

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Co-Amlessaneo 5 mg/1,25 mg/5 mg comprimate
Co-Amlessaneo 10 mg/2,5 mg/5 mg comprimate
Co-Amlessaneo 10 mg/2,5 mg/10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Co-Amlessaneo 5 mg/1,25 mg/5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține 5 mg perindopril arginină (echivalent cu perindopril 3,395 mg), 1,25 mg indapamidă și besilat de amlodipină echivalent cu 5 mg amlodipină.

Co-Amlessaneo 10 mg/2,5 mg/5 mg

Fiecare comprimat conține perindopril arginină 10 mg (echivalent cu perindopril 6,79 mg), indapamidă 2,5 mg și besilat de amlodipină echivalent cu amlodipină 5 mg.

Co-Amlessaneo 10 mg/2,5 mg/10 mg

Fiecare comprimat conține perindopril arginină 10 mg (echivalent cu perindopril 6,79 mg), indapamidă 2,5 mg și besilat de amlodipină echivalent cu amlodipină 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Co-Amlessaneo 5 mg/1,25 mg/5 mg

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu K1 pe una dintre fețe. Dimensiunile comprimatului: diametru aproximativ 7 mm.

Co-Amlessaneo 10 mg/2,5 mg/5 mg

Comprimate în formă de capsulă, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu K3 pe una dintre fețe. Dimensiunile comprimatului: aproximativ 13 mm x 6 mm.

Co-Amlessaneo 10 mg/2,5 mg/10 mg

Comprimate ovale, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu K2 pe una dintre fețe. Dimensiunile comprimatului: aproximativ 14 mm x 7 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Co-Amlessaneo este indicat ca tratament de substituție în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la pacienții adulți a căror afecțiune este deja controlată cu combinația în doză fixă perindopril/indapamidă și amlodipină, administrate separat, în doze similare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Un comprimat filmat de Co-Amlessaneo pe zi, administrat în doză unică, de preferat dimineața, înainte de masă.

Combinația în doză fixă nu este indicată ca tratament de inițiere.

Dacă este necesară o schimbare a dozei, trebuie avută în vedere stabilirea treptată individuală a dozei fiecărei componente.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.3 și 4.4.)

Tratamentul este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min). Co-Amlessaneo în dozele 10 mg/2,5 mg/5 mg și 10 mg/2,5 mg/10 mg este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-60 ml/min). Se recomandă începerea tratamentului cu doze adecvate ale combinației libere.

Urmărirea medicală de rutină va include monitorizarea valorilor creatininei și potasiului.

Asocierea perindoprilului cu aliskiren este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.3).

Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2)

Co-Amlessaneo este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă .

Co-Amlessaneo trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, deoarece dozele recomandate de amlodipină la acești pacienți nu au fost stabilite.

Vârstnici (vezi pct. 4.4)

Eliminarea perindoprilatului este scăzută la vârstnici (vezi pct. 5.2).

Pacienții vârstnici pot fi tratați cu Co-Amlessaneo corespunzător funcției renale (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Co-Amlessaneo nu au fost încă stabilite la copii și adolescenți.

Nu există date clinice disponibile.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

- Pacienți care efectuează ședințe de dializă
- Pacienți cu insuficiență cardiacă decompensată în absența tratamentului
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min)
- Insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei sub 60 ml/min) pentru dozele de Co-Amlessaneo care conțin combinația perindopril/indapamidă 10 mg/2,5 mg (adică Co-Amlessaneo 10 mg/2,5 mg/5 mg și Co-Amlessaneo 10 mg/2,5 mg/10 mg)
- Hipersensibilitate la substanțele active, la alte sulfonamide, la derivați dihidropiridinici, la orice alt inhibitor al ECA sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Antecedente de angioedem (edem Quincke) asociat cu terapia anterioară cu inhibitor al ECA (vezi pct. 4.4)

- Angioedem ereditar/idiopatic (vezi pct. 4.4)
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Encefalopatie hepatică
- Insuficiență hepatică severă
- Hipokaliemie
- Hipotensiune arterială severă
- Șoc, inclusiv șoc cardiogen
- Obstrucție a tractului de ejecție a ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad mare)
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic după infarct miocardic acut
- Administrarea concomitentă a Co-Amlessaneo cu medicamente care conțin aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Administrarea concomitentă cu combinația în doză fixă sacubitril/valsartan. Tratamentul cu Co-Amlessaneo nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore de la administrarea ultimei doze a combinației sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.4 și 4.5).
- Tratamente extracorporeale care duc la contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5).
- Stenoza bilaterală semnificativă a arterelor renale sau stenoza arterei renale pe rinichi unic funcțional (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toate atenționările legate de fiecare componentă în parte, prezentate mai jos, trebuie luate în considerare, de asemenea, la combinația în doză fixă de Co-Amlessaneo.

Litiu

Asocierea între litiu și combinația perindopril/indapamidă nu este, de obicei, recomandată (vezi pct. 4.5).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Medicamente care economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu

Asocierea de perindopril și medicamente care economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu nu este, în general, recomandată (vezi pct. 4.5).

Neutropenie/agranulocitoză/trombocitopenie/anemie

Neutropenia/agranulocitoza, trombocitopenia și anemia au fost raportate la pacienți aflați sub tratament cu inhibitori ai ECA. La pacienții cu funcția renală normală și fără alți factori de risc, neutropenia apare rar. Perindoprilul trebuie utilizat cu atenție sporită la pacienții cu boală vasculară de collagen, sub tratament imunosupresor, tratament cu alopurinol sau procainamidă, sau la care există o combinație a acestor factori de risc, în special dacă există în prealabil o funcție renală afectată. Unii dintre acești pacienți au dezvoltat infecții grave care, în câteva cazuri, nu au răspuns la tratamentul antibiotic intensiv. Dacă perindoprilul este utilizat la acești pacienți, este recomandată monitorizarea

periodică a numărului de leucocite și pacienții trebuie instruiți să raporteze orice semn de infecție (de exemplu, durere în gât, febră) (vezi pct. 4.8).

Hipertensiune renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială și insuficiență renală atunci când la pacienții cu stenoză arterială renală bilaterală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional se administrează inhibitori ECA (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu diuretice poate fi un factor contributiv. Insuficiența renală poate apărea la cele mai mici modificări ale creatininei serice, în special la pacienții cu stenoză unilaterală a arterei renale.

Hipersensibilitate/angioedem

Angioedemul la nivelul feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui a fost raportat rar la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril. Acesta poate să apară în orice moment pe parcursul tratamentului. În astfel de cazuri, tratamentul cu perindopril trebuie imediat întrerupt și monitorizarea corespunzătoare trebuie inițiată și continuată până la remiterea completă a simptomelor înainte de a externa pacientul. În situațiile în care edemul a fost limitat la față și buze, afecțiunea a fost rezolvată, în general, fără tratament, cu toate că medicamentele antihistaminice au fost utile în ameliorarea simptomelor.

Angioedemul asociat cu edemul laringian poate fi letal. Când există edem la nivelul limbii, glotei sau laringelui, de natură să determine obstrucția căilor aeriene, trebuie administrată imediat terapia adecvată ce poate include administrarea subcutanată a unei soluții de adrenalină 1:1 000 (0,3 ml până la 0,5 ml) și/sau măsuri care să asigure menținerea liberă a căilor aeriene.

Pacienții de rasă neagră care primesc tratament cu inhibitori ECA au prezentat o incidență crescută a angioedemului, în comparație cu pacienții aparținând altor rase.

Pacienții cu antecedente de angioedem care nu a fost determinat de administrarea unui inhibitor al ECA pot avea un risc crescut de apariție a angioedemului în timpul administrării de inhibitor al ECA (vezi pct. 4.3).

Angioedemul intestinal a fost raportat rar la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA. Acești pacienți au prezentat dureri abdominale (însoțite sau nu de greață sau vărsături); în unele cazuri, nu a existat un edem facial anterior și valorile esterazei C-1 au fost normale. Angioedemul a fost diagnosticat prin proceduri care au inclus CT abdominală sau ecografia abdominală sau abordarea chirurgicală și simptomele au dispărut o dată cu întreruperea inhibitorului ECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial al pacienților tratați cu inhibitori ai ECA cu durere abdominală.

Utilizarea concomitentă a perindoprilului cu sacubitril/valsartan este contraindicată datorită riscului crescut de angioedem (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de perindopril. Dacă tratamentul cu sacubitril/valsartan este întrerupt, terapia cu perindopril nu trebuie inițiată mai devreme de 36 de ore după administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5). Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitorii NEP (de exemplu, racecadotril), inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și gliptine (de exemplu, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) poate determina un risc crescut de angioedem (de exemplu, umflarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără tulburări respiratorii) (vezi pct. 4.5). Se recomandă prudență la inițierea racecadotrilului, inhibitorilor mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin la un pacient la care deja se administrează un inhibitor ECA.

Reacții anafilactoidice în timpul desensibilizării

Au fost rapoarte cazuri izolate de pacienți care au primit tratament cu inhibitori ai ECA în timpul tratamentului de desensibilizare la venin de himenoptere (albine, viespi) și au prezentat reacții anafilactoidice severe, cu potențial letal. Inhibitorii ECA trebuie utilizați cu precauție la pacienții

alergici care urmează tratament de desensibilizare și trebuie evitată utilizarea acestora la pacienții la care se administrează imunoterapia cu venin. Cu toate acestea, la pacienții care necesită atât tratament cu inhibitor al ECA cât și tratament de desensibilizare, aceste reacții pot fi evitate prin întreruperea temporară a administrării inhibitorului ECA cu cel puțin 24 ore înainte de tratamentul de desensibilizare.

Reacții anafilactoide în timpul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică (LDL)

Rar, pacienții care urmează tratament cu inhibitori ai ECA în timpul aferezei cu dextran sulfat a lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) au prezentat reacții anafilactoide care le-au pus viața în pericol. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ai ECA înaintea fiecărei afereze.

Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă

La pacienții care efectuează ședințe de hemodializă cu flux înalt cu membrane înalt permeabile (de ex. AN 69®) și tratați concomitent cu un inhibitor ECA au apărut reacții anafilactoide. La acești pacienți trebuie luată în considerare utilizarea unor alte tipuri de membrane de dializă sau a unui medicament antihipertensiv din altă clasă terapeutică.

Hiperaldosteronism primar

În general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu vor răspunde la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Prin urmare, utilizarea acestui medicament nu este recomandată.

Sarcina

Tratamentul cu inhibitori ECA nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. În cazul în care continuarea tratamentului cu IECA nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu IECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Encefalopatie hepatică

Atunci când funcția hepatică este afectată, utilizarea diureticelor tiazidice și a derivaților tiazidici poate determina apariția encefalopatiei hepatice, ce poate evolua spre comă hepatică, în special în caz de dezechilibru electrolitic. În cazul apariției acesteia, administrarea diureticului trebuie întreruptă imediat.

Fotosensibilitate

La utilizarea diureticelor tiazidice și a derivaților tiazidici au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă în timpul tratamentului apare reacție de fotosensibilitate, se recomandă întreruperea tratamentului. Dacă este neapărat necesară readministrarea diureticului, se recomandă protejarea suprafețelor expuse razelor solare sau radiațiilor UVA artificiale.

Precauții pentru utilizare

Insuficiență renală

- În caz de insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), tratamentul este contraindicat.
- La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei < 60 ml/min), tratamentul este contraindicat la dozele de Co-Amlessaneo care conțin combinația perindopril/indapamidă 10 mg/2,5 mg (adică Co-Amlessaneo 10 mg/2,5 mg/5 mg și Co-Amlessaneo 10 mg/2,5 mg/10 mg).
- La unii pacienți hipertensivi fără leziuni renale preexistente aparente și la care testele funcției renale în sânge arată apariția insuficienței renale funcționale, tratamentul trebuie întrerupt și, posibil, reluat cu o doză mai mică sau numai cu monoterapie.

La acești pacienți evaluarea medicală obișnuită va include monitorizarea frecventă a concentrației plasmatice de potasiu și creatinină după două săptămâni de tratament și, apoi, la intervale de două luni în perioada de tratament de întreținere. Insuficiența renală a fost raportată mai frecvent la pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau boală renală concomitentă, inclusiv stenoza a arterei renale. Medicamentul nu este, de obicei, recomandat în cazul stenozei bilaterale a arterei renale sau în cazul rinichiului unic funcțional.

- Risc de hipotensiune arterială și/sau insuficiență renală (de exemplu, în cazuri de insuficiență cardiacă și depleție hidroelectrolitică): la pacienții a căror tensiune arterială a fost scăzută inițial scăzută, în cazuri de stenoze ale arterei renale, insuficiență cardiacă congestivă sau ciroză hepatică cu edeme și ascită, a fost observată stimularea marcată a sistemului renină-angiotensină-aldosteron în urma tratamentului cu perindopril, în special în timpul depleției hidroelectrolitice marcate (dietă hiposodată strictă sau tratament diuretic prelungit). Blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei poate, astfel, determina, mai ales la prima administrare a medicamentului și în timpul primelor două săptămâni de tratament, o scădere bruscă a tensiunii arteriale și/sau o creștere a nivelului creatininei plasmatice, ceea ce arată prezența unei insuficiențe renale funcționale. Ocazional, aceasta poate avea un debut acut, deși în cazuri rare și o perioadă variabilă până la debut. În astfel de cazuri, tratamentul trebuie inițiat cu doze mici, crescute progresiv. La pacienții cu boală cardiacă ischemică sau cu afecțiune cerebrovasculară, scăderea excesivă a tensiunii arteriale poate determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral. Diureticelor tiazidice și cele înrudite cu tiazidele au eficacitate maximă la funcție renală normală sau ușor scăzută (creatinină serică sub aproximativ 25 mg/l, adică 220 μmol/l în cazul unui adult). La pacienții vârstnici, valorile creatininei serice trebuie ajustate în funcție de vârstă, greutate corporală și sexul pacientului.

Hipovolemia, rezultată din pierderea apei și sodiului cauzată de diuretic la începutul tratamentului determină o scădere a filtrării glomerulare. Aceasta poate determina o creștere a concentrațiilor ureei în sânge și creatininei plasmatice. Această insuficiență renală funcțională tranzitorie nu are efecte adverse la pacienții cu funcție renală normală, dar totuși poate agrava insuficiența renală preexistentă.

- Amlodipina poate fi utilizată în doze normale la pacienții cu insuficiență renală. Modificările concentrațiilor plasmatice ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul insuficienței renale.
- Efectul combinației în doză fixă Co-Amlessaneo nu a fost studiat în caz de disfuncție renală. În insuficiența renală, dozele de Co-Amlessaneo trebuie să fie similare cu cele ale componentelor individuale administrate separat.

Hipotensiune arterială și depleție de apă și sodiu

În prezența unei depleții preexistente de sodiu (în particular, la persoane cu stenoze ale arterei renale) există riscul unei hipotensiuni arteriale instalată brusc. Prin urmare, trebuie efectuate teste sistematice pentru evaluarea semnelor clinice ale depleției hidro-electrolitice, care poate apărea și în cazul unui episod intercurrent de diaree sau vărsături. La acești pacienți se recomandă monitorizarea regulată a electroliților plasmatici.

Hipotensiunea arterială marcată poate necesita administrarea unei perfuzii intravenoase cu soluție izotonică salină.

Hipotensiunea arterială tranzitorie nu reprezintă o contraindicație la continuarea tratamentului. După restabilirea adecvată a volumului circulant și a tensiunii arteriale, tratamentul poate fi reluat cu o doză scăzută sau în monoterapie.

- Scăderea concentrațiilor plasmatice ale sodiului poate fi inițial asimptomatică și, prin urmare, este esențială testarea regulată. Testele trebuie efectuate mai frecvent la vârstnici și pacienții cirofici (vezi pct. 4.8 și 4.9). Orice tratament diuretic poate determina hiponatremie, care poate

avea, uneori, consecințe foarte grave. Hiponatremia cu hipovolemie poate fi responsabilă de deshidratare și hipotensiune arterială ortostatică. Pierderea concomitentă a ionilor de clor poate duce la alcaloză metabolică secundară compensatorie: incidența și gradul acestui efect sunt ușoare.

Kaliemie

- Combinația în doză fixă indapamidă cu perindopril și amlodipină nu previne apariția hipokaliemiei, în special la pacienții cu diabet zaharat sau la cei cu insuficiență renală. Similar oricăror medicamente antihipertensive care conțin un diuretic, trebuie efectuată monitorizarea periodică a potasiului seric.
- La unii pacienți, cărora li se administrează inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril, a fost observată creșterea potasiului seric; inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este, de obicei, semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Factorii de risc pentru apariția hiperkaliemiei includ: insuficiența renală, degradarea funcției renale, vârsta (>70 ani), diabetul zaharat, afecțiunile intercurrente, în special deshidratarea, decompensarea cardiacă acută, acidoza metabolică și utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid), pacienți care iau suplimente alimentare cu potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu, precum și acei pacienți cărora li se administrează alte medicamente asociate cu creșteri ale kaliemiei (de exemplu, heparină, co-trimoxazol, cunoscut și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol) și, în special, antagoniști ai aldosteronului sau blocantelor receptorilor de angiotensină. Utilizarea suplimentelor de potasiu, a diureticelor care economisesc potasiul sau a înlocuitorilor de sare care conțin potasiu, în special de către pacienții cu insuficiență renală, poate determina o creștere semnificativă a kaliemiei. Hiperkaliemia poate determina aritmii grave, uneori fatale. Diureticele care economisesc potasiul și blocantele receptorilor pentru angiotensină trebuie utilizate cu prudență la pacienții la care se administrează inhibitori ECA și este necesară monitorizarea potasemiei și a funcției renale. Dacă este necesară administrarea concomitentă a medicamentelor menționate mai sus, administrarea trebuie efectuată cu precauție și cu monitorizarea frecventă a potasiului seric (vezi pct. 4.5).
- Depleția de potasiu cu hipokaliemie reprezintă un risc major al utilizării diureticelor tiazidice și a celor înrudite cu tiazidele. Hipokaliemia poate provoca tulburări musculare. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză, în special în contextul hipokaliemiei severe. Riscul apariției valorilor scăzute ale concentrațiilor plasmaticice ale potasiului (< 3,4 mmol/l) trebuie prevenit la anumiți pacienți cu risc crescut, cum sunt vârstnicii și/sau pacienții malnutriți, indiferent dacă utilizează sau nu medicație multiplă, pacienții cu ciroză cu edeme și ascită, pacienții cu afecțiuni coronariene și pacienții cu insuficiență cardiacă. În aceste cazuri, hipokaliemia crește toxicitatea cardiacă a glicozidelor cardiace și riscul tulburărilor de ritm cardiac. Pacienții cu interval QT prelungit reprezintă un grup cu risc, indiferent dacă etiologia este congenitală sau iatrogenă. Hipokaliemia, dar și bradicardia, acționează ca un factor favorizant pentru apariția tulburărilor de ritm severe, în special torsada vârfulilor, care poate fi fatală. În toate cazurile, este necesară determinarea mai frecventă a kaliemiei. Prima determinare a kaliemiei trebuie realizată în decursul primei săptămâni după începerea tratamentului. Dacă se observă valori mici ale concentrațiilor plasmaticice ale potasiului, este necesară corectarea acestora prin instituirea terapiei adecvate. Hipokaliemia identificată în asociere cu hipomagneziemie poate fi refractară la tratament, cu excepția cazului în care concentrația plasmatică de magneziu este corectată.

Magneziul seric

S-a demonstrat că tiazidele și diureticele înrudite cu acestea, inclusiv indapamida, cresc excreția urinară de magneziu, ceea ce poate duce la hipomagneziemie (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Calcemie

Diureticele tiazidice și cele înrudite cu tiazidele pot scădea excreția urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a concentrațiilor plasmaticice ale calciului. Apariția unei creșteri marcate

a calcemiei poate fi determinată de hiperparatiroidismul nediagnosticat anterior. În aceste cazuri, tratamentul trebuie întrerupt înainte de investigarea funcției paratiroidiene (vezi pct.4.8).

Hipertensiune renovasculară

Tratamentul pentru hipertensiunea renovasculară este revascularizarea. Cu toate acestea, tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei poate fi util la pacienții cu hipertensiune renovasculară care așteaptă intervenția chirurgicală corectivă sau atunci când intervenția chirurgicală nu este posibilă.

Dacă Co-Amlessaneo este prescris pacienților cu stenoză a arterei renale cunoscută sau suspectată, tratamentul trebuie inițiat în spital, cu o doză mică, iar funcția renală și kaliemia trebuie monitorizate, deoarece unii pacienți au dezvoltat insuficiență renală funcțională, reversibilă la întreruperea tratamentului.

Tuse

Tusea seacă a fost raportată la utilizarea inhibitorilor ECA. Caracteristic, tusea este persistentă și dispare la întreruperea tratamentului. În cazul apariției acestui simptom, trebuie luată în considerare etiologia iatrogenă. Dacă, cu toate acestea, este preferată administrarea de inhibitori ECA, poate fi luată în considerare continuarea tratamentului.

Ateroscleroză

Riscul de hipotensiune arterială există la toți pacienții, dar este necesară o precauție deosebită la pacienții cu boală cardiacă ischemică sau insuficiență circulatorie cerebrală, iar tratamentul trebuie inițiat cu doze mici.

Criza hipertensivă

Siguranța și eficacitatea amlodipinei în criza hipertensivă nu au fost stabilite.

Insuficiență cardiacă/insuficiență cardiacă severă

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție.

În cadrul unui studiu de lungă durată controlat placebo la pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasa III și IV clasificarea NYHA), amlodipina a fost asociată cu creșterea cazurilor de edem pulmonar comparativ cu grupul tratat cu placebo. Blocantele canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, din cauza riscului unor viitoare evenimente cardiovasculare și al mortalității cardiovasculare. La pacienții cu insuficiență cardiacă severă (clasa IV), tratamentul trebuie început sub supraveghere medicală, cu o doză inițială mică. Tratamentul cu beta-blocante la pacienții hipertensivi cu insuficiență coronariană nu trebuie întrerupt: la beta-blocant trebuie asociat un inhibitor ECA.

Stenoză aortică și mitrală/cardiomiopatie hipertrofică

Inhibitorii ECA trebuie administrați cu precauție la pacienții cu obstrucție la nivelul tractului de ejeție a ventriculului stâng.

Pacienți cu diabet zaharat

La pacienții cu diabet zaharat insulinodependent (cu tendință spontană de creștere a potasemiei), tratamentul trebuie inițiat sub monitorizare medicală, cu o doză inițială scăzută.

Controlul glicemic trebuie monitorizat cu atenție în cursul primei luni de tratament cu un inhibitor al ECA la pacienții diabetici tratați anterior cu antidiabetice orale sau insulină.

Monitorizarea glicemiei este importantă la pacienții cu diabet zaharat, mai ales atunci când potasemia este mică.

Diferențe etnice

Similar altor inhibitori ai ECA, perindoprilul poate fi mai puțin eficient în scăderea tensiunii arteriale la populația din rasa neagră decât la cei din celelalte rase, posibil din cauza unei prevalențe mai mari a hiporeninemiei la populația hipertensivă ce aparține rasei negre.

Intervenție chirurgicală/Anestezie

În timpul anesteziei, mai ales dacă anestezicul administrat este un medicament care poate produce hipotensiune arterială, utilizarea inhibitorilor ECA poate determina apariția hipotensiunii arteriale. Prin urmare se recomandă ca tratamentul cu inhibitori ECA cu acțiune prelungită, cum este perindoprilul, să fie întrerupt cu o zi înainte de intervenția chirurgicală, dacă este posibil.

Insuficiență hepatică

Rar, inhibitorii ECA au fost asociați cu un sindrom care debutează cu icter colestatic și progresează spre necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul de producere a acestui sindrom nu este cunoscut. Pacienții care urmează tratament cu inhibitori ai ECA și care dezvoltă icter sau creșteri marcate ale valorilor enzimelor hepatice trebuie să întrerupă inhibitorii ECA și să fie supuși unei monitorizări corespunzătoare (vezi pct. 4.8).

Timpul de înjumătățire plasmatică a amlodipinei este mai mare și valorile ASC sunt crescute la pacienții cu disfuncție hepatică; dozele nu au fost stabilite. Prin urmare, tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat cu cele mai mici doze, iar tratamentul de inițiere și creșterea dozelor trebuie efectuate cu precauție. La pacienții cu insuficiență hepatică severă poate fi necesară creșterea lentă a dozelor și monitorizarea atentă.

Efectul combinației în doză fixă Co-Amlessaneo nu a fost studiat în caz de disfuncție hepatică. Luând în considerare efectele fiecărei componente individuale ale acestei combinații, Co-Amlessaneo este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă și se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată.

Uricemie

La pacienții cu uricemie crescută poate crește tendința de apariție a episoadelor de gută.

Vârstnici

Înainte de inițierea tratamentului, trebuie testate funcția renală și nivelele potasemiei. Doza inițială este ajustată în funcție de valorile tensiunii arteriale, în special în cazul depleției hidroelectrolitice, pentru evitarea debutului brusc al hipotensiunii arteriale.

La vârstnici, creșterea dozei de amlodipină trebuie efectuată cu precauție (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar acut cu unghi închis

Sulfonamidele sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție idiosincronică care duce la efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele, care includ debutul acut al scăderii acuității vizuale sau durere oculară, pot apărea de obicei în decurs de câteva ore până la câteva săptămâni de la inițierea medicamentului. Glaucomul acut cu unghi închis în absența tratamentului poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul primar constă în întreruperea cât mai rapidă a administrării medicamentului. Dacă tensiunea intraoculară rămâne necontrolată terapeutic, pot fi luate prompt în considerare tratamente medicale sau chirurgicale. Factorii de risc pentru apariția glaucomului acut cu unghi închis pot include antecedente alergice la sulfonamide sau penicilină.

Sportivi

Sportivii trebuie atenționați că acest medicament conține o substanță activă (indapamidă) care poate determina rezultate fals pozitive la testele antidoping.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Medicamente care cresc riscul de angioedem:

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată datorită riscului crescut de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4). Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de perindopril.

Terapia cu perindopril nu trebuie inițiată mai devreme de 36 de ore după administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu racecadotril, inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și gliptine (de exemplu, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) poate determina un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

Medicamente care induc hiperkaliemie:

Deși potasiul seric rămâne, de obicei, în limite normale, la anumiți pacienți tratați cu Co-Amlessaneo poate apărea hiperkaliemie. Unele medicamente sau clase terapeutice pot crește apariția hiperkaliemiei: aliskiren, săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiul (de exemplu, spironolactonă, triamteren sau amilorid), inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, AINS, heparine, medicamente imunosupresoare, de exemplu ciclosporină sau tacrolimus, trimetoprim și co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece trimetoprimul este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiul, cum ar fi amiloridul. Combinația acestor medicamente crește riscul de hiperkaliemie. Prin urmare, utilizarea concomitentă a Co-Amlessaneo cu medicamentele de mai sus, nu este recomandată. Dacă utilizarea concomitentă este considerată justificată, aceasta trebuie făcută cu precauție și cu monitorizarea frecventă a concentrației plasmatice de potasiu.

Administrări concomitente contraindicate (vezi pct. 4.3):

Aliskiren: La pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală, risc de hiperkaliemie, agravare a funcției renale și creștere a morbidității și mortalității cardiovasculare.

Tratamente extracorporeale: Tratamente extracorporeale care determină contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ, cum ar fi dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane de flux înalt (de exemplu, membranele de poliacrilonitril), precum și afereza lipoproteinelor cu densitate scăzută cu sulfat de dextran, din cauza riscului crescut de reacții anafilactoide severe (vezi pct. 4.3). Dacă un astfel de tratament este necesar, trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau a unei clase diferite de medicamente antihipertensive.

Administrări concomitente nerecomandate:

<i>Componentă</i>	<i>Interacțiuni cunoscute cu următoarele medicamente</i>	<i>Interacțiuni cu alte medicamente</i>
perindopril/indapamidă	Litiu	În timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai ECA s-au raportat creșteri reversibile ale concentrației plasmatice a litiului și

		ale toxicității acestuia. Nu se recomandă utilizarea combinației de perindopril cu indapamidă în asociere cu litiu dar, dacă această asociere se dovedește necesară, trebuie monitorizate cu atenție concentrațiile plasmatice ale litiului (vezi pct. 4.4).
perindopril	Aliskiren	La alți pacienți decât cei cu diabet zaharat sau insuficiență renală, risc de hiperkaliemie, agravare a funcției renale și creștere a mortalității și morbidității cardiovasculare (vezi pct. 4.4).
	Tratament concomitent cu inhibitor al ECA și blocant al receptorilor de angiotensină	În literatură s-a raportat că, în cazul pacienților cu boală aterosclerotică dovedită, insuficiență cardiacă sau diabet zaharat cu afectare de organ în stadiu terminal, tratamentul concomitent cu inhibitor al ECA și blocant al receptorilor de angiotensină este asociat cu o frecvență mai mare a hipotensiunii arteriale, sincopelor, hiperkaliemiei și agravării funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu utilizarea unui singur medicament pentru sistemul renină- angiotensină-aldosteron. Blocarea dublă (de exemplu, prin asocierea unui inhibitor al ECA cu un antagonist al receptorilor de angiotensină II) trebuie limitată la cazurile individuale bine definite și cu monitorizarea atentă a funcției renale, kaliemiei și tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).
	Estramustină	Risc de creștere a reacțiilor adverse cum este edemul angioneurotic (angioedemul)
	Diuretice care economisesc potasiul (de exemplu, triamteren, amilorid), potasiu (săruri)	Hiperkaliemie (cu potențial letal), în special corelată cu insuficiență renală (efect aditiv de creștere a kaliemiei). Asocierea perindoprilului cu medicamentele menționate mai sus nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Cu toate acestea, dacă administrarea concomitentă este indicată, aceste medicamente trebuie utilizate cu precauție și cu monitorizarea frecventă a kaliemiei. Pentru utilizarea spironolactonei în insuficiența cardiacă, vezi

		„Administrări concomitente care necesită prudență deosebită”.
amlodipină	Dantrolen (perfuzie)	La animale s-au observat fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular asociate hiperkaliemiei, după administrarea de verapamil și dantrolen intravenos. Din cauza riscului de hiperkaliemie, se recomandă să se evite administrarea concomitentă a blocantelor canalelor de calciu cum este amlodipina la pacienții susceptibili de hipertermie malignă sau în timpul tratamentului pentru hipertermie malignă
	Grepfrut sau suc de grepfrut	Biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, ceea ce determină o creștere a efectului de scădere a tensiunii arteriale.

Administrări concomitente care necesită prudență deosebită:

Componentă	Interacțiuni cunoscute cu următoarele medicamente	Interacțiuni cu alte medicamente
perindopril/indapamidă	Baclofen	Potențarea efectului de scădere a tensiunii arteriale. Monitorizarea tensiunii arteriale și, dacă este necesar, ajustarea dozei medicamentului antihipertensiv.
	Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (inclusiv acid acetilsalicilic în doză mare)	Când inhibitorii ECA sunt administrați concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (adică acid acetilsalicilic în dozele corespunzătoare schemelor terapeutice antiinflamatoare, inhibitori de COX2 și AINS neselective), poate să apară o reducere a efectului antihipertensiv. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu AINS poate duce la o creștere a riscului de agravare a funcției renale, incluzând posibilitatea apariției insuficienței renale acute, și la o creștere a kaliemiei, mai ales la pacienții cu afectare pre-existentă a funcției renale. Tratamentul concomitent trebuie administrat cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie să fie hidratați corespunzător și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după

		inițierea tratamentului concomitent și, ulterior, periodic.
perindopril	Medicamente antidiabetice (insulină, antidiabetice orale)	Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a medicamentelor antidiabetice (insulină, antidiabetice orale) poate crește efectul de scădere a glicemiei, cu risc de apariție a hipoglicemiei. Acest fenomen este mai posibil să apară în timpul primelor săptămâni de tratament asociat și la pacienții cu insuficiență renală.
	Diuretice care nu economisesc potasiul	Pacienții care urmează tratament cu diuretice, în special cei cu depleție de volum și/sau sare, pot prezenta o scădere excesivă a tensiunii arteriale după inițierea tratamentului cu un inhibitor al ECA. Posibilitatea de apariție a efectelor hipotensive poate fi redusă prin întreruperea diureticului, prin creșterea volemiei sau a aportului de sare anterior începerii tratamentului cu doze mici de perindopril, crescute progresiv. În caz de hipertensiune arterială, atunci când tratamentul anterior cu diuretic a produs depleție de volum/sare, fie diureticul trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu inhibitor al ECA, situație în care tratamentul cu un diuretic care nu economisește potasiul poate fi reluat ulterior, fie tratamentul cu inhibitor al ECA trebuie început cu doze mici, crescute progresiv. În caz de insuficiență cardiacă congestivă tratată cu diuretic, tratamentul cu inhibitor al ECA trebuie inițiat cu cea mai mică doză, eventual după scăderea dozei de diuretic care nu economisește potasiul administrat concomitent. În toate cazurile, funcția renală (creatininemia) trebuie monitorizată în timpul primelor săptămâni de tratament cu inhibitor al ECA.
	Diuretice care economisesc potasiul (eplerenonă, spironolactonă)	Cu eplerenonă și spironolactonă la doze cuprinse între 12,5 mg și 50 mg pe zi și doze mici de inhibitor al ECA: În tratamentul insuficienței cardiace clasele II-IV (NYHA) cu fracție de

		ejecție < 40%, tratată anterior cu inhibitori ai ECA și diuretice de ansă, risc de hiperkaliemie, potențial letal, mai ales în caz de nerespectare a recomandărilor de prescriere a acestei combinații. Înainte de începerea tratamentului asociat, verificați absența hiperkaliemiei și a insuficienței renale. Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei și creatininemiei o dată pe săptămână în prima lună de tratament, și apoi lunar.
indapamidă	Medicamente care determină torsada vârfurilor	Din cauza riscului de hipokaliemie, indapamida trebuie administrată cu precauție atunci când este utilizată concomitent cu medicamente care determină torsada vârfurilor, cum sunt, dar fără a se limita la: - medicamente antiaritmice din clasa Ia (de exemplu, chinidină, hidrochinidină, disopiramidă); - medicamente antiaritmice din clasa III (de exemplu, amiodaronă, dofetilidă, ibutilidă, bretiliu, sotalol); - unele antipsihotice: fenotiazine (de exemplu, clorpromazină, ciamemazină, levomepromazină, tioridazină, trifluoperazină), benzamide (de exemplu, amisulpridă, sulpiridă, sultapridă, tiapridă), butirofenone (de exemplu, droperidol, haloperidol), alte antipsihotice (de exemplu, pimozidă); - alte substanțe (de exemplu, bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină administrată i.v., halofantrină, mizolastină, moxifloxacină, pentamidină, sparfloxacină, vincamină administrată i.v., metadonă, astemizol, terfenadină). Se recomandă prevenirea hipokaliemiei și corectarea acesteia, dacă este necesar, precum și monitorizarea intervalului QT.
	Amfotericină B (administrare i.v.), glucocorticoizi și mineralocorticoizi (administrare sistemică), tetracosactidă, laxative stimulante	Risc crescut de hipokaliemie (efect aditiv). Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice a potasiului și corectarea acesteia, dacă este necesar; se recomandă prudență deosebită în cazul tratamentului cu

		glicozide cardiace. Trebuie utilizate laxative non-stimulante.
	Glicozide cardiace	Hipokaliemia și/sau hipomagneziemia favorizează efectele toxice ale glicozidelor cardiace. Se recomandă monitorizarea potasemiei, a magneziemiei, a ECG și, dacă este necesar, ajustarea tratamentului.
	Alopurinol	Administrarea concomitentă cu indapamidă poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.
amlodipină	Inductori ai CYP3A4	Administrarea concomitentă de inductori cunoscuți ai CYP3A4 poate determina variații ale concentrației plasmatice a amlodipinei. Prin urmare, tensiunea arterială trebuie monitorizată și trebuie luată în considerare ajustarea dozelor în timpul și după administrarea concomitentă, în special cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, hypericum perforatum).
	Inhibitori ai CYP3A4	Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice de tip azolic, antibiotice macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina o creștere semnificativă a expunerii la amlodipină. Expresia clinică a acestor variații farmacocinetice poate fi mai accentuată la vârstnici. Prin urmare, este necesară monitorizarea clinică și ajustarea dozelor. Există un risc crescut de hipotensiune arterială la pacienții care sunt tratați cu claritromicină în asociere cu amlodipină. Se recomandă atenta monitorizare a pacienților atunci când amlodipina este asociată cu claritromicină.

Administrări concomitente care trebuie luate în considerare:

Componentă	Interacțiuni cunoscute cu următoarele medicamente	Interacțiuni cu alte medicamente
perindopril / indapamidă / amlodipină	Antidepresive cu structură asemănătoare imipraminei (triciclice), neuroleptice	Creștere a efectului antihipertensiv și risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică (efect aditiv).

	Alte medicamente antihipertensive	Utilizarea altor medicamente antihipertensive poate crește suplimentar efectul de scădere a tensiunii arteriale.
	Corticosteroizi, tetracosactidă	Scădere a efectului antihipertensiv (retenție hidrosalină din cauza corticosteroizilor).
perindopril	Medicamente antihipertensive și vasodilatatoare	Administrarea concomitentă cu nitroglicerină, alți nitrați sau alte medicamente vasodilatatoare poate reduce suplimentar tensiunea arterială.
	Alopurinol, medicamente citostatice sau imunosupresoare, corticosteroizi cu administrare sistemică sau procainamidă	Administrarea concomitentă cu inhibitori ai ECA poate determina creșterea riscului de leucopenie.
	Medicamente anestezice	Inhibitorii ECA pot crește efectul de scădere a tensiunii arteriale al anumitor medicamente anestezice.
	Diuretice (tiazidice sau diuretice de ansă)	Tratamentul anterior cu doze mari de diuretice poate determina o depleție volemică și un risc de hipotensiune arterială, atunci când este inițiat tratamentul cu perindopril.
	Simpatomimetice	Simpatomimeticele pot să reducă efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.
	Aur	Reacțiile de tip nitric (cu simptome care includ eritem tranzitor al feței și gâtului, greață, vărsături și hipotensiune arterială) au fost raportate rar la pacienții cărora li s-a administrat aur injectabil (aurotiomalat de sodiu) concomitent cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril.
indapamidă	Metformin	Acidoză lactică din cauza metforminului, determinată de o posibilă insuficiență renală funcțională legată de utilizarea diureticelor, în special a diureticelor de ansă. Nu se recomandă administrarea de metformin în cazul în care concentrația plasmatică a creatininei depășește 15 mg/l

		(135 micromol/l) la bărbați și 12 mg/l (110 micromol/l) la femei.
	Substanțe de contrast iodate	În caz de deshidratare determinată de diuretice există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special când se utilizează doze mari de substanțe de contrast iodate. Rehidratarea trebuie efectuată înainte de administrarea substanței de contrast iodate.
	Calciu (săruri)	Risc de creștere a calcemiei din cauza scăderii eliminării renale a calciului.
	Ciclosporină	Risc de creștere a concentrației plasmatice a creatininei, fără modificarea concentrației plasmatice a ciclosporinei, chiar în absența depleției hidrosaline
amlodipină	Atorvastatină, digoxin sau warfarină	În studiile clinice privind interacțiunile, amlodipina nu a modificat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinului sau warfarinei.
	Tacrolimus	Există un risc de creștere a concentrației plasmatice a tacrolimusului atunci când este administrat în asociere cu amlodipină. Pentru a evita toxicitatea tacrolimusului, administrarea amlodipinei la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrației plasmatice a tacrolimusului și ajustarea dozei de tacrolimus, atunci când este necesar.
	Mecanismul de acțiune al inhibitorilor rapamicinei (mTOR)	Inhibitorii mTOR, cum sunt sirolimus, temsirolimus și everolimus, sunt substraturi ale CYP3A. Amlodipina este un inhibitor slab al CYP3A. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor mTOR și amlodipinei poate crește expunerea la inhibitorii mTOR.
	Ciclosporină	Nu s-au efectuat studii privind interacțiunea ciclosporinei cu amlodipina la voluntari

		sănătoși sau la alte categorii de pacienți, cu excepția pacienților cu transplant renal, la care au fost observate creșteri variabile ale concentrației ciclosporinei la finalul intervalului de dozare (în medie 0%-40%). Trebuie avută în vedere monitorizarea concentrației ciclosporinei la pacienții cu transplant renal tratați cu amlodipină, iar scăderea dozei de ciclosporină trebuie realizată la nevoie.
	Simvastatină	Administrarea concomitentă a unor doze repetate de 10 mg amlodipină cu 80 mg simvastatină a determinat o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină, comparativ cu administrarea simvastatinei în monoterapie. La pacienții tratați cu amlodipină se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg pe zi.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Din cauza efectelor fiecărei componente a combinației în doză fixă asupra sarcinii și alăptării, Co-Amlessaneo nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină. Co-Amlessaneo este contraindicat în timpul trimestrului al doilea și al treilea de sarcină.

Co-Amlessaneo nu este recomandat în timpul alăptării. Decizia de întrerupere a alăptării sau de întrerupere a tratamentului cu Co-Amlessaneo trebuie luată ținând cont de importanța acestui tratament pentru mamă.

Sarcina

Perindopril:

Utilizarea inhibitorilor ECA nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4).

Utilizarea inhibitorilor ECA este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenicitate în urma expunerii la inhibitori ai ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o creștere ușoară a riscului nu poate fi exclusă. În cazul în care continuarea tratamentului cu inhibitori ai ECA nu este esențială, pacientele care își planifică o sarcină trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative cu un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea pe perioada sarcinii. Dacă sarcina a fost confirmată, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este cazul, se poate iniția un tratament alternativ. Este cunoscut faptul că expunerea la tratamentul cu inhibitori ai ECA în cursul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină produce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios,

întârziere a osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la inhibitori ai ECA a intervenit în al doilea trimestru de sarcină, este recomandată investigarea ecografică a funcției renale și a osificării craniului.

Sugarii ai căror mame au utilizat inhibitori ai ECA trebuie observați atent pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Indapamidă:

Nu există date sau datele sunt limitate (mai puțin de 300 de cazuri de sarcină) în legătură cu utilizarea indapamidei la gravide.

Expunerea prelungită la tiazide în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină poate reduce volumul circulator matern, precum și fluxul sanguin uteroplacentar, ceea ce poate determina ischemie fetoplacentară și retard al creșterii. Mai mult decât atât, la nou-născuți au fost raportate cazuri rare de hipoglicemie și trombocitopenie ca urmare a expunerii în apropierea termenului nașterii. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte de toxicitate asupra reproducere (vezi pct. 5.3).

Amlodipină:

Siguranța administrării amlodipinei la femeie în timpul sarcinii nu a fost determinată.

În studiile la animale, toxicitatea asupra funcției de reproducere a fost observată la doze crescute (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Co-Amlessaneo nu este recomandat în timpul alăptării.

Perindopril:

Deoarece nu sunt disponibile informații privind utilizarea perindoprilului în timpul alăptării, nu este recomandată administrarea de perindopril și sunt de preferat tratamente alternative, cu profile de siguranță mai bine stabilite pentru utilizare în timpul alăptării, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau a unui sugar născut prematur.

Indapamidă:

Există informații insuficiente cu privire la excreția indapamidei/metaboliților acesteia în laptele uman. Poate să apară hipersensibilitate la medicamente derivate din sulfonamide și hipokaliemie. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Indapamida este strâns înrudită cu diureticele tiazidice care au fost asociate, în timpul alăptării, cu reducerea sau chiar supresia lactației.

Amlodipină:

Amlodipina se excretă în laptele uman. Cantitatea de medicament din doza maternă care ajunge la sugar a fost estimată la un interval limită de 3 - 7%, cu un maxim de 15%. Efectul amlodipinei asupra sugarilor nu este cunoscut.

Fertilitatea

Comune perindoprilului și indapamidei:

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere nu au arătat niciun efect asupra fertilității la femele și masculi de șobolan (vezi pct. 5.3). Nu sunt anticipate efecte asupra fertilității la om.

Amlodipină:

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost observate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice sunt insuficiente în ceea ce privește potențialul efect al amlodipinei asupra fertilității. Într-un studiu efectuat la șobolani au fost descoperite efecte adverse asupra fertilității la masculi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele Co-Amlessaneo asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Perindoprilul și indapamida nu au nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje dar la unii pacienți pot apărea reacții individuale legate de scăderea tensiunii arteriale. Amlodipina poate avea influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă pacienții manifestă amețală, cefalee, fatigabilitate sau stare de epuizare, sau greață, capacitatea lor de reacție poate fi afectată.

În acest caz, capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi afectată. Se recomandă precauție, în special la începutul tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent după administrarea separată a perindoprilului, indapamidei și amlodipinei sunt: amețală, cefalee, parestezii, somnolență, disgeuzie, tulburări de vedere, diplopie, tinitus, vertij, palpitații, eritem facial tranzitoriu, hipotensiune arterială (și efecte datorate hipotensiunii arteriale), tuse, dispnee, tulburări gastro-intestinale (durere abdominală, constipație, diaree, dispepsie, greață, vărsături, modificări ale tranzitului intestinal), hipokaliemie, prurit, erupție cutanată tranzitorie, erupție maculopapulară, crampe musculare, umflare a gleznelor, astenie, edem, fatigabilitate.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul tratamentului cu perindopril, indapamidă sau amlodipină și clasificate utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

MedDRA Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență		
		Perindopril	Indapamide	Amlodipină
<i>Infecții și infestări</i>	Rinită	Foarte rare	-	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	Eozinofilie	Mai puțin frecvente*	-	-
	Agranulocitoză (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Foarte rare	-
	Anemie aplastică	-	Foarte rare	-
	Pancitopenie	Foarte rare	-	-
	Leucopenie (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Foarte rare	Foarte rare
	Neutropenie (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-	-
	Anemie hemolitică	Foarte rare	Foarte rare	-
	Trombocitopenie (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Foarte rare	Foarte rare
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Hipersensibilitate	-	Frecvente	Foarte rare
<i>Tulburări endocrine</i>	Sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH)	Rare		
<i>Tulburări metabolice și</i>	Hipoglicemie (vezi pct.4.4 și 4.5)	Mai puțin frecvente*	-	-

<i>de nutriție</i>	Hiperkaliemie, reversibilă la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente*	-	-
	Hiponatremie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente*	Mai puțin frecvente	-
	Hiperglicemie			Foarte rare
	Hipercalcemie		Foarte rare	-
	Hipokaliemie (vezi pct. 4.4)		Frecvente	-
	Hipocloremie	-	Rare	-
	Hipomagnezemie	-	Rare	-
<i>Tulburări psihice</i>	Insomnie	-	-	Mai puțin frecvente
	Tulburări ale dispoziției (inclusiv anxietate)	Mai puțin frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Depresie	Mai puțin frecvente*	-	Mai puțin frecvente
	Tulburări ale somnului	Mai puțin frecvente	-	-
	Stare confuzională	Foarte rare	-	Rare
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Amețeală	Frecvente	-	Frecvente
	Cefalee	Frecvente	Rare	Frecvente
	Parestezii	Frecvente	Rare	Mai puțin frecvente
	Somnolență	Mai puțin frecvente*	-	Frecvente
	Hipoestezie	-	-	Mai puțin frecvente
	Disgeuzie	Frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Tremor	-	-	Mai puțin frecvente
	Sincopă	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente
	Hipertonie	-	-	Foarte rare
	Neuropatie periferică	-	-	Foarte rare
	Tulburări extrapiramidale (sindrom extrapiramidal)	-	-	Cu frecvență necunoscută
	Accident vascular cerebral, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc înalt (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-	-
	Posibil debut al encefalopatiei hepatice în cazul insuficienței hepatice (vezi pct. 4.3 și 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută	-
<i>Tulburări oculare</i>	Afectare a vederii	Frecvente	Cu frecvență necunoscută	Frecvente
	Glaucom acut cu unghi închis	-	Cu frecvență necunoscută	-
	Efuziune coroidiană	-	Cu frecvență necunoscută	-

	Dipoplie			Frecvente
	Miopie (vezi pct. 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută	-
	Vedere încețoșată	-	Cu frecvență necunoscută	-
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	Tinitus	Frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Vertij	Frecvente	Rare	-
<i>Tulburări cardiace</i>	Palpitații	Mai puțin frecvente*	-	Frecvente
	Tahicardie	Mai puțin frecvente*	-	Mai puțin frecvente
	Angină pectorală (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-	-
	Aritmii (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară, fibrilație atrială)	Foarte rare	Foarte rare	Mai puțin frecvente
	Infarct miocardic posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc înalt (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-	Foarte rare
	Torsada vârfurilor (potențial letală) (vezi pct. 4.4 și 4.5)	-	Cu frecvență necunoscută	-
<i>Tulburări vasculare</i>	Eritem facial tranzitoriu	Rare	-	Frecvente
	Hipotensiune arterială (și efecte legate de hipotensiunea arterială) (vezi pct. 4.4)	Frecvente	Foarte rare	Mai puțin frecvente
	Vasculită	Mai puțin frecvente*	-	Foarte rare
	Sindrom Raynaud	Cu frecvență necunoscută	-	-
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	Tuse (vezi pct. 4.4)	Frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Dispnee	Frecvente	-	Frecvente
	Bronhospasm	Mai puțin frecvente	-	-
	Pneumonie cu eozinofile	Foarte rare	-	-
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Durere abdominală	Frecvente	-	Frecvente
	Constipație	Frecvente	Rare	Frecvente
	Diaree	Frecvente	-	Frecvente
	Dispepsie	Frecvente	-	Frecvente
	Greață	Frecvente	Rare	Frecvente
	Vărsături	Frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Xerostomie	Mai puțin frecvente	Rare	Mai puțin frecvente
	Tulburări de tranzit intestinal	-	-	Frecvente
	Hiperplazie gingivală	-	-	Foarte rare
	Pancreatită	Foarte rare	Foarte rare	Foarte rare
	Gastrită	-	-	Foarte rare
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	Hepatită (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	Foarte rare

	Disfuncție hepatică	-	Foarte rare	-
	Icter	-	-	Foarte rare
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Prurit	Frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie maculo-papulară	-	Frecvente	-
	Urticarie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Mai puțin frecvente
	Angioedem (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Foarte rare
	Alopecie	-	-	Mai puțin frecvente
	Purpură	-	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Modificări de culoare ale pielii	-	-	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Exantem	-	-	Mai puțin frecvente
	Reacție de fotosensibilitate	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
	Agravarea psoriazisului	Rare	-	-
	Pemfigoid	Mai puțin frecvente*	-	-
	Eritem polimorf	Foarte rare	-	Foarte rare
	Sindrom Stevens Johnson	-	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	Dermatită exfoliativă	-	-	Foarte rare
	Necroliză epidermică toxică	-	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	Edem Quincke	-	-	Foarte rare
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Spasme musculare	Frecvente	Cu frecvență necunoscută	Frecvente
	Edem al gleznei	-	-	Frecvente
	Artralgie	Mai puțin frecvente*	-	Mai puțin frecvente
	Slăbiciune musculară		Cu frecvență necunoscută	
	Mialgie	Mai puțin frecvente*	-	Mai puțin frecvente
	Rabdomioliză		Cu frecvență necunoscută	

	Durere lombară	-	-	Mai puțin frecvente
	Posibilă agravare a lupusului eritematos sistemic pre-existent	-	Cu frecvență necunoscută	-
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	Tulburări de micțiune	-	-	Mai puțin frecvente
	Nicturie	-	-	Mai puțin frecvente
	Polakiurie	-	-	Mai puțin frecvente
	Insuficiență renală acută	Rare	Foarte rare	-
	Insuficiență renală	Mai puțin frecvente	Foarte rare	-
	Anurie/Oligurie	Rare	-	-
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	Disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Ginecomastie	-	-	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Astenie	Frecvente	-	Frecvente
	Fatigabilitate	-	Rare	Frecvente
	Edeme	-	-	Foarte frecvente
	Durere toracică	Mai puțin frecvente*	-	Mai puțin frecvente
	Durere	-	-	Mai puțin frecvente
	Indispoziție	Mai puțin frecvente*	-	Mai puțin frecvente
	Edem periferic	Mai puțin frecvente*	-	-
	Hipertermie	Mai puțin frecvente*	-	-
<i>Investigații diagnostice</i>	Creștere a greutateii corporale	-	-	Mai puțin frecvente
	Scădere a greutateii corporale	-	-	Mai puțin frecvente
	Creșterea uremiei	Mai puțin frecvente*	-	
	Creșterea creatininemiei	Mai puțin frecvente*	-	-
	Creșterea bilirubinemiei	Rare	-	-
	Creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice	Rare	Cu frecvență necunoscută	Foarte rare
	Scăderea hemoglobinemiei și a hematocritului (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-	-

	Prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4 și 4.5)	-	Cu frecvență necunoscută	-
	Creșterea glicemiei	-	Cu frecvență necunoscută	Foarte rare
	Creșterea uricemiei	-	Cu frecvență necunoscută	-
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Cădere	Mai puțin frecvente*	-	-

*Frecvența calculată din studiile clinice pentru reacțiile adverse detectate în urma raportărilor spontane

Descrierea reacțiilor adverse selectate:

În timpul studiilor de fază II și III care au comparat indapamida 1,5 mg și 2,5 mg, analiza concentrației plasmatice a potasiului a arătat un efect dependent de doză al indapamidei:

- Indapamidă 1,5 mg: Concentrația plasmatică a potasiului <3,2 mmol/l a fost observată la 4% dintre pacienți după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a concentrației plasmatice a potasiului a fost de 0,23 mmol/l.
- Indapamidă 2,5 mg: Concentrația plasmatică a potasiului <3,2 mmol/l a fost observată la 10% dintre pacienți după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a concentrației plasmatice a potasiului a fost de 0,41 mmol/l.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice posibilă reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există informații în ceea ce privește supradozajul cu Co-Amlessaneo la om.

Asocierea perindopril/indapamidă

Simptome

Cea mai frecventă reacție adversă în caz de supradozaj este hipotensiunea arterială, uneori asociată cu greață, vărsături, crampe, amețeală, somnolență, confuzie mentală, oligurie cu evoluție spre anurie (din cauza hipovolemiei). Pot apărea tulburări hidroelectrolitice (hiponatremie, hipokaliemie).

Tratament

Măsurile inițiale includ eliminarea rapidă a medicamentului ingerat, prin lavaj gastric și/sau administrarea de cărbune activat, urmată de restabilirea echilibrului hidroelectrolitic într-o unitate medicală specializată, până la normalizare. Dacă apare hipotensiune arterială marcată, pacientul trebuie așezat în decubit dorsal, cu capul plasat mai jos decât nivelul corpului. La nevoie se poate administra o perfuzie cu soluție salină izotonică sau poate fi utilizată oricare altă metodă pentru creșterea volumului circulant. Perindoprilatul, forma activă a perindoprilului, este dializabil (vezi pct.

5.2).

Pentru amlodipină

Experiența privind supradozajul intențional la oameni este limitată.

Simptome

Datele disponibile sugerează că supradozajul sever poate determina vasodilatație periferică excesivă și posibil tahicardie reflexă. A fost raportată hipotensiunea sistemică marcată și probabil prelungită, până la și inclusiv cu șoc cu final letal.

Edemul pulmonar non-cardiogen a fost raportat rar ca o consecință a supradozajului cu amlodipină, care se poate manifesta cu un debut întârziat (24-48 ore după ingestie) și necesită suport ventilator. Măsurile de resuscitare precoce (care includ supraîncărcarea cu lichide) de menținere a perfuziei și debitului cardiac pot fi factori precipitanți.

Abordare terapeutică

Hipotensiunea arterială semnificativă clinic determinată de supradozajul cu amlodipină necesită suport cardiovascular activ, care include monitorizarea frecventă a funcției cardiovasculare și respiratorii, ridicarea extremităților și evaluarea atentă a volumului circulant și a debitului urinar.

Dacă nu există contraindicații, un medicament vasoconstrictor poate fi util pentru refacerea tonusului vascular și a tensiunii arteriale. Perfuzia cu gluconat de calciu poate fi benefică pentru înlăturarea efectelor blocării canalelor de calciu. În unele cazuri, lavajul gastric poate fi util. La voluntarii sănătoși, administrarea cărbunelui activat într-un interval de până la 2 ore de la administrarea amlodipinei în doză de 10 mg a redus viteza de absorbție a amlodipinei. Deoarece amlodipina este legată într-o proporție mare de proteinele plasmatică, este puțin probabil ca dializa să fie eficace.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente cu acțiune asupra sistemului renină-angiotensină, inhibitori ai ECA, alte combinații, ATC code: C09BX01

Co-Amlessaneo este o combinație de trei substanțe active cu proprietăți antihipertensive, cu mecanisme de acțiune complementare pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune arterială. Sarea de perindopril arginină este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, indapamida este un diuretic clorosulfamidic, iar amlodipina este un inhibitor al influxului de ioni de calciu aparținând grupei dihidropiridinelor.

Proprietățile farmacologice ale Co-Amlessaneo derivă din cele ale fiecărei componente luate separat. În plus, combinația perindopril/indapamidă produce un efect antihipertensiv sinergic aditiv al celor două substanțe active.

Mecanism de acțiune

Perindopril:

Perindoprilul este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitor ECA) care transformă angiotensina I în angiotensină II, care este o substanță vasoconstrictoare; adițional, enzima stimulează secreția de aldosteron din cortexul suprarenalei și stimulează degradarea bradikininei, care este o substanță vasodilatoare, în heptapeptide inactive.

Aceste efecte determină:

- scăderea secreției de aldosteron,

- creșterea activității reninei plasmatică, datorită lipsei feedbackului negativ al aldosteronului,
- reducerea rezistenței periferice totale, cu acțiune preferențială asupra vaselor musculare și renale, fără retenție hidrosalină concomitentă sau tahicardie reflexă, în perioada tratamentului prelungit.

Efectul antihipertensiv al perindoprilului apare și la pacienții cu renină scăzută sau normală.

Forma metabolică activă a perindoprilului este perindoprilatul. Toți ceilalți metaboliți sunt inactivi. Perindoprilul reduce travaliul cardiac:

- prin efectul vasodilatator venos, cauzat probabil, prin modificarea metabolizării prostaglandinelor: reducerea presarcinii,
- prin reducerea rezistenței periferice totale: reducerea postsarcinii.

Studiile clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă au arătat:

- reducerea presiunii de umplere în ventriculele drept și stâng,
- reducerea rezistenței periferice totale,
- creșterea debitului cardiac și îmbunătățirea indexului cardiac,
- creșterea regională a debitului sanguin muscular.

Rezultatele testelor de efort au arătat o ameliorare.

Indapamidă:

Indapamida este un derivat de sulfonamidă cu un inel indolic; farmacologic aparține diureticelor tiazidice. Indapamida acționează prin inhibarea absorbției de sodiu în segmentul cortical de diluție al tubulilor renali. Crește excreția urinară de ioni de sodiu și clor și, într-o măsură mai mică, crește excreția ionilor de potasiu și magneziu, crescând astfel debitul urinar și prezentând o acțiune antihipertensivă.

Amlodipină:

Amlodipina este un inhibitor al influxului ionilor de calciu din grupa dihidropiridinelor (blocați lent al canalelor sau antagonist al ionilor de calciu) și inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu la nivelul musculaturii netede cardiace și vasculare.

Efecte farmacodinamice

Perindopril/indapamidă:

La pacienții hipertensivi, indiferent de vârstă, combinația perindopril/indapamidă exercită un efect antihipertensiv dependent de doză, atât asupra tensiunii arteriale sistolice, cât și diastolice, în ortostatism sau clinostatism. În timpul studiilor clinice, administrarea concomitentă a perindoprilului și indapamidei a produs efectele sinergice aditive ale celor două substanțe active administrate separat.

Perindopril:

Perindoprilul este activ în hipertensiunea arterială de toate gradele: ușoară, moderată sau severă. Reducerea tensiunii arteriale sistolice și diastolice este observată atât în ortostatism, cât și în clinostatism.

Efectul antihipertensiv după administrarea unei singure doze este maxim la interval de 4 până la 6 ore și se menține peste 24 ore.

La 24 ore după administrare există încă un blocaj al enzimei de conversie de aproximativ 80%.

La pacienții care răspund la tratament, normalizarea valorilor tensiunii arteriale apare după o lună de tratament și se menține fără pierderea eficacității.

La întreruperea tratamentului nu apar fenomene de rebound.

Perindoprilul prezintă proprietăți vasodilatatoare și restabilește elasticitatea arterelor principale mari, corectează modificările histologice din arteriolele periferice și determină reducerea hipertrofiei ventriculare stângi.

Dacă este necesar, se poate adăuga un diuretic tiazidic, ceea ce duce la efecte aditive sinergice.

Combinăția dintre un inhibitor ECA și un diuretic tiazidic scade riscul de hipokaliemie asociat monoterapiei cu diuretic.

Indapamidă:

Indapamida, administrată în monoterapie, are un efect antihipertensiv care durează 24 ore. Acest efect apare la doze la care proprietățile diuretice sunt minime.

Acțiunea sa antihipertensivă este proporțională cu îmbunătățirea complianței arteriale și cu scăderea rezistenței vasculare periferice totale și arteriolare.

Indapamida reduce hipertrofia ventriculară stângă.

În cazul în care sunt depășite dozele recomandate de diuretice tiazidice sau de diuretice cu proprietăți farmacologice asemănătoare tiazidelor, efectul de scădere a tensiunii arteriale atinge un platou, în timp ce riscul de reacții adverse continuă să crească. Dacă tratamentul nu este eficace, nu trebuie crescute dozele.

Mai mult, s-a demonstrat faptul că, la pacienții hipertensivi, administrarea de indapamidă pe termen scurt, mediu și lung:

- nu are efect asupra metabolismului lipidic: trigliceride, LDL-colesterol și HDL-colesterol
- nu are efect asupra metabolismului glucidic, chiar și la pacienții cu diabet zaharat și hipertensiune arterială.

Amlodipină:

Mecanismul acțiunii antihipertensive a amlodipinei se datorează unui efect de relaxare directă asupra mușchiului neted vascular. Mecanismul precis prin care amlodipina ameliorează angina nu a fost complet determinat, dar este determinat prin următoarele două acțiuni:

Amlodipina dilată arteriolele periferice și, astfel, reduce rezistența periferică totală (postsarcină) a activității cardiace. Această reducere a postsarcinii scade consumul energetic al miocardului și necesitățile de oxigen.

Mecanismul de acțiune a amlodipinei implică, probabil, și dilatarea arterelor coronare mari și a arteriolelor coronare. Această dilatare crește cantitatea de oxigen eliberat la nivel miocardic la pacienții cu spasm coronarian (angină Prinzmetal sau angină vasospastică).

La pacienți cu hipertensiune arterială, o doză zilnică unică reduce semnificativ tensiunea arterială (atât în clinostatism cât și în ortostatism) pe o perioadă de 24 de ore. Datorită instalării treptate a acțiunii, hipotensiunea arterială acută nu reprezintă o caracteristică a administrării amlodipinei.

Amlodipina nu a fost asociată cu niciun efect metabolic advers sau modificări al profilului lipidelor plasmatice și este indicată pentru utilizarea la pacienți cu astm bronșic, diabet zaharat și gută.

Eficacitate și siguranță clinică

Co-Amlessaneo nu a fost studiată din punct de vedere al morbidității și mortalității.

Perindopril/indapamidă:

PICXEL, un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat activ, a evaluat prin ecocardiografie efectul combinației perindopril/indapamidă asupra HVS, comparativ cu enalaprilul, administrat în monoterapie.

În studiul PICXEL, pacienții hipertensivi cu HVS (definită prin indicele de masă al ventriculului stâng (IMVS) > 120 g/m² la bărbați și > 100 g/m² la femei) au fost randomizați fie în grupul de tratament cu perindopril terț-butilamină 2 mg (echivalent cu perindopril arginină 2,5 mg)/indapamidă 0,625 mg, fie în grupul de tratament cu enalapril 10 mg o dată pe zi, pe parcursul unui an de tratament. Doza a fost ajustată în funcție de răspunsul tensiunii arteriale, până la administrarea unei doze de perindopril terț-butilamină 8 mg (echivalent cu perindopril arginină 10 mg) și indapamidă 2,5 mg sau enalapril 40 mg, o dată pe zi. Doar la 34% dintre pacienți s-a menținut administrarea unei doze de perindopril terț-butilamină 2 mg (echivalent cu perindopril arginină 2,5 mg)/indapamidă 0,625 mg (comparativ cu 20% la care s-a menținut administrarea unei doze de enalapril 10 mg).

La sfârșitul tratamentului, IMVS a scăzut semnificativ, mai mult în grupul de tratament cu

perindopril/indapamidă (-10,1 g/m²), comparativ cu grupul de tratament cu enalapril (-1,1 g/m²), la toți pacienții randomizați. Diferența între grupuri privind modificarea IMVS a fost de -8,3 (95% ÎÎ (-11,5; -5,0), $p < 0,0001$).

Un efect mai bun asupra IMVS a fost obținut cu dozele mai mari de perindopril/indapamidă, comparativ cu dozele de perindopril/indapamidă 2,5 mg/0,625 mg și perindopril/indapamidă 5 mg/1,25 mg.

În privința tensiunii arteriale, diferențele medii estimate între grupuri, la populația randomizată, au fost de -5,8 mmHg (95% ÎÎ (-7,9; -3,7), $p < 0,0001$) pentru tensiunea arterială sistolică și respectiv de -2,3 mmHg (95% ÎÎ (-3,6; -0,9), $p=0,0004$) pentru tensiunea arterială diastolică, în favoarea grupului de tratament cu perindopril/indapamidă.

Studiul ADVANCE a fost un studiu multicentric, internațional, randomizat, cu design 2x2 factorial, al cărui obiectiv a fost să determine beneficiile reducerii tensiunii arteriale cu combinația fixă perindopril/indapamidă comparativ cu placebo, în plus față de terapia standard curentă (evaluare dublu- orb), precum și beneficiile strategiei de control intensiv al glicemiei cu gliclazidă MR (valoarea țintă a HbA_{1c} de 6,5% sau mai mică) comparativ cu controlul standard al glicemiei (design PROBE [Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation]), asupra evenimentelor majore macrovasculare și microvasculare la pacienți cu diabet zaharat de tip 2.

Criteriul principal de evaluare finală a fost compus din evenimente majore macrovasculare (deces cardiovascular, infarct miocardic non-letal, accident vascular cerebral non-letal) și microvasculare (nefropatie nou-apărută sau agravată și tulburări oculare).

În total, 11 140 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (valori medii: vârsta=66 ani, IMC=28 kg/m², durata diabetului=8 ani, HbA_{1c}=7,5% și TAS/TAD=145/81 mmHg) au fost incluși în studiu. Dintre aceștia, 83% aveau hipertensiune arterială, 32% și 10% aveau antecedente de boală macrovasculară și, respectiv, microvasculară, iar 27% aveau microalbuminurie. Terapiile concomitente au inclus medicamente pentru scăderea TA (75%), medicamente hipolipemiante (35%, în special statine 28%), aspirină sau alte antiagregante plachetare (47%).

După o perioadă de includere de 6 săptămâni, în care au urmat tratament deschis cu combinația perindopril/indapamidă și tratament uzual pentru scăderea glicemiei, pacienții au fost randomizați să primească placebo (n=5 571) sau tratament bazat pe combinația perindopril/indapamidă (n=5 569).

După o perioadă medie de urmărire de 4,3 ani, tratamentul cu perindopril/indapamidă a demonstrat o reducere semnificativă a riscului relativ cu 9% în ceea ce privește criteriul de evaluare finală principal (95% ÎÎ [0,828;0,996], $p=0,041$). Acest beneficiu a constat în reducerea semnificativă a riscului relativ cu 14% în privința mortalității totale (95% ÎÎ [0,75;0,98], $p=0,025$), cu 18% în ceea ce privește decesul cardiovascular (95% ÎÎ [0,68 ;0,98], $p=0,027$) și cu 21% în ceea ce privește evenimentele renale (95% ÎÎ [0,74;0,86], $p<0,001$), în grupul care a primit perindopril/indapamidă comparativ cu grupul placebo. În subgrupul de interes al pacienților cu hipertensiune arterială s-a înregistrat o reducere a riscului relativ cu 9% în privința rezultatului primar compus din evenimente majore macrovasculare și microvasculare, pentru grupul tratat cu perindopril /indapamidă comparativ cu grupul placebo (95% ÎÎ [0,82;1,00], $p=0,052$).

S-a înregistrat, de asemenea, o reducere semnificativă a riscului relativ cu 16% în ceea ce privește mortalitatea totală (95% ÎÎ [0,73;0,97], $p=0,019$), cu 20% în privința decesului cardiovascular (95% ÎÎ [0,66;0,97], $p=0,023$) și cu 20% în ceea ce privește evenimentele renale totale (95% ÎÎ [0,73;0,87], $p<0,001$), în grupul de tratament cu perindopril/indapamidă comparativ cu grupul placebo.

Beneficiile tratamentului pentru reducerea TA au fost independente de cele observate cu strategia de control intensiv al glicemiei.

Amlodipină:

Un studiu dublu-orb randomizat, pentru investigarea morbidității și mortalității, denumit Studiul privind Prevenirea Ischemiei Miocardice Acute prin Tratament Antihipertensiv și Hipolipemiant (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT), a fost efectuat pentru a compara medicamente mai noi, și anume amlodipină 2,5-10 mg/zi (blocant al canalelor de calciu) sau lisinopril 10-40 mg/zi (inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei) ca

tratamente de primă linie, cu un diuretic tiazidic, clortalidonă 12,5-25 mg/zi, în hipertensiunea arterială ușoară și moderată.

A fost randomizat un număr total de 33 357 pacienți hipertensivi cu vârsta de 55 ani sau mai mare, urmăriți pe o perioadă medie de 4,9 ani. Pacienții au prezentat cel puțin un factor de risc suplimentar pentru boala coronariană: infarct miocardic sau accident vascular cerebral în antecedente (> 6 luni anterior înrolării în studiu) sau altă boală cardiovasculară aterosclerotică documentată (un total de 51,5%), diabet zaharat tip 2 (36,1%), HDL-colesterol < 35 mg/dL (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată electrocardiografic sau ecocardiografic (20,9%), statut de fumător în momentul înrolării (21,9%).

Criteriul de evaluare finală principal al studiului a fost combinat, incluzând boală coronariană letală sau infarct miocardic non-letal. Între grupul tratat cu amlodipină și cel tratat cu clortalidonă nu au existat diferențe semnificative privind criteriul de evaluare finală principal: RR (risc relativ) 0,98, ÎI (interval de încredere) 95% [0,90-1,07], $p=0,65$. În ceea ce privește criteriile de evaluare secundare, incidența insuficienței cardiace (parte componentă a criteriului de evaluare cardiovascular combinat) a fost semnificativ mai mare în grupul cu amlodipină comparativ cu grupul cu clortalidonă (10,2% comparativ cu 7,7%; RR 1,38; ÎI 95% [1,25-1,52]; $p<0,001$). Cu toate acestea, nu au existat diferențe semnificative privind mortalitatea de orice cauză între grupul tratat cu amlodipină și cel tratat cu clortalidonă: RR 0,96; ÎI 95% [0,89-1,02]; $p=0,20$.

Date din studii clinice privind blocarea dublă a sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA):

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia.

Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date privind utilizarea Co-Amlessaneo la copii și adolescenți.

Agenția Europeană a Medicamentelor a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Triplixam la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipertensiune arterială

(vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Co-Amlessaneo:

Administrarea concomitentă a combinației perindopril/indapamidă și amlodipinei nu modifică proprietățile farmacocinetice ale acestora comparativ cu administrarea separată.

Perindopril:

Absorbție și biodisponibilitate

După administrare orală, absorbția perindoprilului este rapidă și concentrația plasmatică maximă este atinsă în decurs de o oră (perindoprilul este un promedicament, iar perindoprilatul este metabolitul activ). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru perindopril este de 1 oră. Deoarece ingestia de alimente scade conversia la perindoprilat, prin urmare și biodisponibilitatea, sarea perindopril arginină trebuie administrată oral, în doză unică zilnică, dimineața, înainte de masă.

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 0,2 l/kg pentru perindoprilatul liber. Legarea perindoprilatului de proteinele plasmatică este de 20%, în principal de enzima de conversie a angiotensinei, dar este dependentă de concentrație.

Metabolizare

Perindoprilul este un promedicament. Douăzeci și șapte de procente din doza de perindopril administrată ajung în fluxul sanguin sub formă de metabolit activ, perindoprilat. Pe lângă perindoprilatul activ, perindoprilul mai are cinci metaboliți, toți inactivi. Concentrația plasmatică maximă a perindoprilatului este atinsă în decurs de 3 până la 4 ore.

Eliminare

Perindoprilatul este eliminat prin urină, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al fracțiunii nelegate este de aproximativ 17 ore, rezultând starea de echilibru după 4 zile.

Liniaritate/non-liniaritate

S-a demonstrat existența unei relații liniare între doza de perindopril și expunerea plasmatică.

Grupe speciale de pacienți

- *Vârstnici:* Eliminarea perindoprilatului este scăzută la vârstnici, și, de asemenea, la pacienții cu insuficiență cardiacă sau insuficiență renală.
- *Insuficiență renală:* Ajustarea dozelor în insuficiență renală se va face, de preferat, în funcție de gradul insuficienței (clearance al creatininei).
- *În caz de dializă:* Clearance-ul perindoprilatului prin dializă este de 70 ml/min.
- *Pacienți cu ciroză:* Cinetica perindoprilului este modificată, clearance-ul hepatic al medicamentului netransformat este redus la jumătate. Cu toate acestea, cantitatea de perindoprilat formată nu scade, de aceea, nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Indapamidă:

Absorbție

Indapamida este complet și rapid absorbită din tractul gastro-intestinal.

La om, concentrațiile plasmatice maxime apar la aproximativ o oră după administrarea medicamentului.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este de 79%.

Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 14 - 24 ore (în medie 18 ore). Administrarea de doze repetate nu produce acumularea indapamidei.

Eliminarea se face, mai ales, prin urină (70% din doză) și materii fecale (22%), sub formă de metaboliți inactivi.

Grupe speciale de populație

Farmacocinetica nu este modificată la pacienții cu insuficiență renală.

Amlodipină:

Absorbție și biodisponibilitate

După administrarea orală a dozelor terapeutice, amlodipina este bine absorbită cu concentrații plasmatică maxime între 6-12 ore după administrarea dozei. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată între 64 și 80%.

Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de alimente.

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studiile *in vitro* au indicat că aproximativ 97,5% din amlodipina circulantă este legată de proteinele plasmatică.

Metabolizare

Amlodipina este metabolizată extensiv de către ficat în metaboliți inactivi. Aproximativ 60% din doza administrată este excretată în urină și 10% ca amlodipină nemodificată.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 de ore și corespunde unei doze zilnice unice.

Grupe speciale de pacienți

Utilizarea la vârstnici: timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatică maxime de amlodipină este similar la vârstnici și la tineri. Clearance-ul de amlodipină tinde să fie scăzut, având ca rezultat creșteri ale ASC și ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții vârstnici. Creșterile ASC și ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă au fost cele anticipate pentru categoria de vârstă studiată.

Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică: sunt disponibile date clinice foarte limitate privind administrarea amlodipinei la pacienți cu insuficiență hepatică. Clearance-ul amlodipinei este mai scăzut la pacienții cu insuficiență hepatică, având ca rezultat un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare prelungit și o creștere de aproximativ 40-60% a ASC.

5.3 Date preclinice de siguranță

Perindopril:

În studiile de toxicitate orală cronică (șobolani și maimuțe), organul țintă a fost rinichiul, cu afectare reversibilă.

În studiile *in vitro* sau *in vivo* nu s-au observat efecte mutagene.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere (șobolani, șoareci, iepuri și maimuțe) nu au arătat semne de embriotoxicitate sau teratogenitate. Cu toate acestea, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, ca și clasă terapeutică, au arătat că determină reacții adverse asupra dezvoltării fetale tardive, determinând moarte fetală și afecțiuni congenitale la rozătoare și iepure: au fost observate leziuni renale și o creștere a mortalității peri- și postnatale.

Nu s-au observat efecte carcinogene în studiile de lungă durată la șobolani și șoareci.

Indapamidă:

Cele mai mari doze de indapamidă administrate pe cale orală la diferite specii de animale (de 40 până la 8 000 ori mai mari decât dozele terapeutice) au arătat creșterea proprietăților farmacologice ale indapamidei. Principalele simptomele ale intoxicației în timpul studiilor de toxicitate acută la indapamidă administrată intravenos sau intraperitoneal au fost asociate activității farmacologice ale indapamidei, adică bradipnee și vasodilație periferică.

Testele privind proprietățile mutagene și carcinogene ale indapamidei au fost negative.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere nu au evidențiat efect embriotoxic sau teratogen la șobolan, șoarece și iepure.

Fertilitatea nu a fost afectată la masculii sau femelele de șobolan.

Perindopril/indapamidă:

Combinatia perindopril/indapamidă prezintă o toxicitate ușor crescută comparativ cu fiecare substanță activă în parte. La șobolan, manifestările renale nu par să fie potențate. Cu toate acestea, combinația produce toxicitate gastro-intestinală la câine, iar la șobolan, efectul toxic asupra mamei pare să fie crescut (comparativ cu perindoprilul).

Cu toate acestea, aceste reacții adverse apar la doze mult mai mari decât cele terapeutice.

Studiile preclinice efectuate pentru perindopril și indapamidă administrate separate nu au evidențiat potențial genotoxic, carcinogen sau teratogen.

Amlodipină:

Studiile asupra funcției de reproducere la șobolani și șoareci au arătat întârzierea parturii, prelungirea travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor la doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, raportată la mg/kg greutate corporală.

Nu a fost evidențiat nici un efect asupra fertilității la șobolani tratați cu amlodipină (masculii tratați timp de 64 de zile și femelele, timp de 14 zile înainte de împerechere), la doze de până la 10 mg/kg greutate corporală/zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om, de 10 mg, raportată la mg pe m² suprafață corporală). Într-un alt studiu la șobolani, în care șobolani de sex masculin au fost tratați o perioadă de 30 zile, cu besilat de amlodipină cu o doză comparabilă cu doza recomandată la om, raportată la mg pe kg greutate corporală, s-a observat scăderea concentrației plasmatice a hormonului de stimulare foliculară (FSH) și a testosteronului, precum și scăderea densității spermei și a numărului de spermatozoizi maturi și a celulelor Sertoli.

La șobolani și șoareci tratați cu amlodipină, administrată în alimente o perioadă de doi ani, în concentrații calculate pentru a determina doze zilnice de 0,5, 1,25, și 2,5 mg/kg greutate corporală/zi, nu s-a evidențiat vreun efect carcinogenetic. Cea mai mare doză administrată (similară la șoareci cu doza maximă recomandată la om de 10 mg, raportată la mg pe m² suprafață corporală, și pentru șobolani de două ori* mai mare decât această doză) a fost aproape de doza maximă tolerată la șoareci, dar nu și pentru șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au evidențiat efecte asociate utilizării medicamentului, nici la nivel genetic, nici cromozomial.

*Raportată la greutatea unui pacient de 50 kg

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de calciu hexahidrat

Celuloză microcristalină

Amidon de porumb pregelatinizat

Amidon glicolat de sodiu (tip A)

Bicarbonat de sodiu

Dioxid de siliciu coloidal hidratat

Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA-Al-PVC/Al ambalate în cutie cu 10, 30, 60, 90 și 100 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15459/2024/01 – ambalaj cu 10 comprimate
15459/2024/02 – ambalaj cu 30 comprimate
15459/2024/03 – ambalaj cu 60 comprimate
15459/2024/04 – ambalaj cu 90 comprimate
15459/2024/05 – ambalaj cu 100 comprimate

15460/2024/01 – ambalaj cu 10 comprimate
15460/2024/02 – ambalaj cu 30 comprimate
15460/2024/03 – ambalaj cu 60 comprimate
15460/2024/04 – ambalaj cu 90 comprimate
15460/2024/05 – ambalaj cu 100 comprimate

15461/2024/01 – ambalaj cu 10 comprimate
15461/2024/02 – ambalaj cu 30 comprimate
15461/2024/03 – ambalaj cu 60 comprimate
15461/2024/04 – ambalaj cu 90 comprimate
15461/2024/05 – ambalaj cu 100 comprimate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări - Mai 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, <http://www.anm.ro>.