe valvulës mitrale

Sikur edhe me vazodilatorët tjerë, duhet të bëhet kujdes i veçantë me pacientët me stenoze mitrale ose stenoze të rëndësishme të aortës që nuk është e shkallës së lartë.

Shtatzënia

Aplikimi i antagonistëve të angiotenzinës II të receptorëve (AIIRA) nuk duhet të fillohet gjatë shtatzënisë. Përveç nëse konsiderohet se vazhdimi i terapisë AIIRA është i domosdoshëm, pacientet të cilat planifikojnë shtatzëni duhet të kalojnë në terapi antihipertenzive alternative e cila ka profil të vërtetuar të sigurisë për aplikim gjatë shtatzënisë. Kur të vërtetohet shtatzënia, trajtimi me AIIRA duhet të ndërpritet menjëherë dhe nëse është e përshtatshme, duhet të fillohet me terapi alternative (shihni seksionin 4.3 dhe 4.6).

Hiperaldosteronizmi primar

Te pacientët me hiperaldosteronizëm primar nuk duhet të aplikohen antagonistët e angiotenzinës II valsartani sepse sistemi i tyre renin-angiotenzin nuk është aktiv. Prandaj nuk rekomandohet përdorimi i barit amlodipin/valsartan/HCT te kjo popullatë.

Lupusi sistemik eritematoz

Është shënuar se diuretikët tiazid, duke përfshirë hidroklortiazidin përkeqësojnë ose aktivizojnë lupusin sistemik eritematoz.

Çrregullimet tjera metabolike

Diuretikët tiazide, duke përfshirë hidroklortiazidin, mund të ndryshojnë tolerancën ndaj glukozës dhe të rritin nivelet e serumit të kolesterolit, triglicerideve dhe acidit urinik. Te pacientët me diabet mund të nevojitet të bëhet përshtatshmëria e dozës së insulinës ose barnave orale hipoglikemike.

Për shkak të komponentës së hidroklortiazidit, amlodipin/valsartan/HCT është i kontrainskuar te hiperurikemia simptomatike. Hidroklortiazidi mund të rritë nivelin e acidit urinar në serum për shkak të klirensit të zvogëluar të acidit urinar dhe mund të shkaktojë ose të përkeqësojë hiperurikeminë si dhe të përshpejtojë krijimin e ghitit te pacientët e ndjeshëm.

Tiazidet zvogëlojnë sekretimin e kalciumit me urinë, si dhe mund të shkaktojnë rritje të kohëpaskohshme dhe të lehta të kalciumit në serum edhe pse nuk janë prezente çrregullimet e njohura të metabolizmit të kalciumit. Amlodipin/valsartan/HCT është i kontrainskuar te pacientët me hiperkalcemi dhe mund të përdoret vetëm pas heqjes së çfarëdo hiperkalcemie ekzistuese. Terapia me barin Amlodipine/ valsartan/HCT duhet të ndërpritet nëse zhvillohet hiperkalcemia gjatë trajtimit. Niveli i kalciumit në serum duhet të përcillet periodikisht gjatë terapisë me tiazide. Hiperkalcemia e rëndësishme mund të jetë dëshmi e hiperparatireoidizmit të fshehur. Aplikimi i tiazideve duhet të ndërpritet para testimit të funksionit paratireoidar.

Fotosenzitiviteti

Janë vënë re raste të reagimeve të fotosenzitiviteti me diuretikët tiazidë (shihni seksionin 4.8). Nëse gjatë terapisë me barin amlodipine/valsartan/HCT paraqiten reagime të fotosenzitiviteti, rekomandohet

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

ndërprerja e terapisë. Nëse aplikimi i sërishëm i diuretikëve konsiderohet i domosdoshëm, rekomandohet mbrojtja e lëkurës së ekspozuar ndaj diellit ose rrezatimi me rreze UV.

Glaukoma akute e këndit të mbyllur

Aplikimi i hidroklortiazideve, sulfonamideve ka qenë i ndërlidhur me reagimin idiosinkrazik që shkakton miopi kalimtare dhe glaukom akute të këndit të mbyllur. Simptomat përfshijnë zvogëlimin e posashkaktuar akut të ashpërsisë së shikimit ose dhimbje në sy dhe zakonisht shkaktohen disa orë deri në një javë pas aplikimit të barit. Glaukoma akute e patrajtuar e këndit të mbyllur mund të shkaktojë humbje të përhershme të shikimit.

Parimisht duhet të ndërpritet marrja e hidroklortiazidit, sa më parë që është e mundur. Nëse tensioni intraokular mbetet i pakontrolluar duhet të shqyrtohet trajtimi i shpejtë mjekësor ose kirurgjik. Faktorë të rrezikut për paraqitjen e glaukomës akute të këndit të mbyllur mund të jenë të dhënat anamnestike për alergjinë ndaj sulfonamideve ose penicilina.

Vërejtjet e përgjithshme

Nevojitet kujdes te pacientët të cilët kanë qenë të ndjeshëm ndaj antagonistëve tjerë të receptorëve të angiotenzinës II. Reagimet e ndjeshmërisë ndaj hidroklortiazidit janë më të mundshme te pacientët me alergji dhe astmë.

Personat e moshuar (65 vjet dhe më të moshuar)

Rekomandohet kujdes dhe përcjellje më e shpeshtë e tensionit të gjakut te pacientët e moshuar, posaçërisht tek doza maksimale e barit amlodipin/valsartan/HCT, 10 mg/320 mg/25 mg, duke pasur parasysh se të dhënat nga ky grup i pacientëve janë të kufizuara.

Blokada e dyfishtë e sistemit renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Ekzistojnë të dhëna se aplikimi i njëkohshëm i inhibitorëve ACE, ARB ose aliskiren rrit rrezikun nga hipotensioni, hiperkalemia dhe funksioni i zvogëluar i veshkave (duke përfshirë insuficiencën akute të veshkave). Për këtë arsye nuk rekomandohet bllokada e dyfishtë e RAAS me përdorimin e kombinuar të inhibitorëve ACE, ARB-së ose aliskirenit (shihni seksionin 4.5 dhe 5.1).

Nëse terapia me bllokadë të dyfishtë konsiderohet absolutisht e nevojshme, kjo duhet të ndodhë vetëm nën mbikëqyrje të profesionistit dhe duhet të bëhen kontrole të shpeshta të funksionit të veshkave, elektroliteve dhe tensionit të gjakut. ACE inhibitorët dhe ARB nuk guxojnë të përdoren njëkohësisht te pacientët me nefropati diabetike.

Kanceri jo-melanom i lëkurës

Në dy studime epidemiologjike në bazë të studimit epidemiologjik danez është vënë re rritja e rrezikut nga karcinoma jomelanome e lëkurës (NMSC) [karcinoma e qelizave bazale (BCC) dhe karcinoma e qelizave të pllakëzuara (SCC)] me rritjen e dozës kumulative të hidroklortiazidit (HCTZ). Aktivitetet e fotosenzitivitetit të HCTZ-së mund të veprojnë si mekanizëm i mundshëm për NMSC.

Pacientët të cilët marrin HCTZ duhet të njoftohen për rrezikun nga NMSC dhe të këshillohen që të kontrollojnë rregullisht lëkurën për çfarëdo leziona të reja dhe me kohë të informojnë për të gjitha lezionet e dyshimta të lëkurës. Masat e mundshme preventive si ekspozimi i kufizuar ndaj rrezeve të diellit dhe rrezeve UV, dhe në rast të ekspozimit, pacientët duhet të këshillohen që të mbajnë mbrojtje të përshtatshme për të zvogëluar në minimum rrezikun nga kanceri i lëkurës. Lezionet e dyshimta të lëkurës duhet të kontrollohen menjëherë duke përfshirë potencialisht hulumtimet histologjike të

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

biopsisë. Përdorimi i HCTZ-së gjithashtu duhet të shqyrtohet te pacientët të cilët paraprakisht kanë pasur NMSC (shihni gjithashtu seksionin 4.8).

Toksiciteti respirator akut

Pas marrjes së hidroklortiazidit, janë raportuar raste shumë të rralla të rënda të toksicitetit respirator akut, duke përfshirë sindromën e shqetësimit respirator akut (ang. ARDS). Edema pulmonare zakonisht zhvillohet brenda disa minutave deri në disa orë pas marrjes së hidroklortiazidit. Në fillim, simptomat përfshijnë dispneë, ethet, përkeqësimin pulmonar dhe hipotensionin. Nëse dyshohet në diagnozën ARDS, amlodipin/valsartan/hidroklortiazid duhet të ndërpritet dhe të jepet trajtimi i duhur. Hidroklortiazidi nuk duhet t'u jepet pacientëve që kanë përjetuar ARDS më parë pas marrjes së hidroklortiazidit.

Natriumi

Ky bar përmban më pak se 1 mmol natrium (23 mg) për film tabletë të mbështjellur, që mund të thuhet se në esencë janë “pa natrium”.

4.5 Ndërveprimet me barnat të tjera dhe llojet e tjera të ndërveprimit

Nuk janë bërë studime formale të ndërveprimit të barit amlodipin/valsartan/HCT me barna të tjera. Prandaj, në këtë seksion janë dhënë informacione rreth ndërveprimeve me barna tjera të cilat janë të njohura për supstanca të caktuara aktive.

Por, është shumë me rëndësi që të merret parasysh se bari amlodipin/valsartan/HCT mund të rritë efektin hipotenziv të barnave të tjera antihipertenzive.

Nuk rekomandohet përdorimi i njëkohshëm

Amlodipin/valsartan/HCT komponentat individuale	Ndërveprimet e njohura me barnat në vijim	Efektet e ndërveprimit me barnat të tjera
Valsartan dhe HCT	Litiumi	Rritja reverzibile e koncentrimin të kaliumit në serum dhe toksiciteti kanë qenë të paraqitura gjatë përdorimit të njëkohshëm të litiumit me ACE inhibitorë, antagonistët e receptorëve të angiotenzinës II, duke përfshirë valsartanin ose tiazidet. Duke pasur parasysh se klirensi i litiumit është i ulur për shkak të tiazidit, rreziku nga toksiciteti i litiumit mund të konsiderohet i rritur me aplikimin e mëtejshëm të barit amlodipin/ valsartan /HCT. Prandaj rekomandohet përcjellja e kujdesshme e nivelit të litiumit në serum gjatë përdorimit të njëkohshëm.
Valsartani	Diuretikët të cilët kursejnë kaliumin, suplementet e kaliumit, zëvendësimet për kripë të cilat përmbajnë kalium ose barna tjera të cilat	Nëse konsiderohet se bari i cili ndikon në nivelet e kaliumit në serum është i domosdoshëm në kombinim me valsartanin, këshillohet përcjellja më e shpeshtë e nivelit të kaliumit në plazmë.

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

	mund të rritin nivelin e kaliumit.	
Amlodipini	Grejpfruti ose lëngu i grejpfrutit	Nuk rekomandohet aplikimi i amlodipinës me grejpfrut ose me lëng të grejpfrutit, duke pasur parasysh se biodisponueshmëria mund të jetë e rritur te disa pacientë, që sjell deri te rritja e efektit të uljes së tensionit të gjakut.

Nevojitet kujdes gjatë përdorimit të njëkohshëm

Amlodipin/valsartan/HCT komponentat individuale	Ndërveprimet e njohura me barnat në vazhdim	Efektet e ndërveprimeve me barnat të tjera
Amlodipin	Inhibitorët CYP3A4 (p.sh. ketokonazol, itraconazol, ritonavir)	Përdorimi i njëkohshëm i amlodipinës me inhibitorë të fortë ose mesatar CYP3A4 (inhibitorët e protezaës, antimikotikët azole, makrolidet siç janë eritromicina ose klaritromicina, verapamili ose diltiazemi) mund të shkaktojnë rritje të dukshme të eksponimit ndaj amlodipinës. Rëndësia klinike e këtyre variacioneve farmakokinetike mund të jetë më i shprehur te të moshuarit. Prandaj mund të jetë e rëndësishme edhe rregullimi i dozës.
	Induktorët CYP3A4 (barnat antikonvulzive [p.sh. karbamazepina, fenobarbital, fenitoina, fosfenitoina, primidoni], rifampicini, Hypericum perforatum (kantaron))	Pas aplikimit të njëkohshëm të induktorëve të njohur CYP3A4, koncentrimi i amlodipinës në plazmë mund të dallojë. Prandaj duhet të kontrollohet tensioni i gjakut dhe të shqyrtohet rregullimi i dozës gjatë dhe pas trajtimit të njëkohshëm, posaçërisht me induktorë të fortë CYP3A4 (p.sh. rifampicin, hypericum perforatum).
	Simvastatina	Aplikimi i njëkohshëm i dozave të shumëfishta prej 10 mg amlodipin me 80 mg simvastatin ka rezultuar në rritje të eksponimit ndaj simvastatinit për 77% në krahasim me simvastatinin individual. Rekomandohet kufizimi i dozës së simvastatinit në 20 mg në ditë te pacientët të cilët përdorin amlodipin.
	Dantrolen (infuzioni)	Te kafshët janë shënuar fibrilacioni letal ventrikular dhe kolapsi kardiovaskular me hiperkalemi pas aplikimit të verapamilit dhe dantrolenit intravenoz. Për shkak të rrezikut nga hiperkalemia, rekomandohet aplikimi i njëkohshëm i bllokatorëve të kanaleve të kalciumit, si amlodipina, shmanget te pacientët e ndjeshëm ndaj hipertermisë malinje dhe te trajtimi i hipertermisë malinje.

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

Valsartani dhe HCT	Barnat josteroide antiinflamatore (NSAIDet), duke përfshirë inhibitorët selektiv të ciklooksigenazës -2 (inhibitorët COX-2), acidin acetilsalicilik (>3 g/në ditë), dhe NSAID-et joselektive.	NSAIDet mund të zbutin efektin antihipertenziv dhe antagonistëve të angiotenzinës II dhe hidroklortiazidit nëse merren njëkohësisht. Për më tepër, aplikimi i njëkohshëm i amlodipinës/valsartanit dhe NSAIDeve mund të shkaktojë përkeqësimin e insuficiencës së veshkave dhe rritjen e kaliumit në serum. Prandaj, rekomandohet përcjellja e funksionit të veshkave në fillim të terapisë si dhe hidratimi adekuat i pacientëve.
Valsartani	Inhibitorët e transporterëve të marrjes (rifampicina, ciklosporina) ose transporterit të efluksit (ritonavir)	Rezultatet e studimit in vitro me indin e mëlçisë së njeriut tregojnë se valsartani është substrat i transportuesit të mëlçisë së marrjes së OATP1B1 dhe transportuesit të efluksit të mëlçisë MRP2. Aplikimi i njëkohshëm i inhibitorëve të transportuesit të marrjes (rifampicin, ciklosporin) ose transportuesit të efluksit (ritonavir) mund të rritë eksponimin sistematik ndaj valsartanit.
HCT	Alkoolil, barbituratet ose narkotikët	Aplikimi i njëkohshëm i diuretikëve tiazide me barna të cilat gjithashtu kanë efekt në uljen e tensionit të gjakut (p.sh. duke zvogëluar aktivitetin e sistemit simpatik nervor qendror ose me vazodilatim direkt) mund të potencojë hipotensionin ortostatik.
	Amantadina	Tiazidet, duke përfshirë edhe hidroklortiazidin mund të rritin rrezikun nga efektet e padëshirueshme të shkaktuara me amantidinë.
	Antiholinergjikët dhe barnat tjera të cilat ndikojnë në motilitetin gastrointestinal.	Biodisponueshmëria e diuretikëve tiazide mund të rritet me barna antiholinergjike (p.sh. atropina, biperideni), sigurisht për shkak të zvogëlimit të motilitetit gastrointestinal dhe shpejtësisë së zbrazjes së lukthit. Përkundër kësaj, pritet që barnat prokinetike siç është cisapridi mund të zvogëlojnë biodisponueshmërinë e diuretikëve tiazide.
	Antidiabetikët (p.sh. insulina dhe barnat antidiabetike orale)	Tiazidet mund të ndikojnë në tolerancën e glukozës. Mund të nevojitet përshtatshmëria e dozës së antidiabetikëve.
	Metformina	Metformina duhet të aplikohet me kujdes për shkak të rrezikut nga acidoza laktate të shkaktuar me insuficiencën e mundshme funksionale të veshkave të ndërlydhur me hidroklortiazid.
	Beta blokatorët dhe diazoksidi	Aplikimi i njëkohshëm i diuretikëve tiazide, duke përfshirë hidroklortiazidin, me beta-blokatorët mund të rritë rrezikun nga hiperglikemia. Diuretikët tiazide, duke përfshirë hidroklortiazidin mund të forcojnë efektin hiperglikemik të tiazidit.
	Ciklosporina	Terapia e njëkohshme me ciklosporinë mund të rritë rrezikun nga hiperurikemia dhe komplikimet e llojit të gihtit.

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

	Barnat citotoksike	Tiazidet, duke përfshirë edhe hidroklortiazidin, mund të zvogëlojë sekretimin renal të barnave citotoksike (p.sh. ciklofosamid, metotreksat) dhe rrisin efektet e tyre myelosupresive.
	Glikozidet e digjitalisit	Hipokalemia ose hipomagnezemia e indukuar me tiazid mund të paraqiten si efekte të padëshirueshme që stimulojnë aritminë e zemrës të shkaktuar me digjitalis.
	Agjentët e kontrastit të jodit	Në rast të dehidratimit të shkaktuar me diuretikë ekziston rreziku i shtuar nga insuficienca akute e veshkave, posaçërisht të aplikimi i dozave të mëdha të jodit. Pacientët duhet të rehidrohen para aplikimit.
	Rrëshira jonkëmbyese	Absorbimi i diuretikëve tiazide, duke përfshirë edhe hidroklortiazidin është zvogëluar në prezencë të holestiraminës ose holestipolit. Kjo mund të shkaktojë zvogëlimin e efektit terapeutik të diuretikëve tiazide. Por, ndryshimi i dozimit të hidroklortiazidit dhe rrëshirës ashtu që hidroklortiazidi merret më së paku 4 orë para ose 4-6 orë pas rrëshirës potencialisht do të zvogëlojë ndërveprimin.
	Barnat të cilat ndikojnë në nivelin e kaliumit në serum.	Efkti hipokalemik i hidroklortiazidit mund të rritet njëkohësisht me aplikimin me diuretikë të cilët nuk kursejnë kaliumin, kortikosteroide, laksativë, ACTH, amfotericinë, karbenoksolon, penicilinë G, derivatet e acidit salicilik dhe antiaritmikët. Nëse këto barna përshkruhen në kombinim me amlodipin/valsartan/hidroklortiazid, rekomandohet përcjellja e nivelit të kaliumit në plazmë.
	Barnat të cilat ndikojnë në nivelin e natriumit në serum	Efkti hiponatremik i diuretikëve mund të rritet me aplikimin e njëkohshëm të barnave siç janë antidepressivët, antipsikotikët, antiepileptikët, etj. Këshillohet kujdes me rastin e aplikimit afatgjatë të këtyre barnave.
	Barnat të cilat mund të shkaktojnë torsade de pointes	Për shkak të rrezikut nga hipokalemia, hidroklortiazidi duhet të përdoret me kujdes me barnat të cilat mund të shkaktojnë torsade de pointes, posaçërisht antiaritmikët e klasit Ia dhe klasit III dhe disa antipsikotikë.
	Barna të cilat përdoren për terapinë e gihtit (probenecid, sulfinpirazon dhe alopurinol)	Mund të jetë e nevojshme që të bëhet përshtatshmëria e dozës së urikozurikut duke pasur parasysh se hidroklortiazidi mund të rritë nivelin e acidit urinik në serum. Mund të nevojitet rritja e dozës së probenecidit ose sulfinpirazonit. Aplikimi i njëkohshëm me diuretikë të tiazideve, duke përfshirë edhe hidroklortiazidin, mund të rritet frekuenca e reagimit të ndjeshmërisë ndaj alopurinolit.

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

	Metildopa	Ekzistojnë raporte të izoluara rreth anemisë hemolitike, të shkaktuar te aplikimi i njëkohshëm i hidroklortiazidit dhe metildopës.
	Relaksantët e jodepolarizuar të muskujve (p.sh. tubokurarin)	Tiazidet, duke përfshirë edhe hidroklortiazidin, rritin efektin e relaksantëve të muskujve siç janë derivatet e kuraresë.
	Barnat tjera antihipertenzive	Tiazidet potencojnë aktivitetin antihipertenziv të barnave të tjera antihipertenzive (p.sh. gvanetidin, metildopa, beta-blokatorët, vazodilatatorët, bllokatorët e kanaleve të kalciumit, ACE inhibitorët, ARBtë dhe inhibitorët direkt të reninës [DRIs]).
	Aminet presore (p.sh. noradrenalina, adrenalina)	Hidroklortiazidi mund të zvogëlojë përgjigjen e amineve presore siç është noradrenalina. Rëndësia klinike e këtij efekti nuk është i sigurtë dhe nuk është i mjaftueshëm për të parandaluar përdorimi i tyre.
	Vitamina D dhe kripërat e kalciumit	Përdorimi i diuretikëve të tiazideve, duke përfshirë hidroklortiazidin, me vitaminë D ose kripërat e kalciumit mund të potencojnë rritjen e kalciumit në serum. Aplikimi i njëkohshëm i diuretikëve tiazide me kripëra të kalciumit mund të shkaktojë hiperkalcemi (p.sh. hiperparatireoidizmi, malinjiteti ose gjendjet me ndërhyrjen e vitaminës-D) me rritjen e reapsorbimit tubular të kalciumit.

Bllokada e dyfishtë e sistemit renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) me bllokatorët e receptorëve të angiotenzinës (ARB), inhibitorët e enzimeve të konvertueshme të angiotenzinës (ACE) ose aliskiren

Të dhënat e hulumtimeve klinike kanë treguar se bllokada e dyfishtë e RAAS me përdorimin e kombinuar të ACE inhibitorëve, ARB-së ose aliskirenit është e ndërlidhur me frekuencë më të madhe të efekteve të padëshiruara siç është hipotensioni, hiperkalemia dhe funksioni i zvogëluar i veshkave (duke përfshirë insuficiencën akute të veshkave) në krahasim me përdorimin e barit të njëhershëm RAAS (shihni seksionet 4.3, 4.4 dhe 5.1).

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe laktacioni

Shtatzënia

Amlodipina

Nuk është vërtetuar siguria e përdorimit të amlodipinës në shtatzëni te njerëzit. Në studimet me kafshë, është shënuar toksiciteti riprodiktiv gjatë marrjes së dozave të larta (shihni seksionin 5.3). Përdorimi në shtatzëni rekomandohet vetëm kur nuk ka alternativa më të sigurt për aplikim dhe kur sëmundja bart rrezik më të madh për nënën dhe fetusin.

Valsartani

Nuk rekomandohet përdorimi i antagonistëve të angiotenzinës II të receptorëve (AIIRs) gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë (shihni seksionin 4.4). Përdorimi i AIIRAs është i kontrainsikuar gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë të shtatzënisë (shihni seksionin 4.3 dhe 4.4).

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

Nuk është dhënë dëshmi bindëse epidemiologjike e rrezikut të teratogjenitetit pas ekspozimit ndaj ACE inhibitorëve gjatë tremujorit të parë; megjithatë, rritja e vogël e rrezikut nuk mund të përjashtohet. Përderisa nuk ka të dhëna epidemiologjike të kontrolluara rreth rrezikut me antagonistë të receptorëve të angiotenzinës II (AIIRA), rreziku i ngjashëm mund të ekzistojë edhe për këtë klasë të barnave. Përveç nëse konsiderohet se vazhdimi i terapisë me AIIRA është i domosdoshëm, pacientet të cilat planifikojnë shtatzëninë duhet të kalojnë në terapi antihipertenzive alternative e cila ka profil të vërtetuar të sigurisë për përdorim në shtatzëni. Kur të vërtetohet shtatzënia, trajtimi me AIIR-a duhet të ndërpritet menjëherë, edhe nëse është e përshtatshme, të fillohet me terapi alternative.

Është e njohur se marrja e terapisë AIIRA gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë të shtatzënisë te njerëzit shkakton fetotoksicitet (funksion të zvogëluar të veshkave, oligohidramnion, retardim, kockëzimi i kafkës) dhe toksicitet neonatal (insuficiencë të veshkave, hipotension, hiperkalemi) (shihni seksionin 5.3).

Nëse deri te ekspozimi me AIIRA ka ardhur nga tremujori i dytë dhe në vazhdim, këshillohet të bëhet kontroll me ultrazë i funksionit të veshkave dhe kafkës.

Foshnjat, nënat e të cilëve kanë marrë AIIRA duhet të përcillen me kujdes për shkak të hipotensionit (shihni seksionin 4.3 i 4.4).

Hidroklortiazidi

Ekzistojnë të dhëna të kufizuara për përdorimin e hidroklortiazidit gjatë shtatzënisë, posaçërisht gjatë tremujorit të parë. Studimet në kafshë nuk janë të mjaftueshme.

Hidroklortiazidi kalon në placentë. Në bazë të mekanizmit farmakologjik të veprimit të hidroklortiazidit, aplikimi i tij gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë mund të dëmtojë perfuzionin fetoplacental dhe mund të shkaktojë efekte fetale dhe neonatale siç është verdhëza, çrregullimi i barazpeshës së elektroliteve dhe trombocitopenia.

Amlodipina /valsartani/ hidroklortiazidi

Nuk ka përvoja rreth aplikimit të barit amlodipin/valsartan/HCT te shtatzënat. Sipas të dhënave ekzistuese rreth komponentave, përdorimi i barit amlodipin/valsartan/HCT nuk rekomandohet gjatë tremujorit të parë dhe i kontrainsikuar gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë të shtatzënisë (shihni seksionin 4.3 dhe 4.4).

Të ushqyerit me gji

Amlodipina sekretohet në qumështin e nënës. Pjesëmarrja e dozës së nënës të cilën e ka marrë bebja është vlerësuar me diametër interkvartil prej 3-7%, me më së shumti 15%. Veprimi i amlodipinës të të porsalindurit nuk është i njohur. Nuk ka të dhëna rreth përdorimit të valsartanit gjatë të ushqyerit me gji. Hidroklortiazidi sekretohet në qumështin e nënës në sasi të vogla. Tiazidet në doza të mëdha të cilat shkaktojnë diurezë intenzive mund të inhibojnë riprodhimin e qumështit. Përdorimi i amlodipin/valsartan/HCT-së gjatë të ushqyerit me gji nuk rekomandohet. Nëse amlodipin/valsartan/HCT përdoret gjatë të ushqyerit me gji, dozat duhet të jenë sa më të ulëta. Trajtimet alternative me profil të sigurisë të vërtetuar më mirë janë të rekomandueshme, posaçërisht gjatë trajtimit të të porsalindurve ose të fëmijëve të lindura para kohe.

Fertiliteti

Nuk ka studime klinike rreth fertilitetit me barin amlodipin/valsartan/HCT.

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

Valsartani

Valsartani nuk ka efekte të padëshirueshme në mundësinë e reprodukimit të minjve meshkuj dhe femra gjatë marrjes së dozave orale deri në 200 mg/kg/ditë. Kjo dozë është 6 herë më e madhe nga doza maksimale e rekomanduar orale, e llogaritur sipas mg/m² (në bazë të dozës orale të supozuar prej 320 mg/ditë te pacientët me peshë trupore prej 60 kg).

Amlodipina

Janë raportuar ndryshime biokimike reverzibile në kokën e spermatozoideve te disa pacientë të cilët kanë marrë bllokatorë të kanaleve të kalciumit. Janë të pamjaftueshme të dhënat klinike rreth efektit potencial të amlodipinës ndaj fertilitetit. Në një studim ndaj minjve, janë vënë re efekte të padëshirueshme ndaj fertilitetit të meshkujve (shihni seksionin 5.3).

4.7 Efektet në aftësinë për të drejtuar automjetet dhe përdorimin e makinave

Pacientët të cilët marrin barin amlodipin/valsartan/HCT dhe drejtojnë automjete motorike ose përdorin makina, duhet të kenë parasysh se kohë pas kohe mund të paraqiten marramendja dhe ndjenja e lodhjes.

Amlodipina mund të ketë ndikim të lehtë deri mesatar në aftësinë e drejtimit të automjeteve dhe përdorimit të makinave. Te pacientët të cilët aplikojnë amlodipin/valsartan/HCT kurse janë të sëmure nga marramendja, kokëdhimbja, lodhja ose mundimi, aftësia e reagimit mund të jetë e zvogëluar.

4.8 Efektet e padëshirueshme

- 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 ($< 1/10,000$)
- Nuk është e njohur (nuk mund të vlerësohet në bazë të të dhënave të disponueshme)

Profili i sigurisë së barit amlodipin/valsartan/HCT është bazuar në studimet klinike me barin amlodipin/valsartan/HCT dhe profilin e njohur të sigurisë të komponentave individuale të amlodipinës, valsartanit dhe hidroklortiazidit.

Përmbledhja e profilit të sigurisë

Siguria e përdorimit të barit amlodipin/valsartan/HCT është studiuar gjatë marrjes së dozës maksimale prej 10 mg/320 mg/25 mg në një studim të kontrolluar në afat të shkurtër (8 javë) me 2271 pacientë, prej të cilëve 582 pacientë kanë marrë valsartan në kombinim me amlodipin dhe hidroklortiazid.

Efektet e padëshirueshme kryesisht kanë qenë të buta dhe kalimtare sipas natyrës dhe vetëm në raste të rralla është dashur të ndërpritet terapia. Në këtë studim klinik të kontrolluar në mënyrë aktive, arsyeja më e shpeshtë për ndërprerjen e terapisë me barin amlodipin/valsartan/HCT kanë qenë marramendja dhe hipotensioni (0,7%).

Në studimin e kontrolluar klinik tetëjavor nuk janë vënë re efekte të padëshirueshme të rëndësishme të reja ose efekte të padëshirueshme të papritura me terapinë e trefishtë në krahasim me efektet e njohura te komponentave në monoterapi ose në terapi të dyfishtë.

Në një studim të kontrolluar klinik tetëjavor, janë vënë re se ndryshimet e parametrave laboratorike te barit amlodipin/valsartan/HCT janë minore dhe konzistente në krahasim me mekanizmin

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

farmakologjik dhe veprimin e barnave monoterapeutike. Prezenca e valsartanit në kombinim të trefishtë zvogëlon efektin hipokalemik të hidroklortiazidit.

Paraqitja tabelare e efekteve të padëshirueshme

Efektet e padëshirueshme në vazhdim, janë klasifikuar sipas frekuencës në përputhje me MedDRA sistemin e klasifikimit të organeve dhe frekuencës, kanë të bëjnë me barin amlodipin/valsartan/HCT dhe amlodipin, valsartan dhe HCT individualisht.

MeDRA sistemi i klasifikimit të organeve	Efektet e padëshirueshme	Frekuenca			
		Amlodipin/valsartan/HCT	Amlodipina	Valsartani	HCT
Neoplazma benjinje, malinje dhe e paspecifikuar (duke përfshirë cistat dhe polipet)	Kanceri jomelanom i lëkurës (Karcinoma e qelizave bazale dhe karcinoma e qelizave skvamoze)	—	—	—	Nuk është e njohur
Çrregullimet e gjakut dhe sistemit limfatik	Agranulocitoza, depresioni i palcës kurrizore	—	—	—	Shumë rrallë
	Zvogëlimi i hemoglobinës dhe hematokritit	—	—	Nuk është e njohur	—
	Anemia hemolitike	—	—	—	Shumë rrallë
	Leukopenia	—	Shumë rrallë	—	Shumë rrallë
	Neutropenia	—	—	Nuk është e njohur	—
	Trombocitopenia, ndonjëherë me purpurë	—	Shumë rrallë	Nuk është e njohur	Rrallë
	Anemia aplastike	—	—	—	Nuk është e njohur
Çrregullimet imunologjike	Ndjeshmëria	—	Shumë rrallë	Nuk është e njohur	Shumë rrallë
Çrregullimet e metabolizmit dhe ushqimit	Anoreksia	Periodikisht	—	—	—
	Hiperkalcemia	Periodikisht	—	—	Rrallë
	Hiperglikemia	—	Shumë rrallë	—	Rrallë
	Hiperlipidemia	Periodikisht	—	—	—
	Hiperurikemia	Periodikisht	—	—	Shpesh
	Alkaloza hipokloremike	—	—	—	Shumë rrallë
	Hipokalemia	Shpesh	—	—	Shumë rrallë
	Hipomagnezemia	—	—	—	Shpesh
	Hiponatremia	Periodikisht	—	—	Shpesh
	Përkeqësimi i gjendjes diabetike metabolike	—	—	—	Rrallë
	Depresioni	—	Periodikisht	—	Rrallë

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

Çrregullimet psikiatrike	Insomnia/çrregullimi i gjumit	Periodikisht	Periodikisht	–	Rrallë
	Ndryshimet e disponimit	–	Periodikisht	–	
	Konfuzioni	–	Rrallë	–	–
Çrregullimet e sistemit nervor	Koordinimi abnormal	Periodikisht	–	–	–
	Marramendja	Shpesh	Shpesh	–	Rrallë
	Marramendja posturale, marramendje gjatë mundimit	Periodikisht	–	–	–
	Disgesia	Periodikisht	Periodikisht	–	–
	Sindroma ekstrapiramidale	–	Nuk është e njohur	–	–
	Kokëdhembja	Shpesh	Shpesh	–	Rrallë
	Hipertonja	–	Shumë rrallë	–	–
	Letargjia	Periodikisht	–	–	–
	Parestezia	Periodikisht	Periodikisht	–	Rrallë
	Neuropatia periferike, neuropatia	Periodikisht	Shumë rrallë	–	–
	Somnolenca	Periodikisht	Shpesh	–	–
	Sinkopa	Periodikisht	Periodikisht	–	–
	Tremor	–	Periodikisht	–	–
	Hipoestezia	–	Periodikisht	–	–
Çrregullimet e syrit	Glaukoma akute e këndit të mbyllur	–	–	–	Nuk është e njohur
	Çrregullimi i shikimit	–	Periodikisht	–	–
	Dëmtimi i shikimit	Periodikisht	Periodikisht	–	Rrallë
Çrregullimet e veshit dhe qendrës së barazpeshës	Tinitus	–	Periodikisht	–	–
	Vertigo	Periodikisht	–	Periodikisht	–
Çrregullimet kardiologjike	Palpitacioni	–	Shpesh	–	–
	Takikardia	Periodikisht	–	–	–
	Aritmi (duke përfshirë bradikardinë, takikardinë ventrikulare dhe fibrilacionin atrial)	–	Shumë rrallë	–	Rrallë
	Infarkti i miokardit	–	Shumë rrallë	–	–
Çrregullimet vaskulare	Skuqe	–	Shpesh	–	–
	Hipotensioni	Shpesh	Periodikisht	–	–
	Hipotensioni ortostatik	Periodikisht	–	–	Shpesh
	Flebitis, tromboflebitis	Periodikisht	–	–	–
	Vaskuliti	–	Shumë rrallë	Nuk është e njohur	–
	Kollitje	Periodikisht	Shumë rrallë	Periodikisht	–

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

Çrregullimet respiratore, torakale dhe mediastinale	Dispnea	Periodikisht	Periodikisht	–	–
	Sindroma e shqetësimit respirator akut (ARDS) (shih pjesën 4.4)	–	–	–	Shumë rrallë
	Distresi respirator, edema e mushkërive, pneumonia	–	–	–	Shumë rrallë
	Riniti	–	Periodikisht		
	Çrregullim i fytit	Periodikisht	–	–	–
Çrregullimet gastrointestinale	Shqetësim në bark, dhimbje në pjesën e epërme të barkut	Periodikisht	Shpesh	Periodikisht	Rrallë
	Erë nga goja	Periodikisht	–	–	–
	Ndryshime në zbrazjen e zorrëve	–	Periodikisht	–	–
	Opstipacion	–	–	–	Rrallë
	Oreks i zvogëluar	–	–	–	Shpesh
	Diarrea	Periodikisht	Periodikisht	–	Rrallë
	Gojë e thatë	Periodikisht	Periodikisht	–	–
	Dispepsioni	Shpesh	Periodikisht	–	–
	Gastrit	–	Shumë rrallë	–	–
	Hiperplazioni i gingivës	–	Shumë rrallë	–	–
	Mundim	Periodikisht	Shpesh	–	Shpesh
	Pankreatit	–	Shumë rrallë	–	Shumë rrallë
	Vjellje	Periodikisht	Periodikisht	–	Shpesh
Çrregullimet hepatobiliare	Rritje e enzimeve të mëlçisë duke përfshirë bilirubinën në serum	–	Shumë rrallë**	Nuk është e njohur	–
	Hepatit	–	Shumë rrallë	–	–
	Holestaza intrahepatike, verdhëza	–	Shumë rrallë	–	Rrallë
Çrregullimet e lëkurës dhe inditi nënlëkuror	Alopecia	–	Periodikisht	–	
	Angioedema	–	Shumë rrallë	Nuk është e njohur	–
	Dermatiti buloz	–	–	Nuk është e njohur	–
	Reagimet e lëkurës të ngjashme me lupusin eritematoz, riaktivimi i lupusit eritematoz të lëkurës	–	–	–	Shumë rrallë
	Eritema multiforme	–	Shumë rrallë	–	Nuk është e njohur
	Egzantema	–	Periodikisht	–	–

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

	Hiperhidroza	Periodikisht	Periodikisht	–	–
	Reagimi i fotosenzitivitetit*		Shumë rrallë	–	Rrallë
	Kruarje	Periodikisht	Periodikisht	Nuk është e njohur	–
	Purpura	–	Periodikisht	–	Rrallë
	Puçrra	–	Periodikisht	Nuk është e njohur	Shpesh
	Humbja e ngjyrës së lëkurës	–	Periodikisht	–	–
	Urtikaria dhe format tjera të puçrrave	–	Shumë rrallë	–	Shpesh
	Vaskuliti nekrotik epidermal nekroliza	–	Nuk është e njohur	–	Shumë rrallë
	Dermatiti eksfoliativ	–	Shumë rrallë	–	–
	Sindroma Stiven-Xhonson	–	Shumë rrallë	–	–
	Edema e kinkeut	–	Shumë rrallë	–	–
	Artralgjia	–	Periodikisht	–	–
Çrregullimet e indit muskuloskeletor, lidhur dhe kockor	Dhimbe në shpinë	Periodikisht	Periodikisht	–	–
	Enjtja e gjunjve	Periodikisht	–	–	–
	Spazëm i muskujve	Periodikisht	Periodikisht	–	Nuk është e njohur
	Dobësia e muskujve	Periodikisht	–	–	–
	Mialgia	Periodikisht	Periodikisht	Nuk është e njohur	–
	Dhimbe në ekstremitete	Periodikisht	–	–	–
	Enjtje e muskujve	–	Shpesh	–	–
Çrregullimet e veshkave dhe sistemit urinar	Rritja e kreatininës në gjak	Periodikisht	–	Nuk është e njohur	–
	Çrregullim i mikturacionit		Periodikisht		
	Nokturia	–	Periodikisht	–	–
	Polakiuria	Shpesh	Periodikisht		
	Disfunksioni renal	–	–	–	Nuk është e njohur
	Insuficiencia akute e veshkave	Periodikisht	–	–	Nuk është e njohur
	Insuficiencia dhe dëmtimi i veshkave	–	–	Nuk është e njohur	Rrallë
Çrregullimet e sistemit riproduktiv dhe të gjinjve	Impotenca	Periodikisht	Periodikisht	–	Shpesh
	Ginekomastia		Periodikisht	–	–
Çrregullimet e përgjithshme dhe	Abazioni, çrregullim i ecjes	Periodikisht	–	–	–

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

reagimet në vendin e aplikimit	Asthenia	Periodikisht	Periodikisht	–	Nuk është e njohur
	Siklet, dobësi	Periodikisht	Periodikisht	–	–
	Lodhje	Shpesh	Shpesh	Nuk është e njohur	–
	Dhimbje jokardiale në gjoks	Periodikisht	Periodikisht	–	–
	Edemë	Shpesh	Shpesh	–	–
	Dhimbje	–	Periodikisht	–	–
	Pireksia	–	–	–	Nuk është e njohur
Testimet laboratorike	Rritje e lipideve		–		Shumë shpesh
	Rritje e azotit nga urea në gjak	Periodikisht	–	–	
	Rritje e acidit urinik në gjak	Periodikisht	–	–	
	Glukozuria				Rrallë
	Zvogëlim i kaliumit në serum	Periodikisht	–	–	–
	Rritje e kaliumit në serum	–	–	Nuk është e njohur	–
	Rritje e peshës trupore	Periodikisht	Periodikisht	–	–
	Zvogëlim i peshës trupore	–	Periodikisht	–	–

* Shihni seksionin 4.4 Fotosenzitiviteti

** Kryesisht konzistente me holestazë

Përshkrimi i reagimeve të padëshiruara të përzgjedhura

Kanceri jo-melanom i lëkurës: Në bazë të të dhënave të disponueshme nga studimet epidemiologjike, është vënë re ndërlidhja kumulative në mes të dozës HCTZ dhe NMSC (shihni gjithashtu seksionet 4.4 dhe 5.1).

Paraqitja e reagimeve të dyshimta të padëshirueshme

Raportimi i dyshimeve ndaj reagimeve të padëshirueshme pas marrjes së lejes për barin është e rëndësishme. Me këtë mundësohet përcjellja e vazhdueshme e marrëdhënies së dobisë dhe rrezikut ndaj barit. Punëtorët shëndetësor duhet të raportojnë çdo dyshim të reagimeve të padëshirueshme ndaj barit nëpërmjet sistemit nacional për raportim.

4.9 Mbidozimi

Simptomat

Nuk ekzistojnë përvoja klinike me mbidozimin e barit amlodipine/valsartan/HCT. Simptom kryesor i mbidozimit me valsartan mund të jetë hipotensioni, e përcjellë me marramendje. Mbidozimi me barin amlodipin mund të shkaktojë vazodilatime të tepruara periferike dhe tahikardi të mundshme të refluksit. Janë përshkruar hipotensione sistematike të rëndësishme dhe të mundshme afatgjate, duke përfshirë edhe gjendjen e shokut me rezultat fatal.

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

Edema pulmonare jo-kardiogjene është raportuar rrallë si pasojë e mbidozës së amlodipinës, e cila mund të shfaqet me një fillim të vonuar (24-48 orë pas gëlltitjes) dhe kërkon mbështetje ventilatore. Masat e hershme ringjallëse (përfshirë mbingarkesën me lëngje) për ta ruajtur perfuzionin dhe daljen kardiake mund të jenë faktorë precipitues.

Terapia

Valsartan / Amlodipin/Hidroklortiazid

Hipotensioni klinik i rëndësishëm, si rezultat i mbidozimit me barin amlodipin/valsartan/HCT, nënkupton aplikimin e masave suportive kardiologjike, duke përfshirë kontroll të shpeshtë të funksionit kardial dhe respirator, ngritjen e ekstremiteteve dhe përcjelljen e kujdesshme të vëllimit të lëngut të qarkullueshëm dhe urinës së sekretuar. Vazokonstriktorët mund të ndihmojnë në vendosjen e tonusit normal vaskular dhe tensionit të gjakut, me supozimin se nuk ka kontraindikacione për aplikimin e tij. Kalcium-glukonati i aplikuar në mënyrë intravenoze, mund të jetë i rëndësishëm në shkatërrimin e efekteve të bllokadës së kanaleve të kalciumit.

Amlodipin

Nëse nga ingjestimi i dozave të larta të barit nuk ka kaluar shumë kohë, është indikuar induksioni i vjelljes dhe lavazhi gastrik. Aplikimi i thëngjillit aktiv te vullnetarët e shëndetshëm drejtpërdrejt ose deri në dy orë nga ingjestimi i amlodipinës ka shkaktuar zvogëlim të rëndësishëm të resorbimit të barit.

Amlodipina me siguri nuk mund të hiqet nga organizmi me hemodializë.

Valsartani

Valsartani me siguri nuk mund të hiqet nga organizmi me anë të hemodializës.

Hidroklortiazidi

Mbidozimi me barin hidroklortiazid është i ndërlidhur me zvogëlimin e elektrolitëve (hipokalemia, hipokloremia) dhe hipovolemitë që shkakton diurezë intenzive. Shenjat dhe simptomat më të shpeshta të mbidozimit janë mundimi dhe përgjumja. Hipokalemia mund të shkaktojë spazëm të muskujve dhe/ose aritmi të shprehura që janë të ndërlidhura me përdorimin e njëkohshëm të glikozidit ose antiaritmikëve të caktuar.

Shkalla e largimit të hidroklortiazidit me hemodializë nuk është e përcaktuar.

5. KARAKTERISTIKAT FARMAKOLOGJIKE

5.1 Karakteristikat farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: Barnat të cilat veprojnë në sistemin renin-angiotenzin; antagonistët e angiotenzinës II, kombinimet tjera. ATC kod: C09DX01.

Mekanizmi i veprimit

Valtricomi përmban kombinim të tre barnave antihipertenzive me mekanizma komplementare për kontrollin e tensionit të gjakut te pacientët me hipertension esencial: amlodipina i takon grupit të antagonistë të kalciumit, kurse valsartani i takon grupit të antagonistëve të angiotenzinës II dhe

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

hidroklortiazidi që i takon grupit të diuretikëve tiazide. Kombinimi i këtyre supstancave ka efekt antihipertenziv aditiv.

Amlodipina/Valsartani/Hidroklortiazidi

Efikasiteti klinik dhe siguria

Amlodipina/valsartani/hidroklortiazidi është testuar në një studim të dyfishtë-të verbër të kontrolluar te pacientët hipertenziv. Gjithsej 2271 pacientë me hipertension të lehtë deri të rëndë (vlera mesatare e tensionit sistolik/diastolik në fillim ka qenë 170/107 mmHg) kanë marrë terapi valsartan/amlodipin/hidroklortiazid 10 mg/320 mg/25 mg, valsartan/hidroklortiazid 320 mg/25 mg, amlodipin/valsartan 10 mg/320 mg, ose hidroklortiazid/amlodipin 25 mg/10 mg. Në fillim të studimit pacientëve iu janë përshkruar doza më të vogla se sa kombinimet e tyre terapeutike dhe kanë qenë të titruar deri në dozën e plotë për 2 javë.

Në javën e tetë vlera mesatare e uljes së tensionit sistolik/diastolik ka qenë 39,7/24,7 mmHg me barin amlodipin/valsartan/hidroklortiazid, 32,0/19,7 mmHg me kombinim valsartan/hidroklortiazid, 33,5/21,5 mmHg në kombinim me amlodipin/valsartan, dhe 31,5/19,5 mmHg në kombinim me amlodipin/hidroklortiazid. Kombinimi i trefishtë ka qenë statistikisht superior në krahasim me tri kombinimet e terapiave të dyfishta në zvogëlimin e tensionit sistolik dhe diastolik të gjakut. Zvogëlimi i tensionit sistolik/diastolik të gjakut me barin amlodipin/valsartan/hidroklortiazid ka qenë 7,6/5,0 mmHg më shumë nga kombinimi valsartan/hidroklortiazid, 6,2/3,3 mmHg më shumë nga kombinimi amlodipin/valsartan, dhe 8,2/5,3 mmHg më shumë nga kombinimi amlodipin/hidroklortiazid. Efekti i plotë i uljes së tensionit të gjakut arrihet në javën e dytë pas vendosjes së terapiës me dozë maksimale të barit amlodipin/valsartan/ HCT. Proporcioni statistikisht më i madh i pacientëve e ka arritur kontrollin e tensionit të gjakut (<140/90 mmHg) me barin amlodipin/valsartan/hidroklortiazid (71%) në krahasim me secilën nga tri terapi të dyfishta (45-54%) (p<0,0001).

Në nëngrupin prej 283 pacientë të fokusuar në përcjelljen e tensionit të gjakut në ambulantë, është vënë re zvogëlimi klinikisht dhe statistikisht më superior i tensionit të gjakut sistolik dhe diastolik gjatë 24 orëve me kombinim të trefishtë në krahasim me kombinimet: valsartan/hidroklortiazid, valsartan/amlodipin, hidroklortiazid/amlodipine.

Amlodipina

Mekanizmi i veprimit

Amlodipina komponenta e barit amlodipin/valsartan/hidroklortiazid inhibon hyrjen transmembranore të joneve të kalciumit në muskujt e butë vaskular të zemrës. Mekanizmi i efektit antihipertenziv i amlodipinës përfshin efektin relaksues të drejtpërdrejtë në muskujt e butë vaskular duke shkaktuar zvogëlimin e rezistencës vaskulare periferike dhe zvogëlimin e tensionit të gjakut.

Efektet farmakodinamike

Të dhënat eksperimentale sugjerojnë se amlodipina lidhet edhe për vendin lidhës dihidropiridinik dhe jo-dihidropiridinik. Proceset kontaktile në muskujt e zemrës dhe muskujt e buta vaskulare varen nga qarkullimi i joneve ekstracelulare të kalciumit në qelizat e këtyre muskujve nëpërmjet kanaleve specifike të joneve.

Pas aplikimit të dozave terapeutike të amlodipinës pacientëve me hipertension, amlodipin shkakton vazodilatacion me ulje rezultuese të tensionit të gjakut edhe në pozitë shtrirë edhe në pozitë horizontale. Kjo ulje e tensionit nuk është e përcjellur me ndryshime të rëndësishme në frekuencën e zemrës ose nivelet e katekolaminës në plazmë gjatë aplikimit afatgjatë.

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

Koncentrimet e barit në plazmë janë në korrelacion me efektin e arritur edhe te pacientët e rinj dhe të moshuar.

Te pacientët me hipertension dhe funksion normal të veshkave, dozat terapeutike të amlodipinës shkaktojnë zvogëlim të rezistencës renale vaskulare dhe rritje të shkallës së filtrimit glomerular dhe qarkullimit efektiv renal të plazmës, pa ndryshime në fraksionin e filtracionit ose proteinuri.

Si edhe te bllokatorët tjerë të kanaleve të kalciumit, matjet hemodinamike të funksionit të zemrës në gjendje qetësie dhe gjatë përpjekjeve te pacientët me funksion normal ventrikular të trajtuar me amlodipin, tregojnë në përgjithësi pak rritje në indeksin kardial pa ndikim të rëndësishëm ndaj dP/dt ose në presionin diastolik ose vëllimin e ventrikulës së majtë. Në studimet hemodinamike, aplikimi i amlodipinës nuk ka qenë i bashkangjitur me efektin negativ inotrop kur bari është aplikuar në doza terapeutike te kafshët intakte dhe te njerëzit, qoftë edhe kur është aplikuar në kombinim me beta-bllokatorë te njerëzit.

Amlodipina nuk ndyshon funksionin e nyjes sinoatriale as përçimin atrioventrikular te kafshët intakte dhe te njerëzit. Në studimet klinike, në të cilat amlodipina është aplikuar në kombinim me beta-bllokatorë te pacientët me hipertension ose angina pectoris, nuk janë vënë re efekte të padëshirueshme në parametrat elektrokardiografike.

Amlodipina është testuar te pacientët me anginë stabile kronike, anginë vazospastike dhe sëmundje të vërtetuar angiografike të arterieve koronare.

Efikasiteti klinik dhe siguria

Aplikimi te pacientët me hipertension

Studimi i randomizuar dyfish i verbër i morbiditetit-mortalitetit të quajtur Studmi i terapisë antihipertenzive dhe terapisë për uljen e lipideve për preventivën e sulmit në zemër (ang. Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial -ALLHAT) është realizuar për të bërë krahasimin e terapisë me të reja: amlodipina 2,5-10 mg/ditë (bllokatorë i kanaleve të kalciumit) ose lizinopril 10-40 mg/ditë (ACE-inhibitorë) si terapi e linjës së parë në krahasim me diuretikët tiazide, klorotalidon 12,5-25 mg/ditë te hipertensioni i ulët deri te ai mesatar.

Janë randomizuar gjithsej 33,357 pacientë hipertenziv të moshës 55 vjet ose më të moshuar dhe janë përcjellur mesatarisht 4,9 vjet. Pacientët të cilët kanë pasur të paktën një faktor shtesë të rrezikut për sëmundje koronare të zemrës, duke përfshirë: infarktin paraprak të miokardit ose sulmin në tru (> 6 para aplikimit) ose sëmundje tjetër të dokumentuar aterosklerotike kardiovaskulare (gjithsej 51,5%), diabet i tipit 2 (36,1%), lipoproteine të dendësisë së madhe- kolesterol <35 mg/dL ose <0,906 mmol/L (11,6%), hipertrofi e ventrikulës së majtë është diagnostikuar me elektrokardiogram ose ehokardiografi (20,9%), konsumimi i cigareve (21,9%).

Parametri primar i efikasitetit ka qenë i ndërlidhur me sëmundje fatale koronare të zemrës ose infarkt jofatal i miokardit. Nuk ka pasur dallime të rëndësishme në parametrin primar të efikasitetit në mes të terapisë me amlodipin dhe terapisë me klorotalidon: norma e rrezikut (RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Në mesin e parametrave sekondare, incidenca e insuficiencës së zemrës (komponenta e bashkimit e kombinuar me parametrin kardiovaskular) ka qenë dukshëm më e lartë në grupin me amlodipin në krahasim me grupin në klorotalidon (10,2% sipas 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Por, nuk ka pasur dallime të rëndësishme në mortalitetin e shkaktarit të përgjithshëm në mes të terapisë të bazuar në amlodipin dhe klorotalidon RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Valsartani

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

Mekanizmi i veprimt

Valsartani është aktiv në mënyrë orale, potent dhe antagonist specifik i receptorëve për angiotenzinën II. Vepron në mënyrë selektive në nëntipin e receptorit AT1 që është përgjegjës për efektin e njohur të angiotenzinës II.

Efikasiteti klinik dhe siguria

Aplikimi i valsartanit te pacientët me hipertension shkakton uljen e tensionit të gjakut pa ndikim në shpejtësinë e pulsit.

Te shumica e pacientëve, pas aplikimit të dozës individuale orale të barit, fillimi i aktivitetit antihipertenziv paraqitet brenda 2 orëve, kurse ulja maksimale e tensionit të gjakut arrihet brenda 4-6 orë nga marrja e barit. Efekti antihipertenziv zgjatë më shumë se 24 orë nga aplikimi. Gjatë kohës së aplikimit të përsëritur, ulja maksimale e tensionit të gjakut me çfarëdo dozë tjetër arrihet për 2-4 orë.

Hidroklorotiazidi

Mekanizmi i veprimt

Vendi i veprimt të diuretikëve tiazide është primar në tubulet distale të veshkave. Është treguar se në korteksin e veshkave ekzistojnë receptorë të afinitetit të lartë, si vend primar i lidhjes, për efektin e diuretikëve tiazide dhe inhibimin e transportit NaCl në tubule distale. Mënyra e veprimt të tiazidit është nëpërmjet inhibimit të kotransporterit Na⁺Cl⁻, sigurisht me kompetencën për vendin e lidhjes Cl⁻ që ndikon në mekanizmin e reapsorbimit të elektroliteve: me rritje direkte të ekskrecionit të natriumit dhe kloridit në sasi afërsisht të barabarta, dhe indirekt me veprim diuretik që zvogëlon vëllimin e plazmës, ku si pasojë rritet aktiviteti renin në plazmë, sekrecion të aldosteronit dhe sekretim të kaliumit me anë të urinës, dhe zvogëlimin e kaliumit në serum.

Popullata pediatrike

Agjencia Evropiane e Barnave ka ndaluar obligimin e dërgimit të rezultateve të studimit me barin amlodipin/valsartan/hidroklorotiazid në të gjitha nëngrupet e popullatës pediatrike te hipertensioni esencial (shihni seksionin 4.2 për informacione rreth aplikimit pediatrik).

Tjetër: bllokada e dyfishtë e sistemit renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Dy studime të mëdha të randomizuara, të kontrolluara (ONTARGET [gjatë Telmisartanit vetë dhe në kombinim me Ramipril studim global përfundimtar] dhe VA NEPHRON-D [Nefropatia e veteranëve në diabet]) kanë shqyrtuar përdorimin e kombinimit të ACE inhibitorëve me ARB.

ONTARGET është studim i kryer te pacientët me histori të sëmundjeve kardiovaskulare dhe cerebrovaskulare ose diabetes meliuts të tipit 2 e përcjellur me dëshmi për dëmtimin e organeve përfundimtare. VA NEPHRON-D është studim te të sëmurët me sëmundje të sheqerit të tipit 2 dhe nefropati diabetike.

Këto studime nuk kanë treguar ndikim të rëndësishëm pozitiv në rezultatet e veshkave dhe/ose kardiovaskulare dhe vdekshmëri, deri sa është vënë re rreziku i shtuar nga hiperkalemia, lëndimet akute të veshkave dhe/ose hipotensioni në krahasim me monoterapi. Duke pasur parasysh karakteristikat e ngjashme farmakodinamike, këto rezultate janë relevante edhe për ACE inhibitorët tjerë dhe ARB.

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

Prandaj ACE inhibitorët dhe ARB nuk duhet të mirren njëkohësisht te pacientët me nefropati diabetike (shihni seksionin 4.4).

ALTITUDE (shqyrtimi i Aliskirenit te diabeti i tipit 2 me përdorimin e pikave përfundimtare të sëmundjes kardiovaskulare dhe të veshkave) ka qenë i dedikuar për studimin e dobisë së shtesës së aliskirenit në terapinë standarde të inhibitorëve ACE ose ARB te pacientët me sëmundje të sheqerit të tipit 2 dhe sëmundje kronike të veshkave, sëmundjeve kardiovaskulare ose të dyjat. Studimi është ndërprerë më parë për shkak të rrezikut të rritur nga rezultatet e pavolitshme. Vdekja kardiovaskulare dhe sulmi në tru kanë qenë më të shpeshta në numër në grupin me aliskiren se sa në grupin me placebo, kurse efektet e padëshiruara dhe efektet serioze të padëshiruara serioze me interes (hipokalemia, hipotensioni dhe disfunksioni i veshkave) janë raportuar më shpesh në grupin me aliskiren se sa në grupin me placebo.

Kanceri jo-melanom i lëkurës

Në bazë të të dhënave të disponueshme nga studimet epidemiologjike është vënë re ndërlidhja kumulative në mes të dozës HCTZ dhe NMSC. Studimi i vetëm ka përfshirë popullatën e cila është përbërë nga 71.533 raste BCC- dhe 8.629 raste SCC që janë përputhur me 1.430.833 dhe 172.462 kontrolla të popullatës. Përdorimi i lartë i HCTZ (kumulative $\geq 50\,000$ mg) e ndërlidhur me rregullimin OR prej 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) për BCC dhe 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) për SCC. Është vënë re marrëdhënia e qartë e reagimit në dozë edhe për BCC edhe për SCC. Studimi tjetër ka treguar ndërlidhjen e mundshme në mes të karcinomës së buzës (SCC) dhe eksponimit ndaj HCTZ-së: 633 raste të karcinomës së buzës kanë qenë të krahasuara me 63.067 kontrole të popullatës, duke përdorur strategji të mostrave që janë vënë në rrezik. Është treguar marrëdhënia e dozës kumulative dhe përgjigjes me OR të përshtatur OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) duke u rritur në OR 3,9 (3,0-4,9) për përdorim të madh (~ 25.000 mg) dhe OR 7,7 (5,7-10,5) për dozën më të madhe kumulative (~ 100.000 mg) (shihni gjithashtu seksionin 4.4).

5.2 Karakteristikat farmakokinetike

Lineariteti

Amlodipina, valsartani dhe hidroklortiazidi kanë farmakokinetikë lineare.

Valsartani/Amlodipina/ Hidroklortiazidi

Pas aplikimit oral të barit amlodipin/valsartan/hidroklortiazid te personat e shëndetëshëm, koncentrimet maksimale në plazmën të amlodipinës arrihen për 6-8h, të valsartanit për 3h dhe hidroklortiazidit për 2h. Madhësia dhe vëllimi i resorbimit të amlodipinës, valsartanit dhe hidroklortiazidit në barin amlodipin/valsartan/hidroklortiazid janë të njëjta sikur kur aplikohen në formë të formulimeve individuale.

Amlodipina

Resorbimi

Pas aplikimit të dozës orale të pavarur të dozave terapeutike të amlodipinës, koncentrimet maksimale të barit në plazmë arrihen për 6-12h. Vlera e llogaritur e disponueshmërisë absolute biologjike sillet në mes të 64% dhe 80%. Ushqimi nuk ndikon në biodisponueshmërinë e amlodipinës.

Distribuimi

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

Vëllimi i distribuimit të amlodipinës është rreth 21 l/kg. Në studimet in vitro është treguar se rreth 97,5% e barit qarkullues është lidhur për proteinat e plazmës.

Biotransformimi

Amlodipina gjerësisht (rreth 90%) metabolizohet në mëlçi, në metabolite joaktive.

Eliminimi

Amlodipina nga plazma eliminohet në mënyrë bifazore me gjysmëkohë terminale të eliminimit prej rreth 30-50h. Nivelet e gjendjes së barazpeshuar në plazmë arrihen pas 7-8 ditëve të aplikimit të vazhdueshëm të barit. Me urinë sekretohet 10% të barit të pandryshueshëm dhe 60% të metaboliteve të tij.

Valsartani

Absorbimi

Pas aplikimit të dozës së vetme orale, koncentrimet e tij maksimale në plazmë arrihen për 2-4 orë. Biodisponueshmëria mesatare absolute është 23%. Ushqimi zvogëlon eksponimin (të matur nëpërmjet PIK-ut) e valsartanit për rreth 40% dhe koncentrimin maksimal në plazmë (Cmax) për rreth 50%, edhe pse për rreth 8h orë pas aplikimit, koncentrimet e valsartanit në plazmë janë të ngjashme edhe te pacientët të cilët barin e kanë marrë me ushqim dhe te ata që e kanë marrë në esëll. Zvgëlimi i PIK-ut, nuk është përcjellur me zvogëlim të rëndësishëm klinikisht të efekteve terapeutike, prandaj valsartani mund të merret me dhe pa ushqim.

Distribuimi

Vëllimi i distribuimit të valsartanit në gjendje barazpeshe pas aplikimit i.v. është rreth 17 L, duke treguar se valsartani nuk kalon në inde në masë më të madhe. Valsartani në përqindje të madhe lidhet për proteina të serumit (94- 97%), kryesisht për albumina.

Biotransformimi

Valsartani nuk iu nënshtrohet në masë të madhe transformimit metabolik dhe vetëm rreth 20% të dozës së dhënë sekretohet në formë të metabolitit. Hidroksi metaboliti është identifikuar në plazmë në koncentrim të ulët (më pak se 10% të PIK-ut të valsartanit). Ky metabolit është farmakologjikisht joaktiv.

Eliminimi

Valsartani tregon kinetikë multiexponenciale në rritje ($t_{1/2\alpha} < 1$ h dhe $t_{1/2\beta}$ rreth 9 h). Valsartani parimisht eliminohet në formë të pandryshueshme me feces (rreth 83% të dozës së dhënë) dhe urinë (rreth 13% të dozës së dhënë). Pas aplikimit i.v. klirensi në plazmë është rreth 2 l/h, kurse klirensi i tij renal 0,62 l/h (rreth 30% nga klirensi i përgjithshëm). Gjysmëkoha e eliminimit të valsartanit është 6h.

Hidroklortiazidi

Resorbimi

Resorbimi i hidroklortiazidit pas dozës orale është i shpejtë (Tmax rreth 2 orë). Rritja e vlerës mesatare të PIK-ut është lineare dhe proporcionale me dozën në gjerësi terapeutike.

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

Efekti i ushqimit në resorbimin e hidroklortiazidit, nëse ekziston, ka efekt të vogël klinik. Biodisponueshmëria absolute e hidroklortiazidit është 70% pas aplikimit oral.

Distribuími

Vëllimi i dukshëm i distribuimit është 4-8 l/kg. Hidroklortiazidi qarkullues është i lidhur për proteinat e serumit (40-70%) kryesisht për albuminat e serumit. Hidroklortiazidi gjithashtu akumulohet në eritrocite afërsisht 3 herë më shumë se sa niveli në plazmë.

Biotransformimi

Hidroklortiazidi eliminohet kryesisht në formë të barit të pandryshueshëm.

Eliminimi

Hidroklortiazidi eliminohet nga plazma me gjysmëkohën mesatare të eliminimit prej 6 deri 15h në fazë terminale të eliminimit. Nuk ka ndryshime në kinetikën e hidroklortiazidit gjatë marrjes së sërishme të dozës, kurse akumulimi është minimal nëse doza është e caktuar një herë në ditë. Më shumë se 95% të dozës së resorbuar sekretohet me urinë në formë të pandryshueshme. Klirensi i veshkave zhvillohet me filtrim pasiv dhe sekretim aktiv në tubulet e veshkave.

Popullatat e posaçme

Popullata pediatrike (nën moshën 18)

Nuk ka të dhëna farmakokinetike rreth aplikimit të barit në popullatën pediatrike.

Personat e moshuar (më të vjetër se 65 vjeç)

Koha për arritjen e koncentrimëve maksimale të amlodipinës në plazmë është e ngjashme edhe te pacientët e moshuar. Te pacientët e moshuar, klirensi i amlodipinës tregon tendencë të zvogëlimit, duke shkaktuar rritje të PIK-ut dhe zgjatje të gjysmëkohës së eliminimit. Vlera mesatare sistemike e PIK-ut të valsartanit është më e madhe për 70% te pacientët e moshuar se sa te personat e rinj, prandaj nevojitet kujdes te rritja e dozës.

Ekspozimi sistematik i valsartanit është pak më i rritur te personat në krahasim me personat e rinj, por nuk është treguar se ka çfarëdo rëndësie klinike.

Të dhënat e kufizuara tregojnë se sekretimi sistematik i hidroklortiazidit është zvogëluar edhe te personat e moshuar dhe te personat e moshuar me hipertension në krahasim me vullnetarët e shëndetshëm.

Duke pasur parasysh se tri komponentat tolerohen njësoj mirë te pacientët e rinj dhe të moshuar, rekomandohen regjime të dozmit normal (shihni seksionin 4.2).

Dëmtimi i veshkave

Dëmtimi i veshkave nuk ndikon dukshëm në farmakokinetikën e amlodipinës. Siç pritet, për komponimet klirensi i të cilave është vetëm 30% të klirensit të përgjithshëm nga plazma, nuk është vënë re ndërlidhje në mes të funksionit të veshkave dhe ekspozimit sistematik të valsartanit.

Pacientët me dëmtim të lehtë deri mesatar të veshkave mundën sipas kësaj të marrin dozën e zakonshe fillestare (shihni seksionin 4.2 dhe 4.4).

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

Te dëmtimi i veshkave, vlerat mesatarisht maksimale në plazmë dhe vlerat PIK të hidroklortiazidit janë të rritura kurse sekretimi i urinës është zvogëluar. Te pacientët me dëmtim të lehtë deri mesatar të veshkave, është vënë re rritje 3 herë më e madhe e PIK-ut të hidroklortiazidit. Te pacientët me dëmtim të rëndë të veshkave është vënë re se PIK-u është rritur 8 herë.

Amlodipin/valsartan/hidroklortiazidi është i kontrainsikuar te pacientët me çrregullim të rëndë të funksionit të veshkave, me anuri edhe te pacientët në dializë (shihni seksionin 4.3).

Dëmtimi i mëlçisë

Disponueshmëria e të dhënave klinike është shumë e kufizuar rreth aplikimit të amlodipinës te pacientët me dëmtim të mëlçisë. Pacientët me dëmtim të mëlçisë kanë klirens të amlodipinës të zvogëluar që shkakton rritje të PIK për rreth 40-60%. Mesatarisht, te pacientët me sëmundje të lehtë deri mesatare kronike të mëlçisë, disponueshmëria (e përcaktuar nëpërmjet vlerave të PIK-ut) valsartani është dy herë më i lartë në krahasim me atë të caktuar te vullnetarët e shëndetshëm (moshë, gjini dhe peshë të duhur). Për shkak të komponentës së valsartanit, amlodipin/valsartan/hidroklortiazidi është i kontrainsikuar te pacientët me dëmtim të veshkave (shihni seksionin 4.2 dhe 4.3).

5.3 Të dhënat paraklinike rreth sigurisë së medikamentit

Valsartani/Amlodipina/ Hidroklortiazidi

Në studimet e ndryshme paraklinike të sigurisë të realizuara te disa lloje të kafshëve me amlodipin, valsartan, hidroklortiazid, kombinim të valsartan/hidroklortiazidit, amlodipin/valsartan dhe amlodipin/valsartan/hidroklortiazid nuk ka dëshmi për toksicitet sistematik ose toksicitet të organit të caktuar që do të ndikonte negativisht në zhvillimin e barit amlodipin /valsartan/hidroklortiazid në aplikimin klinik te njerëzit.

Janë realizuar studime paraklinike të sigurisë me kombinimin amlodipin/valsartan/hidroklortiazid në kohëzgjatje deri 13 javë te minjtë. Ky kombinim ka shkaktuar zvogëlim të pritur të masës së përgjithshme të ruazave të kuqe të gjakut (eritrociteve, hemoglobinës, hematokritit dhe retikulociteve), rritja e ureas në serum, rritja e kreatininës në serum, rritja e kaliumit në serum, jukstaklomerulare (JG) hiperplazionit në veshka dhe erozionit fokal në pjesën gjëndrrore të lukthit te minjtë. Të gjitha këto ndryshime janë shkaktuar pas periudhës 4 javore të përmirësimit dhe konsiderohet se këto janë efekte farmakologjike të tepruara.

Kombinimi i amlodipinës/valsartan/hidroklortiazid nuk është shqyrtuar në gjenotoksicitetin ose kancerogjenitet dhe nuk ka dëshmi për ndërveprimin në mes të këtyre supstancave, të cilat gjenden në treg për një kohë të gjatë. Por, amlodipina, valsartani dhe hidroklortiazidi janë testuar individualisht në gjenotoksicitet dhe kancerogjenitet me rezultatet negative.

Amlodipina

Toksiciteti riprodaktiv

Studimet riprodhuese te minjtë kanë treguar një datë të vonuar të lindjes, kohëzgjatjen më të gjatë të lindjes dhe zvogëlimin e mbijetesës së të vegjëlvë në doza afërsisht 50 herë më të larta të dozës së rekomanduar të njeriut bazuar në mg/kg.

Dëmtimi i fertilitetit

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

Nuk ka pasur ndikime në plleshmërinë e minjve të trajtuar me amlodipinë (meshkujt për 64 ditë dhe femrat për 14 ditë para mbarësimit) në doza deri në 10 mg/kg/ditë (8 herë * maksimumi i rekomanduar i dozës së njeriut 10 mg bazuar në mg/m²). Në një studim tjetër tek minjtë ku meshkujt janë trajtuar me besilat të amlodipinës për 30 ditë në një dozë të krahasueshme me dozën e njeriut bazuar në mg/kg, janë shënuar nivele të zvogëluara të hormoneve folikulo-stimuluese të hormoneve dhe testosteronit në plazmë, si dhe zvogëlimi i dendësisë së spermës dhe numrit të spermatozoideve të pjekura dhe qelizave të Sertolievit.

Kancerogjeneza, mutagjeneza

Minjtë e trajtuar me amlodipin në ushqim gjatë periudhës dy vjeçare, në koncentrimet e llogaritura për të siguruar nivele të dozave ditore prej 0,5, dhe 25 dhe 2,5 mg/kg/ditë nuk kanë treguar dëshmi rreth kancerogjenitetit. Doza më e madhe (për minjtë, njësoj si edhe te minjtë dy herë* doza maksimale e rekomanduar klinike prej 10 mg në bazë të mg/m²) ka qenë afër dozës maksimale të cilën e kanë toleruar minjtë, por jo edhe minjtë e mëdhenj.

Studimet e mutagjenitetit kanë treguar se nuk ka efekte të ndërlidhura me barin në nivel të gjeneve ose kromosomeve.

* Bazuar te pacientët me peshë trupore prej 50 kg

Valsartani

Të dhënat paraklinike nuk kanë zbuluar asnjë rrezik të posaçëm për njerëzit në bazë të studimeve konvencionale të farmakologjisë të sigurisë, toksiciteti i dozave të përsëritura, gjenotoksicitetit, potencialit kancerogjen.

Te minjtë, dozat toksike të valsartanit për nënën (600 mg/kg/ditë) gjatë ditëve të fundit të gjestacionit dhe laktacionit kanë shkaktuar zvogëlim të mbijetesës, rritje të zvogëluar të peshës dhe zhvillim i shtyer (ndarja e laprës së veshit dhe hapja e kanalit të veshit) te të vegjëlit (shihni seksionin 4.6). Këto doza te minjtë (600 mg/kg/ditë) janë afërsisht 18 herë më të mëdha se sa doza më e madhe maksimale e rekomanduar te njerëzit në bazë të mg/m² (llogaritë nënkuptojnë dozën orale prej 320 mg/ditë dhe pacientët prej 60 kg).

Në studimet paraklinike të sigurisë, dozat e larta të valsartanit (200 deri 600 mg/kg të peshës trupore) kanë shkaktuar te minjtë zvogëlim të parametrave të qelizave të kuqe të gjakut (eritrocitet, hemoglobina, hematokriti) dhe dëshmi për ndryshimet në hemodinamikën e veshkave i (urea azotike e rritur lehtë në gjak dhe hiperplazioni tubular renal dhe bazofilia te meshkujt). Këto doza te minjtë (200 dhe 600 mg/kg /ditë) janë rreth 6 dhe 18 herë më të mëdha se sa doza e rekomanduar maksimale e dozës humanë në bazë të mg/m² (llogaritjet nënkuptojnë dozën orale prej 320 mg/ditë dhe pacientët me peshë prej 60 kg).

Tek majmunët marmozet, në dozat e ngjashme, ndryshimet janë të ngjashme, edhe pse shumë më të rënda, posaçërisht në veshka ku dallimet kanë shkaktuar nefropati që ka përfshirë rritjen e ureas dhe kreatininës.

Te të dy llojet, gjithashtu është shënuar hipertrofia e qelizave renale jukstaglomerulare. Konsiderohet se të gjitha ndryshimet e shkaktuara me veprim farmakologjik të valsartanit që sjell deri te hipotensioni afatgjatë, posaçërisht te majmunët marmozetë. Duket se për dozat terapeutike të valsartanit te njerëzit, hipertrofia e qelizave jukstaglomerulare nuk është e rëndësishme.

6. KARAKTERISTIKAT FARMACEUTIKE

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

6.1 Lista e supstancave ndihmëse

Bërthama e tabletës

Celuloza, mikrokristaline
Povidon K25
Natrium kroskarmeloza
Natrium laurilsulfat
Manitol
Silici, koloid i anhidruar
Stearat magnezi

Film mbështjellësi

Poli(vinil alkool)
Makrogol 3350
Titan dioksid (E171)
Talk
Oksid hekuri i kuq (E172) – *vetëm për tableta prej 10 mg/160 mg/12,5 mg*
Oksid hekuri i verdhë (E172) – *vetëm për tableta prej 5 mg/160 mg/25 mg dhe 10 mg/160 mg/25 mg*

6.2 Papajtueshmëritë

Nuk janë të aplikueshme.

6.3 Afati i përdorimit

3 vjet

6.4 Masat e posaçme të sigurisë për ruajtje

Ky bar nuk kërkon masa të posaçme të sigurisë për ruajtje.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e paketimit

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu foli): 30 film tablet të mbështjellura në kuti.

6.6 Masat e posaçme të sigurisë për deponim

Nuk ka kërkesa të posaçme për deponim.

7. BARTËSI I AUTORIZIMIT PËR MARKETING

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

8. NUMRI I LEJES DHE NUMRI(AT) E RIPËRTËRITJES SË LEJES

5 mg/160 mg/12,5 mg:

MA-0177/14/09/2021

5 mg/160 mg/25 mg:

MA-0176/14/09/2021

10 mg/160 mg/12,5 mg:

MA-0175/14/09/2021

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

10 mg/160 mg/25 mg:
MA-0174/14/09/2021

9. DATA E LEJES SË PARË/RIPËRTËRITJA E LEJES

Data e autorizimit të parë: 14.09.2021

10. DATA E REVIDIMIT TË TEKSTIT

12/2022