

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

PËRMBLEDHJA E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Wamlox 5 mg/80 mg film tableta të mbështjellura
Wamlox 5 mg/160 mg film tableta të mbështjellura
Wamlox 10 mg/160 mg film tableta të mbështjellura

2. PËRBËRJA KUALITATIVE DHE KUANTITATIVE

Wamlox 5 mg/80 mg film tableta të mbështjellura

1 film tabletë e mbështjellur përmban 5 mg amlodipin (në formë të amlodipin besilatit) dhe 80 mg valsartan.

Wamlox 5 mg/160 mg film tableta të mbështjellura

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

Wamlox 10 mg/160 mg film tableta të mbështjellura

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

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

3. FORMA FARMACEUTIKE

Film tableta të mbështjellura

Wamlox 5 mg/80 mg film tableta mbështjellura

të kafta në të verdhë, të rrumbullakëta, lehtë bikonvekse, film tabletat e mbështjellura me tehe të pjerrëta dhe me pika të mundshme me ngjyrë të errët.

Wamlox 5 mg/160 mg film tableta mbështjellura

të kafta në të verdhë, ovale, bikonvekse, film tabletat e mbështjellura me pika të mundshme me ngjyrë të errët.

Wamlox 10 mg/160 mg film tableta mbështjellura

ngjyrë të kaftë të zbehtë në të verdhë, ovale, bikonvekse, film tabletat e mbështjellura.

4. KARAKTERISTIKAT KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Terapia e hipertensionit esencial.

Wamlox është i indikuar te të rriturit tensioni i gjakut i të cilëve nuk është i kontrolluar në mënyrë të përshtatshme me monoterapi me amlodipin dhe valsartan.

4.2 Dozimi dhe mënyra e përdorimit

Dozimi

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

Doza e rekomanduar e barit Wamlox është një tabletë në ditë.

Wamlox 5 mg/80 mg mund të përdoret te pacientët tensioni i gjakut të së cilëve nuk është i kontrolluar në mënyrë adekuate me monoterapi me amlodipin prej 5 mg ose valsartan 80 mg.

Wamlox 5 mg/160 mg mund të aplikohet te pacientët tensioni i gjakut të së cilëve nuk mund të kontrollohet me monoterapi me amlodipin prej 5 mg ose valsartan 160 mg.

Wamlox 10 mg/160 mg mund të aplikohet te pacientët tensioni i gjakut të së cilëve nuk është i kontrolluar në mënyrë të adekuate me monoterapi me amlodipin prej 10 mg ose valsartan 160 mg ose tableta Wamlox 5 mg/160 mg.

Wamlox mund të merret me ushqim ose pa të.

Rekomandohet titrimi individual i dozës me komponenta të veçanta të barit (p.sh. valsartan dhe amlodipin) para kalimit në kombinim fiks. Nëse është klinikisht e arsyetueshme, mund të shqyrtohet kalimi direkt nga monoterapia në kombinim fiks.

Për shkak të përshtatshmërisë, pacientët të cilët marrin valsartan dhe amlodipin në tableta/kapsula të ndara, mund të kalojnë në barin Wamlox me doza të njëjta me komponenta të ndara.

Popullatat e posaçme

Çrregullimi i funksionit të veshkave

Nuk ka të dhëna klinike të disponueshme për pacientët me dëmtim serioz të funksionit të veshkave. Nuk nevojitet përshtatshmëria e dozës te pacientët me dëmtim të lehtë deri mesatar të veshkave. Rekomandohet përcjellja e koncentrimin të kaliumit dhe kreatininës te pacientët me dëmtim mesatar të funksionit të veshkave.

Çrregullimi i funksionit të mëlçisë

Wamlox është i kontrainskuar te pacientët me dëmtim serioz të funksionit të veshkave (shihni seksionin 4.3).

Duhet të bëni kujdes gjatë aplikimit të barit Wamlox te pacientët me dëmtim të funksionit të mëlçisë ose çrregullime të obstrukcionit biliar (shihni seksionin 4.4). Te pacientët me dëmtim të lehtë deri mesatar të funksionit të mëlçisë paolestaza, doza maksimale e rekomanduar e valsartanit është 80 mg. Rekomandimet për dozimin e amlodipinës nuk janë vërtetuar te pacientët me dëmtim të lehtë deri mesatar të funksionit të mëlçisë. Gjatë kalimit të pacientëve hipertenziv të cilët plotësojnë kushtet për trajtim (shihni seksionin 4.1), me dëmtim të funksionit të veshkave në amlodipin ose në barin Wamlox, duhet të përdoret doza më e ulët e disponueshme e amlodipinës në monoterapi ose amlodipin si komponentë.

Të moshuarit (mbi 65 vjet)

Te pacientët e moshuar nevojitet kujdes gjatë rritjes së dozës. Gjatë kalimit të pacientëve hipertenziv të cilët plotësojnë kushtet për trajtim (shihni seksionin 4.1), me dëmtim të funksionit të veshkave në amlodipin ose në bar Wamlox, duhet të përdoret doza më e ulët e disponueshme e amlodipinës në monoterapi ose amlodipin si komponentë.

Popullata pediatrike

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

Siguria dhe efikasiteti i barit Wamlox te fëmijët më të vegjël se 18 vjet nuk janë vërtetuar. Nuk ka të dhëna të disponueshme.

Mënyra e përdorimit

Përdorimi oral.

Rekomandohet marrja e barit Wamlox me sasi të mjaftueshme të ujit.

4.3 Kundërindikimet

- Ndjeshmëria ndaj suptancës aktive, ndaj derivateve të dihidropirinës, ose në çfarëdo supstancë ndihmëse të dhënë në seksionin 6.1.
- Dëmtimi i rëndë i funksionit të mëlçisë, cirozës biliare ose holestaza.
- Aplikimi i njëkohshëm i barit Wamlox me barna të cilat njëkohësisht përmbajnë aliskiren te pacientët me diabetes mellitus ose dëmtim të funksionit të veshkave (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (shihni seksionet 4.5 dhe 5.1).
- Trimestri i dytë dhe i tretë i shtatzënisë (shihni seksionet 4.4 dhe 4.6).
- Hipotension i rëndë.
- Gjendje shoku (duke përfshirë shokun kardiogjen).
- Obstruksion i traktit dalës të ventrikulës së majtë (p.sh. kardiomiopatia obstruktive hipertrofike dhe stenoza e aortës me gjerësi më të madhe).
- Insuficienca jostabile hemodinamike e zemrës pas infarktit akut të miokardit.

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

Siguria dhe efikasiteti i përdorimit të amlodipinës në krizën hipertenzive nuk janë përcaktuar.

Shtatzënia

Përdorimin e antagonistëve të receptorëve të angiotenzinës II (ARA) nuk duhet filluar gjatë shtatzënisë. Përveç nëse nuk konsiderohet se vazhdimi i terapisë me barna të grupit AIIIRA është i domosdoshëm, pacientet të cilat planifikojnë shtatzëninë duhet të kalojnë në terapi antihipertenzive alternative, të cilat kanë të përcaktuar profilin e sigurisë për përdorim gjatë shtatzënisë. Kur të diagnostikohet shtatzënia, trajtimi me barnat e grupit AIIIRA duhet të ndërpritet menjëherë, dhe nëse është e përshtatshme, duhet të fillohet terapia alternative a (shihni seksionet 4.3 dhe 4.6).

Pacientët me humbje të natriumit dhe/ose vëllimit

Hipotensioni i shtuar është vënë re te 0,4% pacientë me hipertension të pakomplikuar të trajtuar me kombinimin valsartan/amlodipin në studimet e kontrolluara placebo. Te pacientët me sistem të aktivizuar renin-angiotenzin (siç janë pacientët me humbje të vëllimit dhe/ose kripës që marrin doza të larta të diuretikëve) të cilët marrin bllokatorë të receptorëve të angiotenzinës, mund të shkaktojnë hipotension simptomatik. Rekomandohet korrektimi i kësaj gjendje ose mbikëqyrje mjekësore para fillimit të terapisë me barin amlodipin/valsartan.

Nëse vjen deri te hipotensioni gjatë kohës së trajtimit me barin amlodipin/valsartan, pacientët duhet të vendosen në pozitë shtrirë dhe duhet ti jepet, nëse është e domosdoshme, infuzion intravenoz të tretjes fiziologjike. Terapia mund të vazhdohet kur të stabilizohet tensioni i gjakut.

Hiperkalemia

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

Terapia e njëkohshme e aplikimit të suplementeve të cilat përmbajnë kalium, ose barna të tjera të cilat mund të rritin koncentrimin e kaliumit në organizëm (p.sh. heparinë), duhet të zbatohet me kujdes dhe me përcjellje të shpeshtë të koncentrimin të kaliumit.

Stenoza e arterieve renale

Amlodipin/valsartan duhet të përdoret me kujdes për trajtimin e hipertensionit te pacientët me stenoze unilaterale ose bilaterale të arterieve renale, ose stenoze të veshkave duke pasur parasysh se koncentrimi i ureas në gjak dhe kreatinina në serum mund të rriten te këta pacientë.

Transplantimi i veshkave

Deri më tani nuk ka përvoja të mjaftueshme rreth sigurisë së përdorimit të kombinimit amlodipin/valsartan te pacientët të cilët së fundi kanë bërë transplantim të veshkave.

Dëmtimi i funksionit të mëlçisë

Valsartan eliminohet kryesisht i pandryshueshëm me anë të biles. Gjysmëkoha e eliminimit të amlodipinës është e zgjatur kurse vlerat e PIK-ut janë më të mëdha te pacientët me dëmtim të funksionit të mëlçisë; nuk janë dhënë rekomandime të qarta mbi dozimin. Nevojitet kujdes i posaçëm kur bari amlodipin/valsartan aplikohet te pacientët me dëmtim të lehtë deri mesatar të mëlçisë ose çrregullime biliare obstruktive.

Te pacientët me dëmtim të mesëm deri mesatar të funksionit të mëlçisë pa holestazë, doza maksimale e rekomanduar e valsartanit është 80 mg.

Dëmtimi i funksionit të veshkave

Nuk janë të nevojshme përshtatshmëritë e dozës amlodipin/valsartan te pacientët me dëmtim të lehtë deri mesatar të funksionit të veshkave (GFR >30 ml/min/1,73 m²). Këshillohet përcjellja e koncentrimin të kaliumit dhe kreatinës te pacientët me dëmtim mesatar të funksionit të veshkave.

Hiperaldosteronizmi primar

Pacientët me hiperaldosteronizëm primar nuk duhet të trajtohen me antagonistë të angiotenzinës II, valsartan, sepse sistemi i tyre renin-angiotenzinë ndikon në sëmundjen primare.

Angioedema

Te pacientët e trajtuar me barin valsartan është raportuar angioedema, duke përfshirë enjtjen, e laringut dhe glotisit, duke shkaktuar obstrukcion të rrugëve të frymëmarrjes, respektivisht enjtje të fytyrës, buzëve, fytyrës dhe gjuhës. Te disa nga këta pacientë angioedema paraprakisht është paraqitur edhe me barna të tjera, duke përfshirë ACE inhibitorët. Amlodipina/valsartani duhet menjëherë të ndërpritet te pacientët te të cilët paraqitet angioedema, pa aplikim të sërishëm të terapisë.

Insuficienca e zemrës/gjendja pas infarktit të miokardit

Si pasojë e inhibimit të sistemit renin-angiotenzin-aldosteron, mund të priten ndryshime në funksionin e veshkave te pacientët e predisponuar. Te pacientët me insuficiencë të rëndë të zemrës, funksioni i veshkave të së cilëve varet nga aktiviteti i sistemit renin-angiotenzin-aldosteron, trajtimi me ACE inhibitorë dhe antagonistë të receptorëve të angiotenzinës është i ndërlidhur me origuri respektivisht azotermi progresive dhe (rrallë) me insuficiencë akute renale dhe/ose raste të vdekjes. Rezultate të

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

ngjashme janë shënuar me barin valsartan. Vlerësimi i gjendjes së pacientit me insuficiencë të zemrës ose gjendje pas infarktut të miokardit duhet të përfshihet edhe vlerësimi i funksionit të veshkave.

Në studimin afatgjatë, placebo-te kontrolluar (PRAISE-2) me amlodipin te pacientët me insuficiencë të zemrës, me etiologji joishemike të klasit III dhe IV sipas klasifikimit NYHA (angl. New York Heart Association), më shpesh ka ardhur deri te edema e mushkërive në grupin i cili ka marrë amlodipin edhe pse nuk ka pasur dallim të rëndësishëm në incidencën e përkeqësimit të insuficiencës së zemrës në krahasim me placebo.

Bllokatorët e kanaleve të kalciumit, duke përfshirë amlodipinën duhet të përdoren me kujdes te pacientët me insuficiencë kongjестive të zemrës, pasi që mund të rritin rrezikun nga ndodhitë kardiovaskulare dhe mortaliteti.

Stenoza e valvulës mitrale dhe të aortës

Si edhe me vazodilatorët tjerë, është indikuar kujdes i posaçëm te pacientët me stenoze mitrale ose stenoze të rëndësishme të aortës që nuk ka shkaillë të lartë.

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

Ekzistojnë dëshmi se përdorimi i njëkohshëm i inhibitorëve ACE, ARBs ose aliskirenit rritet rreziku nga hipotensioni, hiperkalemia dhe zvogëlimi i funksionit të veshkave (duke përfshirë insuficiencën akute të veshkave). Bllokada e dyfishtë e RAAS me anë të aplikimit të kombinuar të ACE inhibitorëve, ARBs ose aliskireni nuk rekomandohen në përputhje me këtë (shihni seksionin 4.5 dhe 5.1).

Nëse terapia me bllokadë të dyfishtë konsiderohet e domosdoshme, duhet të zbatohet vetëm nën mbikëqyrje të specialistit dhe me përcjellje të kujdesshme të funksionit të veshkave, elektroliteve dhe tensionit të gjakut.

ACE inhibitorët dhe ARBs nuk guxojnë të aplikohen njëkohësisht te pacientët me nefropati diabetike.

Wamlox përveç te pacientët me hipertension, nuk është testuar te popullatat tjera.

Ky bar përmban më pak se 1 mmol natrium (23 mg) për tabletë, që do të thotë se në thelb është "pa natrium".

4.5 Ndërveprimet me barnat të tjera dhe llojet tjera të ndërveprimit

Ndërveprimet e përbashkëta për kombinim

Nuk janë zbatuar testime të ndërveprimit të kombinimit valsartan/amlodipin me barna të tjera.

Duhet të merret parasysh gjatë përdorimit të njëkohshëm

Duhet patur parasysh gjatë aplikimit të njëkohshëm

Grupet e përdorura shpesh të barnave antihipertenzive (p.sh. alfa-bllokatorë, diuretikë) dhe barna të tjera të cilët si efekt të padëshirueshëm mund të shkaktojnë hipotension (p.sh. antidepressivë triciklikë, alfa bllokatorë për trajtim të hiperplazioneve beninje të prostatës) mund të rritin efektin antihipertenziv të këtij kombinimi.

Ndërveprimet e ndërlidhura me amlodipinën

Nuk rekomandohet aplikim i njëkohshëm

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

Grejpfruti ose lëngu i grejpfrutit

Aplikimi i amlodipinës me grejpfrut ose me lëng të grejpfrutit nuk rekomandohet, duke pasur parasysh se te disa pacientë mund të rritet biodisponueshmëria, që sjell deri te ulja e rritur e tensionit të gjakut.

Nevojitet kujdes gjatë përdorimit të njëkohshëm

Inhibitorët e CYP3A4

Aplikimi i njëkohshëm i amlodipinës me inhibitorë të fortë ose mesatar CYP3A4 (inhibitorët e proteazës, antimikotikët e grupit të azoleve, makrolidet si eritromicina ose klaritromicina, verapamili ose diltiazemi) mundet dukshëm të rritë disponueshmërinë e amlodipinës. Rëndësia klinike e këtyre variacioneve farmakokinetike mund të jetë më e theksuar te personat e moshuar. Prandaj, mund të jetë e nevojshme të bëhet përcjellja klinike dhe përshtatshmëria e dozës.

Induktorët e CYP3A4 (antikonvulzivët: karbamazepina, fenobarbitali, fenitoina, fosfenitoina, primidoni; rifampicina, kantarioni (Hypericum perforatum))

Gjatë aplikimit të induktorëve të njohur të CYP3A4, koncentrimi i plazmës së amlodipinës mund të ndryshojë. Prandaj, tensioni i gjakut duhet të monitorohet dhe duhet të bëhet rregullimi i dozës gjatë dhe pas marrjes së njëkohshme të barit, posaçërisht me induktorë të fortë CYP3A4 (p.sh. rifampicin, hypericum perforatum).

Simvastatina

Aplikimi i njëkohshëm i dozave të shumfishta të amlodipinës prej 10 mg dhe simvastatinës prej 80 mg, ka shkaktuar rritje të ekspozimit ndaj simvastatinës prej 77% në krahasim me aplikimin e vetëm simvastatinës. Rekomandohet kufizimi i dozës së simvastatinës në 20 mg në ditë te pacientët me amlodipin.

Dantroleni (infuziioni)

Te kafshët është vënë re fibrilacioni letal ventrikular dhe kolapsi kardiovaskular i lidhur për hiperkalemi pas aplikimit të verapamilit dhe dantrolenit intravenoz. Për shkak të rrezikut nga hiperkalemia, rekomandohet shmangia e përdorimit të njëkohshëm të bllokatorëve të kanaleve të kalciumit, siç është amlodipina, te pacientët të cilët janë të ekspozuar ndaj hipertermisë malinje në trajtimin e hipertermisë malinje.

Takrolimusi

Ekziston rrezik i shtuar i rritjes së nivelit të tacrolimusit në gjak nëse merret njëkohësisht me amlodipin. Në mënyrë që të parandalohet toksiciteti ndaj takrolimuist, përdorimi i amlodipinës i te pacientët e trajtuar me tacrolimus, kërkon monitorim të takrolimusit në gjak dhe përshtatjen e takrolimusit kur të jetë e nevojshme.

Klaritromicina

Klaritromicina është inhibitorë i CYP3A4. Ekziston rreziku i shtuar nga hipotensioni te pacientët të cilët marrin klaritromicinë me amlodipin. Mbikëqyrje e rregullt rekomandohet për pacientët të cilët marrin amlodipin bashkë me klaritromicinë.

Duhet pasur parasysh gjatë përdorimit të njëkohshëm

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

Barnat tjera

Në studimet klinike të ndërveprimeve farmakokinetike, amlodipina nuk ka ndikuar në atorvastatinën farmakokinetike, digoksinë, varfarinë ose ciklosporinë.

Ndërveprimet e ndërlidhura me valsartan

Nuk rekomandohet me aplikim të njëkohshëm

Litiumi

Rritja reverzibile e koncentrimin të litiumit në serum dhe toksiciteti janë raportuar gjatë kohës së aplikimit të njëkohshëm të ACE inhibitorëve ose antagonistëve të receptorëve të të angiotenzinës II, duke përfshirë valsartanin. Prandaj, këshillohet përcjellja e koncentrimin të litiumit në serum gjatë kohës së përdorimit të njëkohshëm. Nëse në terapi aplikohen edhe diuretikë, rreziku nga toksiciteti me litium sigurisht në mënyrë shtesë rritet me aplikimin e barit amlodipin/valsartan.

Diuretikët të cilët kursejnë kaliumin, suplementet e kaliumit, zëvendësimet për kripën e kuzhinës që përmbajnë kalium dhe produkte të tjera që mund të rritin koncentrimin e kaliumit

Nëse barnat të cilat ndikojnë në koncentrimin e litiumit duhet të përshkruhen në kombinim me valsartan, këshillohet përcjellja e koncentrimin të kaliumit në plazmë.

Nevojitet kujdes gjatë përdorimit të njëkohshëm

Barnat antiinflatore josteroide (NSAIL), duke përfshirë inhibitorët selektiv COX-2 acidin acetilsalicik (në dozë më të madhe se 3 g në ditë), dhe NSAIL-et joselektive.

Kur antagonistët e angiotenzinës II aplikohen njëkohësisht me barnat e grupeve të NSAIL-eve mund të paraqitet dobësimi i efekteve antihipertenzive. Përveç kësaj, terapia e njëkohshme e antagonistëve të angiotenzinës II dhe barnat e grupeve të NSAIL-eve mund të sjellë deri te rritja e rrezikut nga përkeqësimi i funksionit të veshkave dhe deri te rritja e koncentrimin të kaliumit në serum. Për shkak të kësaj rekomandohet përcjellja e funksionit renal në fillim të terapisë, si dhe hidratimi i duhur i pacientit.

Inhibitorët e transporterit të rimarrjes (rifampicin, ciklosporin) ose transporterit të efluksit (ritonavir)

Rezultatet e studimeve in vitro me indin e mëlçisë humane tregojnë për atë që valsartani është supstrat për transporter hepatic për rimarrjen e OATP1B1 dhe transporterit hepatic i efluksit MRP2. Aplikimi i njëkohshëm i inihibitorëve të rimarrjes (rifampicin, ciklosporin) ose transporterit i efluksit (ritonavir) mund të rritë disponueshmërinë sistematike të valsartanit.

Bllokada e dyfishtë e sistemit renin-angiotenzin-aldosteron me inhibitorë ARBs, ACE ose aliskiren

Të dhënat nga studimet klinike tregojnë se bllokada e dyfishtë e sistemit RAAS me anë të aplikimit të kombinuar të ACE inhibitorëve, ARBs ose aliskiren e ndërlidhur me frekuencë më të madhe të efekteve të padëshirueshme siç është hipotensioni dhe funksioni i zvogëluar i veshkave (duke përfshirë insuficiencën akute të veshkave) në krahasim me aplikimin e supstancës së veçantë e cila ekspozon efektin vet në sistemin RAAS (shihni seksionet 4.3, 4.4 dhe 5.1).

Barnat tjera

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

Gjatë monoterapisë me valsartan, nuk janë zbuluar ndërveprime farmakokinetike të rëndësishme klinike me këto barna: cimetidin, varfarin, furosemid, digoksin, atenolol, indometacin, hidroklorotiazid, amlodipin, glibenklamid.

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe laktacioni

Shtatzënia

Amlodipina

Nuk është vërtetuar siguria e aplikimit të amlodipinës gjatë shtatzënisë te njerëzit. Në studimet me kafshë është shënuar toksiciteti riprodaktiv gjatë marrjes së dozave të larta (shihni seksionin 5.3). Aplikimi në shtatzëni rekomandohet vetëm atëherë kur nuk ka alternativë më të sigurtë dhe kur vetë sëmundja e pashëruar bart rrezik më të madh për nënën dhe fetusin.

Valsartani

Aplikimi i antagonistëve të receptorëve të angiotenzinës II (AIIRAs) nuk rekomandohet gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë (shihni seksionin 4.4). Aplikimi i AIIRAs është i kontrindikuar gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë (shihni seksionet 4.3 dhe 4.4).

Dëshmitë epidemiologjike të cilat kanë të bëjnë me rrezikun nga teratogjeniteti pas ekspozimit ndaj ACE inhibitorëve gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë nuk janë të rëndësishme; megjithkëtë nuk mund të përjashtohet rritja e lehtë e rrezikut. Deri sa nuk ka të dhëna epidemiologjike të kontrolluara rreth rrezikut me antagonistë të receptorëve të angiotenzinës II (AIIRAs), rreziku i njëjtë mund të ekzistojë edhe për këtë klasë të barnave. Pacientet të cilat planifikojnë shtatzëni duhet të përdorin barna të tjera antihipertenzive me efikasitet dhe siguri të vërtetuar në shtatzëni, përveç nëse vazhdimi i terapisë me AIIRA konsiderohet i domosdoshëm. Kur të vërtetohet shtatzënia, duhet menjëherë të ndërpritet trajtimi me AIIRAs dhe nëse është e përshtatshme, duhet të fillohet me terapi alternative.

Është e njohur se ekspozimi ndaj AIIRA gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë te njerëzit shkakton fetotoksicitet (zvgëlim të funksionit të veshkave, oligohidramnioza, retardime të kockëzimit të kafkës) dhe toksicitete neonatale (insuficiencia e veshkave, hipotensioni, hiperkalemia) (shihni seksionin 5.3).

Nëse deri te ekspozimi ndaj barit ka ardhur në tremujorin e dytë dhe të tretë, rekomadohet kontroll me ultrazë i funksionit të veshkave dhe kafkës së fetusit.

Foshnjat, nënat e të cilëve kanë marrë AIIRAs duhet të përcillen me kujdes për shkak të hipotensionit (shihni seksionet 4.3 dhe 4.4).

Të ushqyerit me gji

Amlodipina kalon në qumështin e nënës. Proporcioni i dozës së nënës të cilën e ka marrë foshnja është vlerësuar me një gamë ndërkelizore prej 3–7%, me një maksimum prej 15%. Prandaj, amlodipina/valsartani nuk rekomandohet dhe trajtime alternative me profile sigurie më të vendosura gjatë ushqyerjes me gji janë të preferueshme, veçanërisht gjatë ushqyerjes së foshnje së porsalindur ose të lindur para kohe.

Fertiliteti

Nuk ka studime klinike lidhur me fertilitetin në kombinim me barnat valsartan/amlodipin.

Valsartani

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

Valsartani nuk ka pasur ndikim në sjelljen riprodutive të meshkujve ose femrave të minjve gjatë marrjes së dozave perorale deri në 200 mg/kg ditë. Kjo dozë është 6 herë më e madhe se sa doza maksimale e rekomanduar të njerëzit në llogaritje me mg/m² (e marrë parasysh doza perorale prej 320 mg në ditë dhe pesha trupore e pacientit prej 60 kg).

Amlodipina

Te disa pacientë të trajtuar me bllokatorë të kanaleve të kalciumit janë vënë re ndryshime reverzibile biokimike në kokën e spermatozoideve. Nuk ka të dhëna të mjaftueshme klinike rreth ndikimit potencial të amlodipinës në fertilitet. Në një studim të minjtë, janë zbuluar efekte të padëshirueshme ndaj fertilitetit të meshkujt (shihni seksionin 5.3).

4.7 Ndikimi i barnave në aftësinë e drejtimit të automjeteve dhe përdorimit të makinave

Pacientët të cilët marrin amlodipin/valsartan të cilët drejtojnë automjete motorike ose përdorin makina duhet të marrin parasysh se kohë pas kohe mund të paraqiten marramendja ose dobësia.

Amlodipina ka ndikim të lehtë ose mesatar në aftësinë e drejtimit të automjeteve dhe përdorimit të makinave. Nëse pacientët të cilët marrin amlodipin ndiejnë marramendje, kokëdhembje, lodhje ose mundim, aftësia e tyre e reagimit mund të jetë e zvogëluar.

4.8 Efektet anësore

Përmbledhja e profilit të sigurisë

Siguria e kombinimit valsartan/amlodipin është testuar në pesë studime klinike të kontrolluara me 5175 pacientë nga të cilët 2613 kanë marrë valsartan në kombinim me amlodipinën. Është treguar se efektet e vazhdueshme të padëshirueshme që më së shpeshti janë paraqitur ose kanë qenë serioze janë: nazofaringitis, influenza, ndjeshmëria, kokëdhimbja, sinkopa, hipotensioni ortostatik, edemë testikulare, edemë faciale, edema periferike, lodhje, sulme të skuqjes, astenia dhe valunge.

Paraqitja tabelare e reagimeve anësore

Efektet e padëshirueshme janë ranguar sipas frekuencës në këtë mënyrë: 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 dihet (frekuenca nuk mund të vlerësohet në bazë të të dhënave të disponueshme).

MedDRA klasifikimi i sistemit të organeve	Efektet e padëshirueshme	Frekuenca		
		amlodipin/valsartan	Amlodipin	Valsartan
Infeksionet dhe infestimet	Nazofaringiti	Shpesh	-	-
	Influenca	Shpesh		--
Çrregullimet e gjakut dhe sistemit limfatik	Zvogëlimi i nivelit të hemoglobinës dhe hematokritit	-	-	Nuk dihet
	Leukopenia	-	Shumë rrallë	-
	Neutropenia	-	-	Nuk dihet
	Trombocitopenia, ndonjëherë me purpurë	-	Shumë rrallë	Nuk dihet

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

Çrregullimet e sistemit imun	Ndjeshmëria	Rrallë	Shumë rrallë	Nuk dihet
Çrregullimi i metabolizmit dhe ushqimit	Anoreksia	Periodikisht	-	-
	Hiperkalcemia	Periodikisht	-	-
	Hiperglikemia	-	Shumë rrallë	-
	Hiperlipidemia	Periodikisht	-	-
	Hiperurikemia	Periodikisht	-	-
	Hipokalemia	Shpesh	-	-
	Hiponatremia	Periodikisht	-	-
Çrregullimet psikiatrike	Depresioni	-	Periodikisht	-
	Anksioza	Rrallë	-	-
	Insomnia/çrregullimi i fjetjes	-	Periodikisht	-
	Çrregullimet e disponimit	-	Periodikisht	-
	Konfuzioni	-	Rrallë	-
Çrregullimet e sistemit nervor	Çrregullimet e koordinimit	Periodikisht	-	-
	Marramendja	Periodikisht	Shpesh	-
	Marramendja postulare	Periodikisht	-	-
	Disgesioni	-	Periodikisht	-
	Sindroma ekstrapiramidale	-	Nije poznato	-
	Kokedhembje	Shpesh	Periodikisht	-
	Hipertonia	-	Shumë rrallë	-
	Parestezioni	Periodikisht	Periodikisht	-
	Neuropatia periferike, neuropatia	-	Shumë rrallë	-
	Somnolenca	Periodikisht	Shpesh	-
	Sinkopa	-	Periodikisht	-
	Tremor	-	Periodikisht	-
	Hipoestezia	-	Periodikisht	-
Çrregullimet e syrit	Pengesa në shikim	Rrallë	Periodikisht	-
	Çrregullime të shikimit	Periodikisht	Periodikisht	-
Çrregullimet e veshit dhe labirinthit	Tinitus	Rrallë	Periodikisht	-
	Vertigo	Periodikisht	-	Periodikisht
Çrregullimet kardiologjike	Palpitacione	Periodikisht	Shpesh	-
	Sinkopa	Rrallë	-	-
	Takikardi	Periodikisht	-	-
	Aritmi (duke përfshirë bradikardi, tahikardi ventrikulare dhe fibrilacion atrial)	-	Shumë rrallë	-
	Infarkti i miokardit	-	Shumë rrallë	-
Çrregullimet vaskulare	Sulme të skuqjes	-	Shpesh	-
	Hipotension	Rrallë	Periodikisht	-
	Hipotension ortostatik	Periodikisht	-	-
	Vaskulit	-	Shumë rrallë	Nuk dihet
	Kollitje	Periodikisht	Shumë rrallë	Periodikisht

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

Çrregullimet respiratore, torakale dhe mediastinale	Dispnea	-	Periodikisht	-
	Dhimbje faringolaringeale	Periodikisht	-	-
	Rinit	-	Periodikisht	-
Çrregullimet gastrointestinale	Siklet në bark, dhimbje në pjesën e barkut	Periodikisht	Shpesh	Periodikisht
	Çrregullime në punën e zorrëve	-	Periodikisht	-
	Opstipacion	Periodikisht	-	-
	Diarrea	Periodikisht	Periodikisht	-
	Gojë e thatë	Periodikisht	Periodikisht	-
	Dispepsi	-	Periodikisht	-
	Gastrit	-	Shumë rrallë	-
	Hiperplazion gingival	-	Shumë rrallë	-
	Nauzea	Periodikisht	Shpesh	-
	Pankreatiti	-	Shumë rrallë	-
	Vjellje	-	Periodikisht	-
Çrregullimet hepatobiliare	Rritje e vlerave të enzimeve të mëlçisë, duke përfshirë rritjen e bilirubinës në serum	-	Shumë rrallë*	Nuk dihet
	Hepatit	-	Shumë rrallë	-
	Holestaza intrahepatike, verdhëza	-	Shumë rrallë	-
Çrregullimet e lëkurës dhe indit nënlëkuror	Alopecia	-	Periodikisht	-
	Angioedema	-	Shumë rrallë	Nuk dihet
	Dermatiti buloz	-	-	Nuk dihet
	Eritema	Periodikisht	-	-
	Eritema multiforme	-	Shumë rrallë	-
	Ekzantema	Rrallë	Periodikisht	-
	Hiperhidroza	Rrallë	Periodikisht	-
	Reagimet e fotosenzitivitetit	-	Periodikisht	-
	Kruarje	Rrallë	Periodikisht	Nuk dihet
	Purpura	-	Periodikisht	-
	Puçrra	Periodikisht	Periodikisht	Nuk dihet
	Diskoloracion i lëkurës	-	Periodikisht	-
	Urtikaria dhe forma të tjera të puçrrave	-	Shumë rrallë	-
	Dermatiti eksfoliativ	-	Shumë rrallë	-
	Sindroma Stevens-Johnson	-	Shumë rrallë	-
	Edema e Quinkeut	-	Shumë rrallë	-
	Nekroliza toksike epidermale	-	Nuk dihet	-
Çrregullimet e sistemit	Artralgjia	Periodikisht	Periodikisht	-
	Dhimbje në shpinë	Periodikisht	Periodikisht	-
	Enjtje e nyjeve	Periodikisht	-	-

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

muskuloskeletor dhe indit lidhor	Spazëm i muskujve	Rrallë	Periodikisht	-
	Mialgja	-	Periodikisht	Nuk dihet
	Enjtje e muskujve	-	Shpesh	-
	Ndjenjë e rëndesës	Rrallë	-	-
Çrregullimet e veshkave dhe sistemit urinar	Koncentrimet e rritura të kreatininës në serum	-	-	Nuk dihet
	Çrregullimet e mikturacionit	-	Periodikisht	-
	Nokturia	-	Periodikisht	-
	Polakiuria	Rrallë	Periodikisht	-
	Poliuria	Rrallë	-	-
	Insuficiencia e veshkave dhe dëmtimi i funksionit të veshkave	-	-	Nuk dihet
Çrregullimet sistemit reprodutiv dhe të gjinjve	Impotenca	-	Periodikisht	-
	Disfunksioni erektil	Rrallë	-	-
	Ginekomastia	-	Periodikisht	-
Çrregullimet e përgjithshme dhe reagimet në vendin e aplikimit	Astenia	Shpesh	Periodikisht	-
	Siklet, mundim	-	Periodikisht	-
	Lodhje	Shpesh	Shpesh	Periodikisht
	Edem e fytyrës	Shpesh	-	-
	Sulme të skuqjes	Shpesh	-	-
	Shpuarje në gjoks	-	Periodikisht	-
	Edemë	Shpesh	Shpesh	-
	Edema periferike	Shpesh	-	-
	Dhimbje	-	Periodikisht	-
	Edemë e fryrë	Shpesh	-	-
Testimet	Rritja e koncentrimet të kaliumit në serum	-	-	Nuk dihet
	Rritja e masës trupore	-	Periodikisht	-
	Zvogëlimi i peshës trupore	-	Periodikisht	-

* Më së shpeshti e bashkuar me holestazë

Informacionet shtesë të lidhura me kombinimin

Edema periferike, efekt i njohur i padëshirueshëm i amlodipinës, në përgjithësi më rrallë është vënë re te pacientët të cilët kanë marrë kombinim me amlodipin /valsartan se sa te ata që kanë marrë amlodipin si monoterapi. Në studimet klinike të dyfishta të verbëra, të kontrolluara, incidenca e edemës periferike varësisht nga doza ka qenë si në vazhdim:

% pacientë të të cilët është paraqitur edema periferike		Valsartan (mg)				
Amlodipin (mg)	0	3,0	5,5	2,4	1,6	0,90
	2,5	8,0	2,3	5,4	2,4	3,9
	5	3,1	4,8	2,3	2,1	2,4
	10	10,3	NA	NA	9,0	9,5

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

Incidenca mesatare e edemës periferike me peshë të barabartë për çdo dozë ka qenë 5,1% në kombinim me amlodipin /valsartan.

Informacione shitesë të lidhura me komponentat e veçanta

Efektet e padëshirueshme të cilat më parë janë vënë re te aplikimi i komponentave të veçanta (amlodipin ose valsartan) mund të jenë efekte anësore potenciale dhe kombinime të amlodipin /valsartan, edhe pse nuk janë vënë re në studimet klinike ose në periudhën e postmarketingut.

<u>Amlodipina</u>	
<i>Shpesh</i>	Somnolenca, marramendja, palpitacione, dhimbje abdominale, mundim, enjtje e muskujve.
<i>Periodikisht</i>	Pagjumësi, ndyrshime të disponimit (duke përfshirë anksiozën), depresion, tremor, disgesi, sinkopë, hipoestezi, çrregullim i shikimit (duke përfshirë diplopinë), zhurmë në veshë, hipotension, dispne, rinit, vjellje, dispepsi, alopeci, purpurë, diskoloracion i lëkurës, hiperhidrozë, kruarje, ekzantemë, mialgji, grçe të muskujve, dhimbje, çrregullim i zbrazjes së fshikëzës së urinës, urinim i shpeshtë, impotencë, ginekomasti, dhimbje në gjoks, mundim, rritje e peshës trupore, zvogëlimi i peshës trupore.
<i>Rrallë</i>	Konfuzion
<i>Shumë rrallë</i>	Leukocitopenia, trombocitopenia, reagime alergjike, hiperglikemia, hipertonia, neuropatia periferike, infarkti i miokardit, aritmi (duke përfshirë bradikardinë, takikardinë ventrikulare dhe fibrilacionin atrial), vaskulit, pankreatit, gastrit, hiperplazion i gingivës, hepatit, verdhëzë, rritje e enzimeve të mëlçisë*, angioedemë, eritema multiforme, urtikari, dermatit eksfoliativ, sindroma e Stevens–Johnson-it, edema e Quinckeut (angioedema), fotosenzitiviteti.
<i>Nuk është e njohur</i>	Çrregullimi ekstrapiramidal
* Më së shpeshti e bashkuar meolestazë	
<u>Valsartani</u>	
<i>Nuk është e njohur</i>	Zvogëlimi i nivelit të hemoglobinës, zvogëlimi i hematokritit, neutropenia, trombocitopenia, rritja e koncentrimin të kaliumit në serum, rritja e vlerave të enzimës së mëlçisë duke përfshirë rritjen e bilirubinës në serum, insuficienca e veshkave dhe dëmtimi i funksionit të veshkave, rritja e kreatininës në serum, angioedema, mialgja, vaskuliti, ndjeshmëria duke përfshirë sëmundjen e serumit.

Raportimi i efekteve anësore

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

4.9 Mbidozimi

Simptomat

Nuk ka dëshmi lidhur me mbidozimin e barit amlodipin/valsartan. Simptomat kryesore të mbidozimit me valsartan janë hipotensioni i mundshëm i theksuar me marramendje. Mbidozimi me amlodipin mund të shkaktojë vazodilatim të tepruar periferik dhe takikardi refleksive të mundshme. Është raportuar edhe hipotension i rëndësishëm dhe potencial i zgjatur sistemik, deri në gjendjen e shokut me rezultat të mundshëm të vdekshmërisë.

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

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

Trajtimi

Nëse nuk ka kaluar shumë kohë nga injestioni, mund të shqyrtohet stimulimi i vjelljes ose lavazhit gastrik. Aplikimi i thëngjillit aktiv te vullnetarët e shëndetshëm menjëherë pas ose deri në dy orë pas aplikimit të amlodipinës ka pasur si rezultat zvogëlim të rëndësishëm të resorbimit të amlodipinës. Hipotensioni i rëndësishëm klinik për shkak të mbidozimit me kombinim valsartan/amlodipin kërkon mbështetje aktive kardiovaskulare, duke përfshirë përcjellje të shpeshtë të funksionit të zemrës dhe funksione respiratore, ngritjen e ekstremiteteve si dhe kujdesin ndaj vëllimit të lëngut në qarkullimin e sekretimit të urinës. Vazokonstriktori mund të ndihmojë në kthimin e tonusit vaskular dhe tensionit të gjakut, me kusht që të mos ketë kundërrindime për përdorimin e tij. Kalcium-glukonati, i përdorur në mënyrë intravenoze mund të jetë i rëndësishëm në shkatërrimin e efekteve të bllokadës së kanaleve të kalciumit.

Valsartani dhe amlodipina sigurisht nuk mund të hiqen nga organizmi me anë të hemodializës.

5. KARAKTERISTIKAT FARMAKOLOGJIKE

5.1 Karakteristikat farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: Barnat të cilat veprojnë në sistemin renin-angiotenzinë; antagonistët e angiotenzinës II dhe bllokatorët e kanaleve të kalciumit, ATC code: C09DB01.

Amlodipina/valsartani paraqet kombinimet e dy komponentave antihipertenzive me mekanizëm komplementar të veprimit në kontrollin e tensionit të gjakut te pacientët me hipertension esencial: amlodipina i takon grupit të bllokatorëve të kanaleve të kalciumit (BKK) kurse valsartani antagonistëve të receptorëve të angiotenzinës II (ARA). Kombinimi i këtyre medikamenteve ka efekt antihipertenziv, duke zvogëluar tensionin e gjakut në shkallë më të madhe se sa me çdo komponentë veç e veç.

Amlodipina/valsartani

Kombinimi i amlodipinës me valsartan shkakton ulje aditive të tensionit të gjakut të varur nga doza në kuadër të gjerësisë terapeutike. Efekti antihipertenziv pas një doze të barit të kombinuar zgjatë për 24h.

Studimet e kontrolluara placebo

Më shumë se 1400 pacientë hipertenziv kanë marrë valsartan/amlodipin një herë në javë në dy studime të kontrolluara placebo. Në studim kanë marrë pjesë të rriturit me hipertension esencial të lehtë deri të mesëm të pakompliku (tensioni i gjakut i mesëm diastolik në pozitë ulur ≥ 95 dhe < 110 mmHg). Insuficienca e zemrës, diabetes mellitus i tipit I dhe diabetes mellitus i tipit II i kontrolluar dobët dhe përjetimi i infarkt të miokardit ose insultit cerebrovaskular gjatë vitit të fundit kanë qenë kritere për përjashtimin e pacientëve.

Studimet e kontrolluara aktive te pacientët të cilët nuk kanë reaguar ndaj monoterapisë

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

Studimi multicentrik, i randomizuar, dyfish i verbër, aktiv- i kontrolluar me grupet paralele ka treguar normalizimin e tensionit të gjakut (vlëra e ulët e tensionit diastolik të gjakut në pozitë ulur <90 mmHg në fund të studimit) te pacientët të cilët nuk e kanë kontrolluar mirë tensionin e gjakut me valsartan në dozë prej 160 mg, edhe atë të 75% pacientëve të trajtuar me kombinimin amlodipine/ valsartan 10 mg/160 mg dhe 62% pacientëve të trajtuar me kombinimin amlodipine/ valsartan 5 mg/160 mg, në krahasim me 53% të pacientëve të cilët kanë mbajtur terapinë me valsartan në dozë prej 160 mg. Shtojca e amlodipinës në dozë prej 10 mg dhe 5 mg ka shkaktuar zvogëlim shtesë të tensionit të gjakut sistolik/diastolik për 6,0/4,8 mmHg dhe 3,9/2,9 mmHg, në krahasim me pacientët të cilët kanë mbajtur terapi vetëm me valsartan prej 160 mg.

Studimi multicentrik, i randomizuar, dyfish i verbër, i kontrolluar aktiv me grupet paralele ka treguar normalizimin e tensionit të gjakut (vlëra e ulët e tensionit diastolik të gjakut në pozitë ulur <90 mmHg në fund të studimit) te pacientët tensioni i gjakut të së cilët nuk ka qenë i kontrolluar në mënyrë adekuate në dozë prej 10 mg, edhe atë të 78% e pacientëve të trajtuar me kombinim amlodipine/ valsartan në dozë prej 10 mg/160 mg, në krahasim me 67% pacientëve të cilët kanë mbajtur terapinë me amlodipin në dozë prej 10 mg. Shtojca e valsartanit në dozë prej 160 mg ka shkaktuar zvogëlim shtesë të tensionit të gjakut sistolik/diastolik për 2,9/2,1 mmHg, në krahasim me pacientët të cilët kanë mbetur vetëm me dozë të amlodipinës prej 10 mg.

Kombinimi amlodipine/ valsartan gjithashtu është testuar në studim aktiv të kontrolluar te 130 pacientë hipertenziv me tension diastolik të gjakut në pozitë ulur prej ≥ 110 mmHg dhe <120 mmHg. Në këtë studim (tensioni i gjakut 171/113 mmHg në fillim të studimit) regjimi amlodipine/ valsartan prej 5 mg/160 mg i titruar deri më 10 mg/160 mg ka zvogëluar tensionin e gjakut në pozitë ulur për 36/29 mmHg në krahasim me 32/28 mmHg sa është paraqitur te regjimi lizinopril/hidroklortiazid prej 10 mg/12,5 mg i titruar deri më 20 mg/12,5 mg.

Në dy studime afatgjate të përcjelljes, efekti i kombinimit amlodipine/ valsartan është mbajtur më gjatë se një vit. Ndërrerja e përnjëhershme e aplikimit të barit nuk ka qenë i bashkuar me rritje të shpejtë të tensionit të gjakut.

Mosha, gjinia, rasa ose indeksi i peshës trupore (≥ 30 kg/m², <30 kg/m²) nuk ka ndikuar në përgjigjen terapeutike në kombinimin amlodipine/ valsartan.

Kombinimi i barnave amlodipine/ valsartan nuk ka qenë i testuar në asnjë popullatë tjetër përveç te pacientët me hipertension. Valsartani është shqyrtuar te pacientët pas infarktit të miokardit dhe me insuficiencë të zemrës. Amlodipina është testuar te pacientët me anginë kronike stabile, anginë vazospastike dhe sëmundje koronare arteriale të vërtetuara në mënyrë angiografike.

Amlodipina

Amlodipina, komponenta e kombinimit amlodipine/ valsartan inhibon hyrjen transmembranore të joneve të kalciumit në muskulin e zemrës dhe muskulin e butë vaskular. Mekanizmi i efektit antihipertenziv të amlodipinës bazohet në ndikimin direkt relaksues në muskulin e butë vaskular, zvogëlimin e rezistencës vaskulare periferike dhe tensionit të gjakut. Të dhënat eksperimentale tregojnë se amlodipina lidhet me vendet lidhore dihidropiridinike si dhe jo-dihidropiridinike. Proceset e kontraktimit të muskujve të zemrës dhe muskulit të butë vaskular janë të varura nga hyrja e joneve të kalciumit në këto qeliza nëpërmjet kanaleve specifike të joneve.

Pas aplikimit të dozave terapeutike te pacientët me hipertension, amlodipina shkakton vazodilatacion, që shkakton zvogëlim të tensionit të gjakut në pozitë shtrirë dhe pozitë postulare. Kjo ulje e tensionit të gjakut nuk është e përcjellur me ndryshime të rëndësishme në shpejtësinë e punës së zemrës ose nivelet e kateholaminës në plazmë gjatë aplikimit kronik.

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

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

Te pacientët hipertenziv me funksion normal të veshkave, dozat terapeutike të amlodipinës shkaktojnë zvogëlim të rezistencës renale vaskulare dhe rritje të shpejtësisë së filtrimit glomerular dhe rrjedhjes efektive të plazmës, pa ndryshime në tensionit të filtrimit ose paraqitjes së proteinurisë.

Si edhe te bllokatorët tjerë të kanaleve të kalciumit, përcjellja hemodinamike e funksionit të zemrës gjatë qetësisë dhe gjatë kohës së aktivitetit fizik te pacientët me funksion normal të ventrikulave të trajtuara me amlodipinë, në përgjithësi është treguar rritje e lehtë e indeksit të zemrës pa ndikim të rëndësishëm në dp/dt as në tensionin përfundimtar diastolik ose vëllimin e ventrikulës së majtë. Në studimet hemodinamike, amlodipina nuk ka qenë e ndërlidhur me efektet negative inotropike kur është aplikuar në kuadër të dozave terapeutike te kafshët intakte dhe të njerëzit, edhe kur është aplikuar njëkohësisht me beta bllokatorë te njerëzit.

Amlodipina nuk ndyshon funksionin e nyjes sinoatriale ose përçueshmërisë atrioventrikulare te kafshët intakte dhe te njerëzit. Në studime klinike në të cilat amlodipina është aplikuar në kombinim me beta bllokatorë pacientëve të cilët kanë qenë të sëmurë nga hipertensioni ose angina pectoris, nuk janë vënë re efekte të padëshiruara ndaj parametrave elektrokardiografike.

Aplikimi te pacientët me hipertension

Studimi dyfish i verbër i randomizuar i morbiditetit-mortalitetit me titull ALLHAT (angl. Antihypertensive and Lipid-Loëering treatment to prevent Heart Attack Trial) është zbatuar për të krahasuar terapitë e reja: amlodipina në dozë prej 2,5-10 mg në ditë (bllokatorë të kanaleve të kalciumit) dhe lizinopril 10-40 mg në ditë (ACE- inhibitorë) si terapi e zgjedhjes së parë në krahasim me diuretikët tiaze, klortalidon në dozë prej 12,5-25 mg në ditë në terapinë e hipertensionit të lehtë deri mesatar.

Janë randomizuar gjithsej 33,357 pacientë hipertenziv të moshës 55 vjet ose më të moshuar dhe janë përcjellur mesatarisht për 4,9 vjet. Pacientët kanë pasur faktorë shtesë të rrezikut për sëmundje koronare të zemrës, duke përfshirë: infarkti paraprak i miokardit ose sulmi në tru (më shumë se 6 muaj para përfshirjes në studim) ose sëmundje tjetër aterosklerotike kardiovaskulare të dokumentuar (gjithsej 51,5%), diabetes melitus të tipit 2 (36,1%), lipoproteina të dendësisë së madhe (HDL) – kolesterol <35 mg/dl ose <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofi të ventrikulës së majtë të diagnostikuar me elektrokardiogram ose ehokardiografi (20,9%), status të duhanpirësve aktiv (21,9%).

Parametri primar i përcjelljes së rezultatit ka qenë i përbërë nga sëmundja koronare fatale ose infarkti jofatal i miokardit. Nuk ka pasur dallime të rëndësishme në parametrin primar të përcjelljes së rezultatit në mes të terapisë së bazuar në amlodipinë dhe asaj të bazuar në klortalidon: marrëdhënia e rrezikut (angl. risk ratio, RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. Në mesin e parametrave sekondare të përcjelljes së rezultatit, incidenca e insuficiencës së zemrës (pjesa përbërëse e rezultateve të komplikuara të kombinuara kardiovaskulare) ka qenë dukshëm më e lartë në grupin me amlodipin në krahasim me grupin me klortalidon (10,2% ndaj 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Por, nuk ka pasur dallim të rëndësishëm në mortalitet nga të gjithë shkaktarët në mes të terapisë së bazuar në amlodipin dhe asaj të bazuar në klortalidon: RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Valsartani

Valsartani është bar peroral aktiv, antagonistë i fortë dhe specifik i receptorëve për angiotenzinën II. Vepron në mënyrë selektive në nënlojin e receptorëve AT1, që është përgjegjës për efektet e njohura të angiotenzinës II. Rritja e koncentrimet të angiotenzinës II në plazmë pas bllokadës koji të receptorëve AT1 me valsartan mund të stimulojë aktivitetin e receptorëve të lirë AT2, efektet e të

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

cilëve duket se janë në kundërshtim me efektet e ndërmjetësuar me receptorë AT1. Valsartani nuk posedon aktivitet të agonistit parcial në nivel të receptorëve AT1 dhe ka afinitet shumë më të madh (rreth 20,000 herë) ndaj receptorëve AT1 se sa ndaj receptorëve AT2.

Valsartani nuk inhibon ACE, gjithashtu të njohur edhe si kininaza II, që konverton angiotenzinën I në angiotenzinë II dhe zbërthen bradikininën. Duke pasur parasysh se nuk ka efekt ACE dhe nuk ka rritje të bradikininës dhe supstancës P, antagonistët e receptorëve për angiotenzinë II nuk kanë karakteristikë që të shkaktojnë kollitje. Në studimet klinike në të cilat valsartani ka qenë i krahasuar me ACE inhibitorë, incidenca e kollitjes së thatë ka qenë dukshëm më e ulët ($p < 0,05$) te pacientët e trajtuar me valsartan (2,6%) se sa te pacientët e trajtuar me ACE inhibitorë (7,9%). Në studimet klinike te pacientët të cilët në anamnezë kanë pasur kollitje të thatë gjatë terapisë me ACE inhibitorë, te 19,5% të testuar të cilët kanë marrë valsartan dhe 19,0% të atyre që kanë marrë diuretikë tiazide është paraqitur kollitja në krahasim me 68,5% të atyre që janë trajtuar me ACE inhibitorë ($p < 0,05$). Valsartani nuk lidhet dhe nuk bllokon receptorët e hormoneve tjera dhe as kanalet e joneve për të cilat dihet se janë të rëndësishme në rregullimin kardiovaskular.

Aplikimi i valsartanit te pacientët me hipertension ka shkaktuar rënie të tensionit të gjakut pa ndikim në shpejtësinë e punës së zemrës.

Te numri më i madh i pacientëve, pas aplikimit peroral të dozës së veçantë, fillimi i efektit antihipertenziv fillon pas 2 orëve, kurse zvogëlimi më i madh i tensionit të gjakut arrihet gjatë 4 deri 6 orë. Efekti antihipertenziv pas aplikimit të barit zgjatë më gjatë se 24 orë. Gjatë aplikimit të dozës së përsëritur, ulja maksimale e tensionit të gjakut me çfarëdo doze zakonisht arrihet në afat prej 2–4 javëve dhe mbahet gjatë terapisë afatgjatë. Ndërpërja e përnjëhershme e valsartanit nuk ka qenë e lidhur me hipertensionin kthyes ose me efekte të tjera të padëshirueshme.

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

Në dy studime të mëdha të randomizuara të kontrolluara (ONTARGET – Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Enalapril Global Endpoint Trial) dhe iVA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) kanë studiuar aplikimin e kombinimit të inhibitorëve ACE dhe bllokatorëve të receptorëve të angiotenzinës II.

ONTARGET ka qenë studim i zbatuar te pacientët me histori të sëmundjeve kardiovaskulare ose cerebrovaskulare ose me diabetes mellitus të tipit 2 të përcjellur me dëmtimin e organit të caktuar. VA NEPHRON-D ka qenë studim i zbatuar te pacientët me diabetes mellitus të tipit 2 dhe nefropati diabetike.

Të dy studimet kanë treguar se nuk ka efekt të rëndësishëm të volitshëm në rezultate të veshkave dhe/se kardiovaskulare dhe mortalitet, kurse është vënë re rreziku i shtuar nga hiperkalemia, dëmtimi akut i veshkave dhe/se hipotensioni në krahasim me monoterapinë. Duke pasur parasysh efektet farmakodinamike të ngjashme në mes tyre, këto rezultate janë relevante edhe për ACE inhibitorët tjerë dhe bllokatorët e receptorëve të angiotenzinës II.

Në përputhje me këtë, ACE inhibitorët dhe bllokatorët e receptorëve të angiotenzinës II nuk guxojnë të përdoren njëkohësisht te pacientët me nefropati diabetike (shihni seksionin 4.4).

Studimi ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ka qenë i menduar për studimin e dobisë së shtojcës së aliskirenit në terapi standarde me ACE inhibitorë ose bllokatorë të receptorëve të angiotenzinës II te pacientët me diabetes mellitus të tipit 2 dhe sëmundje kronike të veshkave, sëmundje kardiovaskulare ose të dyja. Studimi është ndërprerë para skadimit të afatit të parashikuar për shkak të rrezikut nga shkaktimi i rezultateve të dëmshme. Sëmundja kardiovaskulare dhe sulmi në tru janë më të shpeshta në numër në grupin i cili ka

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

marrë aliskiren në krahasim me grupin i cili ka marrë placebo, kurse efektet e padëshirueshme dhe efektet serioze të padëshirueshme të rëndësishme (hiperkalemia, hipotensioni dhe disfunksioni i veshkave) kanë qenë më të shpeshta në grupin i cili ka marrë aliskiren në krahasim me grupin i cili ka marrë placebo.

5.2 Të dhënat farmakokinetike

Lineariteti

Amlodipina dhe valsartani posedojnë farmakokinetikë lineare.

Amlodipina/valsartani

Pas aplikimit oral të kombinimit valsartan/amlodipin, koncentrimi maksimal i valsartanit në plazmë arrihet për 3, kurse e amlodipinës për 6-8 orë. Shpejtësia dhe shkalla e resorbimit të kombinimit amlodipine/ valsartan janë ekuivalente me biodisponueshmërinë e valsartanit dhe amlodipinës kur të aplikohen si tableta të ndara.

Amlodipina

Resorbimi: Pas aplikimit peroral të dozave terapeutike si forma të ndara të dozimit, koncentrimi maksimal i amlodipinës në plazmë arrihet për 6-12 orë. Biodisponueshmëria absolute është në mes të 64% dhe 80%. Aplikimi i ushqimit nuk ndikon në biodisponueshmërinë e amlodipinës.

Distribuími: Vëllimi i distribuimit është rreth 21 l/kg. Studimet in vitro me amlodipin kanë treguar se rreth 97,5% e barit në qarkullim lidhet për proteinat e plazmës.

Biotransformimi: Amlodipina në mënyrë intenzive (rreth 90%) metabolizohet në mëlçi deri në metabolitet joaktive.

Eliminimi: Eliminimi i amlodipinës nga plazma është dyfazore, me eliminimin terminal të gjysmëkohës prej rreth 30 deri 50 orë. Koncentrimet e barit në plazmë në gjendje të barazpeshës arrihet pas aplikimit të përhershëm gjatë 7-8 ditëve. Me urinë sekretohet 10% e amlodipinës së pandryshueshme dhe 60% e metaboliteve të amlodipinës.

Valsartani

Resorbimi: Pas aplikimit peroral të valsartanit, koncentrimet maksimale në plazmë arrihen pas 2 deri 4 orëve. Vlera mesatare e biodisponueshmërisë absolute është 23%. Aplikimi i ushqimit zvogëlon ekspozimin (e shprehur si PIK) valsartani për rreth 40% dhe vlerave maksimale në plazmë i (C_{max}) për rreth 50%, edhe pse për rreth 8 orë pas aplikimit të dozës, koncentrimet në plazmë janë të ngjashme te pacientët të cilët barin e kanë marrë në esëll ose pas ushqimit. Ky zvogëlim i vlerave të PIK-ut megjithkëtë nuk përcjell zvogëlimin e rëndësishëm klinikisht të efektit terapeutik kështu që valsartani mund të jepet me ushqim ose pa të.

Distribuími: Vëllimi i distribuimit në gjendje të barazpeshës është për valsartanin pas aplikimit intravenoz rreth 17 litra, duke treguar se valsartani nuk distribuohet gjerësisht në inde. Valsartani në shkallë të lartë lidhet për proteina të plazmës (94-97%), kryesisht për albumina të serumit.

Biotransformimi: Valsartani nuk iu nënshtrohet metabolizmit në shkallë të lartë, duke pasur parasysh se tek rreth 20 % të dozës metabolizohet. Hidroksi-metaboliti në koncentrim të ulët identifikohet në plazmë (më pak se 10% në krahasim me PIK'un për valsartanin). Ky metabolit është farmakologjikisht joaktiv.

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

Eliminimi: Valsartani tregon kinetikë të zbërthimit multieksponecial ($t_{1/2\alpha} < 1$ h i $t_{1/2\beta}$ rreth 9 h). Valsartani në mënyrë primare eliminohet me anë të fecesit (rreth 83% të dozës) dhe me urinë (rreth 13% dozës), kryesisht në formë të pandryshueshme. Pas aplikimit intravenoz, klirensi i valsartanit nga plazma është rreth 2 l/h dhe klirensi renal është rreth 0,62 l/h (rreth 30% të klirensit të përgjithshëm). Gjysmëkohë e eliminimit të valsartanit është 6 orë.

Popullatat e posaçme

Popullata pediatrike (më të vegjël se 18 vjet)

Nuk ka të dhëna farmakokinetike për popullatën pediatrike.

Të moshuarit (65 vjet e më shumë)

Koha e arritjes së koncentrimin maksimal të amlodipinës në plazmë është e ngjashme te pacientët e rinj dhe të moshuar. Te pacientët e moshuar klirensi i amlodipinës ka tendencë të rënies, që shkakton rritje të sipërfaqes në lakore (PIK) dhe kohëzgjatje të gjysmëkohës së eliminimit. Vlera mesatare sistematike e vlerës së PIK-ut të valsartanit është më e madhe 70% te të moshuarit se sa te pacientët e rinj, për këtë arsye nevojitet kujdes kur të rritet.

Dëmtimi i funksionit të veshkave

Dëmtimi i funksionit të veshkave nuk ndikon dukshëm në farmakokinetikën e amlodipinës. Siç është pritur për komponimin për të cilin klirensi renal paraqet vetëm 30% nga klirensi i përgjithshëm në plazmë, nuk është vënë re korrelacioni në mes të funksionit të veshkave dhe ekspozimit sistematik ndaj valsartanit.

Dëmtimi i funksionit të mëlçisë

Të dhënat janë shumë të kufizuara lidhur me aplikimin e amlodipinës te pacientët me dëmtim të funksionit të mëlçisë. Pacientët me dëmtim të funksionit të mëlçisë kanë klirens të amlodipinës të zvogëluar që shkakton rritje të vlerave të PIK-ut afërsisht për rreth 40-60%. Mesatarisht, te pacientët me sëmundje kronike të lehtë deri mesatare të mëlçisë, ekspozimi (i përcaktuar sipas vlerave të PIK-ut) ndaj valsartanit është dy herë më i madh se sa ato që janë matur te vullnetarët e shëndetshëm (kompatibile sipas moshës, gjinisë dhe peshës trupore). Kujdes të posaçëm duhet patur te pacientët me sëmundje të mëlçisë (shihni seksionin 4.2).

5.3 Të dhënat paraklinike rreth sigurisë së barit

Amlodipina/valsartani

Reagimet e padëshirueshme të vëna re në studimet me kafshët me rëndësi të mundshme klinike kanë qenë:

Shenjat histopatologjike të ndezjes së gjëndrrave të lukthit të vëna re te minjtë meshkuj gjatë ekspozimit prej rreth 1,9 (valsartan) dhe 2,6 (amlodipin) herë më e madhe se sa doza klinike prej 160 mg valsartan dhe 10 mg amlodipin. Në dozat më të mëdha, ka ardhur deri te ulçeracioni dhe erozioni i mukozës së lukthit te minjtë meshkuj dhe femra. Ndryshime të ngjashme janë vënë re në grupin i cili ka marrë vetëm valsartan (8,5 deri 11,0 herë doza më të mëdha nga dozat klinike të valsartanit prej 160 mg).

Incidenca e rritur dhe pesha e bazofilisë/hijalinizimit renal tubular si dhe ndezja intersticiale limfocitare dhe hipertrofia e medias së arterioleve në ekspozimet 8–13 (valsartan) dhe 7–8 (amlodipin)

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

herë doza më të mëdha klinike prej 160 mg valsartan dhe 10 mg amlodipin. Ndryshime të ngjashme janë vënë re edhe në grupin vetëm me valsartan (ekspozimi 8,5–11,0 herë më i madh se doza klinike prej 160 mg valsartan).

Në studimin e zhvillimit embrio-fatal te minjtë, është rritur incidenca e ureterit të dilatuar, malformimi i ashtit të gjoksit dhe jokockëzimi i falangave në shputat e përparme gjatë ekspozimit prej rreth 12 (valsartan) dhe 10 (amlodipinën) herë më i madh se sa doza klinike prej 160 mg valsartan dhe 10 mg amlodipin. Zgjerimi i ureterit gjithashtu është vënë re në grupin i cili ka marrë vetëm valsartan (dozat 12 herë më të mëdha se sa dozat klinike për valsartan, dhe kjo është 160 mg). Janë vënë re shenja sporadike të toksicitetit te minjtë femra (me peshë mesatarisht të zvogëluar të trupit). Doza pa efekt të dëmshëm NOEL (angl. No-Observed-Effect-Level, NOEL) në pikëpamje të ndikimit në zhvillim ka qenë trefish (për valsartan) dhe katërfish (për amlodipin) niveli i ekspozimit (në bazë të AUC).

Nuk ka pasur tregues të mutagjenitetit, klastogjenitetit ose karcinogjenitetit për komponenta të veçanta të këtij kombinimi.

Amlodipina

Toksiciteti riprodhues

Studimet e riprodhimit te minjtë kanë treguar shtyerjen e ditës së plleshmërisë, kohëzgjatje të lindjes dhe mbijetesë të zvogëluar të vegjëlit në doza afërsisht 50 herë më të mëdha se sa dozat maksimale të rekomanduara te njerëzit në bazë të mg/kg.

Çrregullimi i fertilitetit

Nuk ka pasur efekte në fertilitet te minjtë të cilët kanë marrë amlodipin (meshkujt 64 ditë dhe femrat 14 ditë para mbarësimit) në doza edhe deri në 10 mg/kg/ditë (8 herë më të mëdha* se sa doza e rekomanduar maksimale te njerëzit prej 10 mg në bazë të mg/m²). Në studimin e dytë me minjtë në të cilët meshkujve iu është dhënë amlodipin-besilat 30 ditë në doza të cilat kanë qenë të ngjashme me dozat te njerëzit në bazë të mg/kg, është vënë re koncentrimi i hormonit folikulostimulues dhe testosteronit, si dhe zvogëlimi i dendësisë së spermës dhe numrit të spermatozoideve të pjekura dhe qelizave të Sertolievit.

Kancerogjeneza, mutagjeneza

Te minjtë të cilët nëpërmjet ushqimit kanë marrë ushqim, amlodipina gjatë dy vjetëve në koncentrimet të llogaritura ashtu që niveli ditor i dozimit të jetë prej 0,5, 1,25 dhe 2,5 mg/kg/ditë, nuk janë paraqitur dëshmi rreth kancerogjeniteti. Dozat më të mëdha (te minjtë afërsisht njësoj, kurse te minjtë e mëdhenj dy herë* më të mëdha se sa doza klinike e rekomanduar prej 10 mg në bazë të mg/m²) kanë qenë të përfafërta me dozat e toleruara maksimale te minjtë por jo edhe te minjtë e mëdhenj.

Studimet e mutagjenezës nuk kanë zbuluar asnjë efekt lidhur me barin as në nivel të gjeneve dhe as në nivel të kromosomeve.

* Në bazë të peshës trupore prej 50 kg

Valsartani

Të dhënat paraklinike të marra në bazë të studimeve konvencionale të farmakologjisë së sigurisë, toksicitetit të dozave të përsëritura, gjenotoksicitetit, karcinogjenitetit potencial dhe toksicitetit riprodhues dhe zhvillimor, nuk tregojnë për rreziqe të posaçme gjatë aplikimit të barit.

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

Te minjtë, dozat të cilat janë toksike për nënën (600 mg/kg/ditë) gjatë ditëve të fundit të gjestacionit dhe laktacionit kanë shkaktuar mbijetesë më të vogël, shtim më të vogël në peshë dhe vonesë në zhvillim (ndarje e laprës së veshit dhe hapje e kanalit të veshit) te të rinjtë (shihni seksionin 4.6). Këto doza te minjtë (600 mg/kg/ditë) janë afërsisht 18 herë më të mëdha se sa doza e rekomanduar humane në bazë të mg/m² (në llogari supozohet doza orale prej 320 mg/ditë dhe pacienti prej 60 kg).

Në studimet joklinike të sigurisë, dozat e larta të valsartanit (200 deri 600 mg/kg të peshës trupore) kanë shkaktuar zvogëlim të parametrave të rruazave të kuqe të gjakut te minjtë (eritrocitet, hemoglobina, hematokriti) dhe dëshmi rreth ndryshimeve të hemodinamikës së veshkave (urea e plazmës e rritur lehtë dhe hiperplazione tubulare të veshkave dhe bazofilisë të meshkujt). Këto doza te minjtë (200 dhe 600 mg/kg/ditë) janë afërsisht 6 dhe 18 herë më të mëdha se sa doza maksimale e rekomanduar te njerëzit, në bazë të mg/m² (kalkulimet supozojnë dozën orale prej 320 mg/ditë dhe për pacientë prej 60 kg).

Tek majmunët marmozetë me doza të ngjashme, ndryshimet kanë qenë të ngjashme, edhe pse pak më të rënda, posaçërisht kur bëhet fjalë për veshkat ku ndryshimet janë zhvilluar deri në nefropati, të cilat kanë përfshirë vlera më të rritura të ureas dhe kreatininës.

Hipertrofia e qelizave jukstaglomerulare të veshkave gjithashtu ka qenë e vënë re te të dyja llojet. Konsiderohet se të gjitha ndryshimet kanë qenë të shkaktuara me efekt farmakologjik të valsartanit që ka prodhuar hipotension të zgjatur, posaçërisht tek majmunët marmozetë. Për dozat terapeutike të valsartanit te njerëzit, duket se hipertrofia e qelizave jukstaglomerulare renale nuk është e rëndësishme.

6. INFORMACIONE FARMACEUTIKE

6.1 Lista e substancave ndihmëse

Bërthama e tabletës:

Celuloza, mikrokristallore
Manitol
Stearat magnezi
Kroskarmeloza natrium
Povidon
Silic, koloid i anhidruar
Natrium laurilsulfat

Film mbështjellja:

Polivinil alkool
Titan dioksid (E171)
Macrogol
Talk
Oksid hekuri i verdhë (E172)

6.2 Papajtueshmëritë

Nuk janë të aplikueshme.

6.3 Afati i përdorimit

3 vjet

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

6.4 Masa të posaçme të sigurisë

Të ruhet në temperaturë deri në 30°C.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e paketimit

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

6.6 Masa të posaçme për deponimin e materialit

Çdo produkt i papërdorur ose material mjekësor duhet të deponohet në përputhje me rregullat lokale në fuqi.

7. BARTËSI I LEJES

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

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

MA-0193/17/09/2021,MA-0192/17/09/2021,MA-0191/17/09/2021

9. DATA E LEJES SË PARË/RIPËRTËRITJA E LEJES

17.09.2021

10. DATA E REVIDIMIT TË TEKSTIT

02/2023