

AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIAȚĂ NR. 11463/2019/01-02-03-04-05-06-07-08-09
11464/2019/01-02-03-04-05-06-07-08-09
11465/2019/01-02-03-04-05-06-07-08-09
11466/2019/01-02-03-04-05-06-07-08-09
11467/2019/01-02-03-04-05-06-07-08-09

Anexa 2

Rezumatul caracteristicilor produsului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Co-Amlessa 2 mg/5 mg/0,625 mg comprimate
Co-Amlessa 4 mg/5 mg/1,25 mg comprimate
Co-Amlessa 4 mg/10 mg/1,25 mg comprimate
Co-Amlessa 8 mg/5 mg/2,5 mg comprimate
Co-Amlessa 8 mg/10 mg/2,5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Co-Amlessa 2 mg/5 mg/0,625 mg

Fiecare comprimat conține perindopril terț-butilamină 2 mg, amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină) și indapamidă 0,625 mg.

Co-Amlessa 4 mg/5 mg/1,25 mg

Fiecare comprimat conține perindopril terț-butilamină 4 mg, amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină) și indapamidă 1,25 mg.

Co-Amlessa 4 mg/10 mg/1,25 mg

Fiecare comprimat conține perindopril terț-butilamină 4 mg, amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină) și indapamidă 1,25 mg.

Co-Amlessa 8 mg/5 mg/2,5 mg

Fiecare comprimat conține perindopril terț-butilamină 8 mg, amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină) și indapamidă 2,5 mg.

Co-Amlessa 8 mg/10 mg/2,5 mg

Fiecare comprimat conține perindopril terț-butilamină 8 mg, amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină) și indapamidă 2,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Co-Amlessa 2 mg/5 mg/0,625 mg: comprimate ovale, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu o linie mediană pe una din fețe, cu lungimea de 9 mm. Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

Co-Amlessa 4 mg/5 mg/1,25 mg: comprimate rotunde, ușor biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu margini teșite și diametrul de 7 mm.

Co-Amlessa 4 mg/10 mg/1,25 mg: comprimate ovale, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu o linie mediană pe una din fețe, cu lungimea de 12 mm. Linia mediană are numai rolul de a facilita ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

Co-Amlessa 8 mg/5 mg/2,5 mg: comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă,

cu margini teșite și diametrul de 9 mm.

Co-Amlessa 8 mg/10 mg/2,5 mg: comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu margini teșite, cu o linie mediană pe una din fețe și diametrul de 9 mm. Linia mediană are numai rolul de a facilita ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Combi-nația în doză fixă nu este indicată ca tratament inițial.

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

Doza maximă recomandată de Co-Amlessa este de 8 mg/10 mg/2,5 mg pe zi.

Pacienți cu insuficiență renală și vârstnici (vezi pct. 4.4 și 5.2)

Eliminarea perindoprilatului este redusă la vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală.

Prin urmare, evaluarea clinică ulterioară va include monitorizarea frecventă a concentrațiilor plasmatice ale creatininei și potasiului.

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei (Cl_{cr}) sub 30 ml/min), tratamentul cu Co-Amlessa este contraindicat.

Co-Amlessa 8 mg/5 mg/2,5 mg

Co-Amlessa 8 mg/10 mg/2,5 mg

Concentrațiile de 8 mg/5 mg/2,5 mg și 8 mg/10 mg/2,5 mg sunt contraindicate în insuficiența renală severă și moderată (clearance al creatininei sub 60 ml/min).

Co-Amlessa poate fi administrat la pacienții cu $Cl_{cr} \geq 60$ ml/min. La acești pacienți se recomandă stabilirea individuală a dozei fiecărui component al combinației.

Modificările concentrației plasmatice a amlodipinei nu se corelează cu gradul insuficienței renale.

Amlodipina nu este dializabilă.

Pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2)

Tratamentul este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Nu s-a stabilit încă o schemă terapeutică pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Prin urmare, Co-Amlessa trebuie administrat cu precauție.

Copii și adolescenți

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

Nu există date clinice.

Mod de administrare

Administrare orală.

Un comprimat pe zi, administrat în doză unică, de preferat dimineața și înainte de masă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la perindopril sau la oricare alt inhibitor al ECA, la indapamidă sau la orice alte sulfonamide, la amlodipină sau la derivați de dihidropiridină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Antecedente de angioedem asociat cu terapia anterioară cu inhibitor al ECA
- Angioedem ereditar sau idiopatic
- Hipotensiune arterială severă
- Șoc, inclusiv șoc cardiogen
- Obstrucția tractului de ejecție al ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad mare)
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic, după infarct miocardic acut
- Insuficiență renală severă (clearance al creatininei sub 30 ml/min);

Co-Amlessa 8 mg/5 mg/2,5 mg

Co-Amlessa 8 mg/10 mg/2,5 mg

- Concentrațiile de 8 mg/5 mg/2,5 mg și 8 mg/10 mg/2,5 mg sunt contraindicate în insuficiență renală severă și moderată (clearance al creatininei sub 60 ml/min)
- Encefalopatie hepatică
- Insuficiență hepatică severă
- Hipokaliemie
- Ca regulă generală, acest medicament nu este recomandat în asociere cu medicamente care determină torsada vârfurilor (vezi pct. 4.5)
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Alăptare (vezi pct. 4.6)
- Administrarea concomitentă a Co-Amlessa cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1)
- Administrarea concomitentă cu terapia cu sacubitril/valsartan. Perineva nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi și pct. 4.4 și 4.5).
- Tratamente extracorporale 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).

Din cauza lipsei experienței clinice, Co-Amlessa comprimate nu trebuie utilizat la:

- pacienți care efectuează ședințe de dializă,
- pacienți cu insuficiență cardiacă decompensată netratată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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, dureri în gât, febră) (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Hipersensibilitate/Angioedem

Angioedemul la nivelul feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, gotei 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. 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 laringeal poate fi letal. Când există edem la nivelul limbii, glotei sau laringelui, de natură să determine obstrucția căilor aeriene, trebuie administrată imediat terapia de urgență. Aceasta poate include administrarea imediată de adrenalină 1:1000 (0,3 ml până la 0,5 ml) și/sau menținerea liberă a căilor aeriene.

Pacienții de rasă neagră în 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 TC abdominală sau ecografia abdominală sau abordarea chirurgicală și simptomele au dispărut odată cu întreruperea inhibitorului ECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial al pacienților tratați cu inhibitori ai ECA cu dureri abdominale.

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată datorită riscului crescut de angioedem. Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de ramipril/hidroclorotiazidă. Tratamentul cu ramipril/hidroclorotiazidă nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori ai racecadotrilului, inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptină 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 vildagliptină la un pacient la care deja se administrează un inhibitor ECA.

Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării

Au fost rapoarte cazuri izolate de pacienți care au urmat tratament cu inhibitori ai ECA în timpul tratamentului de desensibilizare la venin de himenoptere (albine, viespi) și au prezentat reacții anafilactoide severe, cu potențial letal. Inhibitorii ECA trebuie utilizați cu precauție la pacienții hipersensibili, în timpul tratamentului de desensibilizare și la cei în timpul imunoterapiei cu venin. Cu toate acestea, aceste reacții pot fi evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitor ECA, cu cel puțin 24 ore înainte 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 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 membrane de flux înalt (de ex. AN 69®) și tratați concomitent cu inhibitor ECA au apărut reacții anafilactoide. La acești pacienți trebuie luată în considerare utilizarea unor alte 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.

Diuretice care economisesc potasiul, săruri de potasiu

Asocierea de perindopril și diuretice care economisesc potasiul sau săruri de potasiu nu este, în general, recomandată (vezi pct. 4.5).

Encefalopatie hepatică

Indapamidă: în caz de disfuncție hepatică, utilizarea diureticelor tiazidice și a derivaților tiazidici pot determina apariția encefalopatiei hepatice. În cazul apariției acesteia, administrarea diureticului trebuie întreruptă imediat.

Fotosensibilitate

La utilizarea diureticelor tiazidice și a derivaților tiazidici au fost raportate cazuri 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 radiației UV.

Sarcina și alăptarea

Tratamentul cu inhibitori ECA nu trebuie început în timpul sarcinii. În cazul în care continuarea tratamentului cu IECA nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la 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).

Insuficiență renală

În caz de insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min), tratamentul este contraindicat.

Co-Amlessa 8 mg/5 mg/2,5 mg

Co-Amlessa 8 mg/10 mg/2,5 mg

Formele farmaceutice de 8 mg/5 mg/2,5 mg și 8 mg/10 mg/2,5 mg sunt contraindicate în insuficiență renală severă și moderată (clearance al creatininei sub 60 ml/min).

La unii pacienți hipertensivi fără leziuni renale preexistente aparente și la care testele renale arată apariția insuficienței renale funcționale, tratamentul trebuie întrerupt și, posibil, reluat, cu o doză mai mică sau numai cu monoterapie.

La acești pacienți evaluarea uzuală include frecvent monitorizarea concentrației plasmatiche 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 arterei renale.

Medicamentul nu este, de obicei, recomandat în cazul stenozei bilaterale a arterei renale sau în cazul unui rinichi unic funcțional.

Tiazidele și diureticele tiazidice au eficacitate maximă la funcție renală normală sau ușor scăzută (creatinemie sub aproximativ 25 mg/l, adică 220 μmol/l în cazul unui adult). La pacienții vârstnici, valorile creatininemiei trebuie ajustate în funcție de vârstă, greutate corporală și sexul pacientului, conform formulei Cockcroft:

$$cl_{cr} = (140 - \text{vârstă}) \times \text{greutate corporală} / 0,814 \times \text{valoarea creatininemiei}$$

cu: vârsta exprimată în ani
 greutatea corporală exprimată în kg
 creatininemia exprimată în micromol/l

Această formulă este valabilă pentru pacientul vârstnic bărbat; pentru sexul feminin, rezultatul se înmulțește cu 0,85.

Hipovolemia, rezultată din pierderea apei și sodiului cauzată de diuretic la începutul tratamentului, determină reducerea filtrării glomerulare. Aceasta poate determina creșterea uremiei și creatininemiei.

Această insuficiență renală tranzitorie nu determină reacții adverse la pacienții cu funcție renală normală, însă poate agrava o insuficiență renală preexistentă.

La acești pacienți evaluarea uzuală include frecvent monitorizarea concentrației plasmatice de potasiu și creatinină după două săptămâni de tratament și apoi la intervale de două luni în perioada de tratament de întreținere.

Hipotensiune arterială și depleție hidro-electrolitică

În prezența unei depleții preexistente de sodiu (în particular la persoane cu valori inițial scăzute ale tensiunii arteriale, în cazuri de stenoze ale arterei renale, insuficiență cardiacă congestivă sau ciroză hepatică cu edeme și ascită) există riscul unei hipotensiuni arteriale instalată brusc. Blocajul sistemului renină-angiotensină-aldosteron 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 creatininemiei, ceea ce arată prezența unei insuficiențe renale funcționale. Ocazional, aceasta poate avea un debut acut și o perioadă variabilă până la debut.

Prin urmare, trebuie efectuate teste sistematice pentru evaluarea depleției hidro-electrolitice, care poate apărea și în cazul unui episod intercurrent de diaree sau vărsături. La acești pacienți se recomandă monitorizarea regulată a electrolitemiei.

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

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

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

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui 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 aliskirenilui (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.

Hipertensiune arterială renovasculară

Tratamentul de elecție pentru hipertensiunea arterială renovasculară este revascularizarea. Cu toate acestea, și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei pot fi utili la pacienții cu hipertensiune arterială renovasculară în așteptarea intervenției chirurgicale sau atunci când intervenția chirurgicală nu este posibilă.

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 un rinichi unic funcțional se administrează inhibitori ECA (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu diuretice poate fi un factor care contribuie. Insuficiența renală poate apărea doar cu modificări minore ale creatininemiei, chiar și la pacienții cu stenoză unilaterală a arterei renale.

Dacă Co-Amlessa este prescris la pacienții cu stenoză de arteră renală suspectată sau diagnosticată, tratamentul trebuie inițiat în spital cu doze scăzute, iar funcția renală și potasemia trebuie monitorizată, deoarece unii pacienți au dezvoltat o insuficiență renală funcțională, care s-a remis la întreruperea tratamentului.

Co-Amlessa 8 mg/5 mg/2,5 mg

Co-Amlessa 8 mg/10 mg/2,5 mg

Tratamentul cu concentrațiile de 8 mg/5 mg/2,5 mg și 8 mg/10 mg/2,5 mg nu este recomandat la pacienții cu stenoză cunoscută sau suspectată de arteră renală, iar tratamentul trebuie inițiat în spital, cu doze mai mici decât 8 mg/5 mg/2,5 mg și 8 mg/10 mg/2,5 mg.

Pacienți cu ateroscleroză cunoscută

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.

Insuficiență cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție.

Tratamentul cu beta-blocante la pacienții hipertensivi cu insuficiență coronariană nu trebuie întrerupt: la beta-blocant trebuie asociat un inhibitor ECA.

În cadrul unui studiu de lungă durată controlat placebo la pacienți cu insuficiență cardiacă severă clasa III-IV NYHA, amlodipina a fost asociată cu creșterea cazurilor de edem pulmonar comparativ cu grupul tratat cu placebo (vezi pct. 5.1). Blocantele canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, din cauza riscului unor viitoare evenimente cardiovasculare și mortalității cardiovasculare.

Stenoză aortică și mitrală/cardiomiopatie hipertrofică

Inhibitorii ECA trebuie administrați cu precauție la pacienții cu obstrucție la nivelul tractului de ejeție al 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.

Tuse

Tusea a fost raportată la utilizarea inhibitorilor ECA. Caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și dispare la întreruperea tratamentului. În cazul apariției acestui simptom, trebuie luată în considerare etiologia iatrogenă. Dacă se insistă la utilizarea inhibitorilor ECA, tratamentul poate continua.

Intervenție chirurgicală/Anestezie

În timpul anesteziei cu medicamente care pot 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 al 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).

În cazul disfuncției hepatice, tiazidele și diureticele tiazidice pot determina encefalopatie hepatică. În acest caz, administrarea diureticului trebuie întreruptă imediat.

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 doze mici, iar tratamentul inițial și creșterea dozelor trebuie efectuate cu precauție. La pacienții cu insuficiență hepatică severă poate fi necesară creșterea ușoară a dozelor și monitorizare atentă.

Echilibrul hidroelectrolitic

Natremia

Natremia trebuie determinată înainte de inițierea tratamentului, apoi la intervale regulate. Toate diureticele pot determina scăderea natremiei, care poate avea consecințe severe. Scăderea concentrațiilor plasmaticice ale sodiului poate fi inițial asimptomatică, prin urmare este necesară testarea regulată. Frecvența acesteia trebuie să fie mai mare la vârstnici și pacienții cirofici (vezi pct. 4.8 și 4.9).

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.

Hiperkaliemie

Inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală și/sau la pacienții tratați cu suplimente de potasiu (inclusiv înlocuitori de sare), diuretice care economisesc potasiul, trimetoprim sau cotrimoxazol cunoscute și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocanților receptorilor de angiotensină, poate apărea hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiul și blocanțele receptorilor pentru angiotensină-ar trebui utilizate cu prudență la pacienții cărora li se administrează inhibitori ECA, iar monitorizarea nivelului de potasiu și funcția renală (vezi pct. 4.5).

Hipokaliemie

Depleția de potasiu cu hipokaliemie este riscul major al utilizării tiazidelor și diureticelor tiazidice. Riscul de apariție a hipopotasemiei (< 3,4 mmol/l) trebuie prevenit în unele grupe de pacienți cu risc crescut, cum sunt pacienții vârstnici și/sau malnutriți, în situația în care iau sau nu iau medicamente multiple, pacienții cirofici cu edeme și ascită, pacienții coronarieni și pacienții cu insuficiență cardiacă. În aceste cazuri, hipokaliemia crește toxicitatea glicozidelor cardiace și riscul tulburărilor de ritm. Persoanele cu prelungirea intervalului QT prezintă de asemenea risc, indiferent dacă originea acestuia este congenitală sau iatrogenă. Hipokaliemia, similar bradicardiei, acționează ca un factor favorizant al debutului unor aritmii severe, în particular torsada vârfurilor, cu potențial letal. În toate cazurile este necesară testarea frecventă a nivelului potasemiei. Prima determinare a concentrației plasmaticice a potasiului trebuie efectuată în prima săptămână de tratament. Dacă apar nivele scăzute ale potasemiei, este necesară ajustarea dozelor. Hipokaliemia identificată în asociere cu hipomagneziemie poate fi refractară la tratament, cu excepția cazului în care concentrația plasmatică de magneziu este corectată.

Magnezemie

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 tiazide și tiazidice pot scădea excreția urinară a calciului și determină o creștere ușoară și tranzitorie a concentrațiilor plasmaticice ale calciului. Apariția unei creșteri marcate a calcemiei poate fi determinată de un hiperparatiroidism nedignosticat anterior. În aceste cazuri, înainte de investigarea funcției paratiroidiene, tratamentul trebuie întrerupt.

Uricemie

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

Litiu

De obicei, nu se recomandă utilizarea concomitentă a litiului (vezi pct. 4.5).

Sportivi

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

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

Sulfonamidele sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție idiosincronică ce duce la efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ scădere a vederii sau durere oculară și pot apărea în decurs de câteva ore până la câteva săptămâni. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratatamentul primar constă în întreruperea cât mai rapidă a administrării medicamentului. Dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată, 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 sulfonamidă sau penicilină.

Rasa

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

Vârșnici

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 unei hipotensiuni arteriale, iar creșterea dozei trebuie efectuată cu precauție (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Eficacitatea și tolerabilitatea Co-Amlessa la copii și adolescenți nu au fost încă determinate.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică poate fi considerat "fără 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 renin-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenilui, 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 induc hiperkaliemie

Unele medicamente sau clase terapeutice pot crește apariția hiperkaliemiei: aliskiren, săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiul, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, AINS, heparine, medicamente imunosupresoare, de exemplu ciclosporină sau tacrolimus, trimetoprim. Combinația acestor medicamente crește riscul de hiperkaliemie.

Asocieri contraindicate

Aliskiren

La pacienții cu diabet zaharat, risc de hiperkaliemie, agravare a funcției renale și creștere a morbidității și mortalității cardiovasculare.

Tratamente extracorporale

Tratamente extracorporale care duc la contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ, cum ar fi dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane de flux înalt (de exemplu membranele de poliacrilonitril) 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.

Sacubitril/valsartan

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată deoarece crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Asocieri nerecomandate

Aliskiren

La pacienții fără diabet zaharat sau cu insuficiență renală, risc de hiperkaliemie, agravare a disfuncției renale și creștere a morbidității și mortalității cardiovasculare (vezi pct. 4.4).

Tratament concomitent cu un inhibitor ECA și un blocant al receptorului angiotensinei

În literatura de specialitate sa raportat că la pacienții cu boală aterosclerotică, insuficiență cardiacă sau diabet zaharat cu leziuni la nivelul organelor țintă, terapia concomitentă cu un inhibitor ECA și un blocant al receptorilor angiotensinei este asociată cu o frecvență mai mare a hipotensiunii arteriale, sincopei, hiperkaliemiei și agravare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), în comparație cu utilizarea unui singur medicament care acționează pe sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Blocarea dublă (de exemplu, prin combinarea unui inhibitor ECA cu un antagonist al receptorilor angiotensinei II) trebuie limitată la cazuri definite individual, cu monitorizare atentă a funcției renale, a nivelului de potasiu și a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).

Estramustină

Risc crescut de reacții adverse, de exemplu angioedem.

Litiu

Creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice de litiu și toxicitate au fost raportate în timpul administrării concomitente de litiu și inhibitori ai ECA. Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice poate determina creșterea suplimentară a concentrațiilor litiului și creșterea toxicității acestuia în timpul tratamentului cu inhibitori ECA. Administrarea concomitentă de perindopril și litiu nu este recomandată, însă dacă această asociere se dovedește a fi necesară, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice de litiu (vezi pct. 4.4).

Diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau substituenți de sare cu conținut de potasiu

Cu toate că, de obicei potasemia rămâne în limite normale, la unii pacienți tratați cu perindopril poate apărea hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiu, (de exemplu, spironolactonă, triamteren sau amilorid) suplimentele de potasiu sau substituenții de sare cu conținut de potasiu pot determina creșteri semnificative ale concentrației plasmatice a potasiului. De asemenea, trebuie avut grijă când perindoprilul este administrat concomitent cu alți agenți care cresc potasiul seric, cum ar fi trimetoprimul și cotrimoxazolul (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece trimetoprimul este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiu, cum ar fi amiloridul. Prin urmare, asocierea dintre perindopril și medicamentele menționate mai sus, nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă administrarea concomitentă este recomandată, din cauza hipokaliemiei demonstrate, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizarea frecventă a concentrației plasmatice a potasiului și EKG.

Co-trimoxazol (trimetoprim / sulfametoxazol)

Pacienții la care se administrează concomitent co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) pot prezenta un risc crescut de hiperkaliemie (vezi pct. 4.4).

Asocieri care necesită prudență deosebită

Baclofen

Potențarea efectului antihipertensiv. Se monitorizează tensiunea arterială și funcția renală, ajustând doza de antihipertensiv, dacă este necesar.

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), inclusiv acidul acetilsalicilic în doze mari

La administrarea inhibitorilor ECA concomitent cu antiinflamatoare nesteroidiene (cum sunt acidul acetilsalicilic în doze antiinflamatorii, inhibitori COX-2 și AINS neselectivi), poate apare o scădere a efectului antihipertensiv. Administrarea concomitentă de inhibitori ECA și AINS poate determina creșterea riscului de deteriorare a funcției renale, incluzând insuficiența renală acută și creșterea kaliemiei, în special la pacienții cu funcția renală deja diminuată. Combinația trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați în mod corespunzător și funcția renală monitorizată după inițierea terapiei asociate și, în continuare, în mod periodic.

Medicamente antidiabetice (insulină, sulfonamide hipoglicemiante)

Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a medicamentelor antidiabetice (insuline, medicamente hipoglicemiante orale) poate determina o creștere a efectului de scădere a glicemiei, cu risc de hipoglicemie. Acest fenomen pare să apară mai probabil în primele săptămâni de tratament concomitent și la pacienții cu insuficiență renală..

Medicamente care induc torsada vârfurilor

Din cauza riscului de hipokaliemie, indapamida trebuie administrată cu prudență în asociere cu medicamente care pot induce torsada vârfurilor, cum sunt: medicamente antiaritmice de clasă IA (chinidină, hidrochinidină, disopiramidă); medicamente antiaritmice de clasă III (amiodaronă, dofetilidă, ibutilidă, bretilium, sotalol); unele neuroleptice (clorpromazină, ciamemazină, levomepromazină, tioridazină, trifluoperazină), benzamide (amisulpridă, sulpiridă, sultopridă, tiapridă), butirofenone (droperidol, haloperidol), alte neuroleptice (pimozidă); alte substanțe, cum sunt bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină i.v., halofantrină, mizolastină, moxifloxacină, pentamidină, sparfloxacină, vincamină i.v., metadonă, astemizol, terfenadin. Se recomandă prevenirea scăderii potasemiei și corecția acesteia; dacă este necesară, se face monitorizarea intervalului QT.

Medicamente care determină hipopotasemie (amfotericină B i.v., glucocorticoizi și mineralocorticoizi cu administrare sistemică, tetracosactidă, laxative stimulante)

Creșterea riscului de hipokaliemie, prin efect aditiv. Monitorizarea potasemiei și corecție medicamentoasă, dacă este cazul; prudență specială în cazul tratamentului cu glicozide cardiace. Trebuie utilizate laxative nestimulante.

Glicozide cardiace

Hipokaliemia și/sau hipomagneziemia favorizează efectele toxice ale digitalicelor. Se recomandă monitorizarea potasemiei, a magneziemiei, a ECG și, dacă este necesar, ajustarea tratamentului.

Metformină

Metformina poate determina acidoză lactică, cauzată de o insuficiență renală funcțională legată de utilizarea diureticelor, în particular a diureticelor de ansă. Nu se recomandă utilizarea metforminei dacă creatininemia depășește 15 mg/l (135 μmol/l) la bărbați și 12 mg/l (110 μmol/l) la femei.

Substanțe de contrast iodate

În cazul deshidratării produse de diuretice, există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special când sunt utilizate doze mari de substanțe de contrast iodate. Înaintea administrării substanțelor de contrast iodate, se recomandă rehidratarea pacientului.

Săruri de calciu

Există riscul creșterii calcemiei din cauza scăderii eliminării calciului pe cale urinară.

Ciclosporină

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu ciclosporină, pot apărea hiperkaliemii. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de potasiu. Risc de creștere a nivelului creatininei, fără modificarea concentrațiilor plasmatice ale ciclosporinei, chiar și în cazul absenței depleției hidroelectrolitice.

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase la administrarea de ciclosporină și amlodipină la voluntari sănătoși sau la alte grupe de populație, cu excepția pacienților cu transplant renal, la care au fost observate variații ale concentrației plasmatice a ciclosporinei (în medie cu 0% până la 40%). Trebuie luată în considerare monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale ciclosporinei la pacienții cu transplant renal în tratament cu amlodipină, și reducerea dozei de ciclosporină, dacă este necesar.

Heparină

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu heparină, pot apărea hiperkaliemii. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de potasiu.

Diuretice care nu economisesc potasiul

Pacienții care utilizează diuretice, și în special cei care prezintă depleție a volumului circulant și/sau de sare, pot avea o scădere excesivă a tensiunii arteriale după inițierea tratamentului cu un inhibitor ECA. Posibilitatea efectelor hipotensive poate fi redusă prin întreruperea tratamentului cu diuretic, prin creșterea volumului circulant sau a aportului de sare înainte de inițierea tratamentului cu perindopril, în doze mici și progresive.

În cazul hipertensiunii arteriale, atunci când terapia diuretică anterioară s-ar fi putut să producă depleție de sodiu/volum circulant, fie trebuie întrerupt diureticul înainte de inițierea tratamentului cu inhibitor ECA (caz în care, ulterior, poate fi apoi reintrodus un diuretic care nu economisește potasiul), fie inițierea tratamentului cu inhibitor ECA trebuie făcută cu doză mică și crescută progresiv.

În cazul insuficienței cardiace congestive tratată cu diuretice, inhibitorul ACE trebuie inițiat la o doză foarte mică, posibil după reducerea dozei diureticului care nu economisește potasiul, asociat tratamentului.

În toate cazurile, trebuie monitorizată funcția renală (creatininemia) în primele câteva săptămâni de tratament cu inhibitori ECA.

Diuretice care economisesc potasiul (eplerenonă, spironolactonă)

Cu eplerenonă sau spironolactonă în doze cuprinse între 12,5 mg și 50 mg pe zi și cu doze mici de inhibitori ECA: În tratamentul insuficienței cardiace clasa II-IV (NYHA) cu o fracție de ejeție <40% și tratată anterior cu inhibitori ECA și diuretice de ansă, apare risc de hiperkaliemie, potențial letală, în special în cazul nerespectării recomandărilor privind această combinație. Înainte de a iniția tratamentul cu această combinație, este necesară verificarea absenței hiperkaliemiei și a insuficienței renale. Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei și a creatininemiei la începutul tratamentului, o dată pe săptămână în prima lună de tratament și, ulterior, la intervale lunare.

Inhibitorii CYP3A4

Utilizarea concomitentă a amlodipinei și inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori ai proteazelor, antifungice azolice, macrolide, ca eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina o creștere semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale amlodipinei, crescând riscul de hipotensiune arterială. Aceste modificări pot fi mai importante la vârstnici. Prin urmare, se recomandă monitorizare clinică și ajustarea dozelor, dacă este nevoie.

Claritromicină

Claritromicina este un inhibitor al CYP3A4. La pacienții tratați cu claritromicină și amlodipină există un risc crescut de hipotensiune arterială. La administrarea concomitentă de amlodipină și claritromicină se recomandă monitorizarea atentă a pacienților.

Racecadotril

Este cunoscut faptul că inhibitorii ECA (de exemplu, perindoprilul) determină angioedem. Acest risc poate fi mai mare la utilizarea concomitentă de racecadotril (un medicament utilizat pentru tratamentul diareei acute).

Inhibitori ai mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) de exemplu, sirolimus, temsirolimus și everolimus

Pacienții tratați concomitent cu inhibitori ai mTOR pot prezenta un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

Inhibitorii mTOR sunt substraturi ale enzimei CYP3A. Amlodipina este un inhibitor slab al CYP3A. În cazul utilizării concomitente cu inhibitori mTOR, amlodipina poate crește concentrația plasmatică a inhibitorilor mTOR.

Inductori ai CYP3A4

La administrarea concomitentă de inductori cunoscuți ai CYP3A4, concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia. Prin urmare, tensiunea arterială trebuie monitorizată și reglarea dozei luată în considerare atât în timpul cât și după medicația concomitentă, în special cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, sunătoare/*Hypericum perforatum*).

Suc de grepfrut

Administrare amlodipinei cu grepfrut sau suc de grepfrut nu este recomandată, deoarece biodisponibilitatea acesteia poate crește la unii pacienți, determinând accentuarea efectului antihipertensiv.

Dantrolen perfuzabil

La animale s-a observat fibrilație ventriculară și colaps cardiovascular cu sfârșit letal, în asocieră cu hiperkaliemie după administrarea verapamil și dantrolen i.v. Din cauza riscului de hiperkaliemie, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina, la pacienții susceptibili la hipertermie malignă și în tratamentul hipertermiei maligne.

Tacrolimus

Există un risc de creștere a concentrațiile plasmatică de tacrolimus în cazul administrării concomitente cu amlodipină, dar mecanismul farmacocinetic al acestei interacțiuni nu este pe deplin cunoscut. Pentru a evita apariția toxicității la un pacient tratat cu tacrolimus, administrarea concomitentă de amlodipină necesită monitorizarea concentrațiilor plasmatică de tacrolimus și ajustarea dozei acestuia atunci când este cazul.

Simvastatină

Administrarea concomitentă a unor doze repetate de amlodipină 10 mg și simvastatină 80 mg a determinat o creștere de 77% a concentrației plasmatică de simvastatină, comparativ cu monoterapia cu simvastatină. La pacienții în tratament cu amlodipină, trebuie limitată doza de simvastatină la 20 mg pe zi.

În studiile clinice de interacțiune medicamentoasă, amlodipina nu a avut efect asupra farmacocineticii atorvastatinei, digoxinei sau warfarinei.

Asocieri care necesită prudență

Medicamente antihipertensive și vasodilatatoare

Utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectele hipotensive ale perindoprilului. Administrarea concomitentă cu nitroglicerina și alte nitrați sau alte vasodilatatoare, poate reduce în continuare tensiunea arterială.

Antidepresive imipraminice (triciclice), neuroleptice

Apare creșterea efectului antihipertensiv și creșterea riscului hipotensiunii arteriale ortostatice prin efect aditiv.

Corticosteroizi (în administrare sistemică), tetracosactid

Reducerea efectului antihipertensiv (retenție hidrosalină din cauza corticosteroizilor).

Alte medicamente antihipertensive

Utilizarea concomitentă a altor medicamente antihipertensive și Co-Amlessa poate determina efecte antihipertensive adiționale.

Alopurinol, citostatice sau imunodepresive, corticosteroizi sistemici sau procainamidă
Administrarea concomitentă cu inhibitori ECA poate crește riscul leucopeniei.

Anestezice

Inhibitorii ECA pot potența efectele hipotensive ale anumitor medicamente anestezice.

Gliptine (linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină)

Creșterea riscului de angioedem din cauza scăderii activității dipeptidil-peptidazei IV (DPP-IV) de către gliptine, la pacienții în tratament concomitent cu un inhibitor ECA.

Simpatomimeticele

Simpatomimeticele pot să scadă efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.

Aur

Reacții nitritoide (simptomele includ hiperemie facială, greață, vărsături și hipotensiune arterială) au fost raportate, rar, la pacienții în tratament cu aur injectabil (aurotiomalat de sodiu) în asociere cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Co-Amlessa nu este recomandat în timpul primelor 3 luni de sarcină. Co-Amlessa este contraindicat în timpul trimestrelor al doilea și treilea de sarcină.

În legătură cu 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).

În legătură cu indapamida

Nu există date sau 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 și retardul creșterii fetoplacentare. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte de toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Mai mult decât atât, la nou-născuți au fost raportate cazuri rare de hipoglicemie și trombocitopenie ca

urmare a expunerii la indapamidă înainte de naștere. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea indapamidei în timpul sarcinii.

În legătură cu amlodipina

Siguranța administrării amlodipinei în timpul sarcinii la om nu a fost determinată. Studiile la animale, la administrarea de doze mari, au evidențiat toxicitate asupra sistemului reproducător (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Co-Amlessa este contraindicat în timpul alăptării. Trebuie luată decizia de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe tratamentul cu Co-Amlessa, ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului cu amlodipină pentru mamă.

În legătură cu perindopril

Nu există experiență clinică în privința utilizării perindoprilului în timpul alăptării.

În legătură cu indapamida

Indapamida este excretată în laptele uman. Poate apărea hipersensibilitate la medicamentele derivate de sulfonamidă, hipokaliemie și icter nuclear. Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născuți/sugari. Indapamida este strâns înrudită cu diureticele tiazidice, care au fost asociate în timpul alăptării, cu scăderea sau chiar întreruperea secreției de lapte. Indapamida este contraindicată în timpul alăptării.

În legătură cu amlodipina

Amlodipina se excretă în laptele uman. Cantitatea de medicament care ajunge la sugar, din doza maternă, a fost estimată la o valoare medie de 3 - 7%, cu un maxim de 15%. Efectul amlodipinei asupra sugarilor nu este cunoscut. Trebuie luată o decizie fie de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe tratamentul cu amlodipină, ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului cu amlodipină pentru mamă.

Fertilitatea

În legătură cu perindopril și indapamidă

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 umane.

În legătură cu amlodipina

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu, au fost observate modificări biochimice reversibile ale 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 reacții adverse 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-Amlessa asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Atunci când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje, trebuie să se țină seama că, ocazional, pot apărea amețeli sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

a. Rezumatul profilului de siguranță

Administrarea perindoprilului inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron și tinde să reducă pierderile de potasiu cauzate de indapamidă. 2% dintre pacienții în tratament cu 2 mg perindopril /0,625 mg indapamidă prezintă hipokaliemie (< 3,4 mmol/l).

4% dintre pacienții în tratament cu 4 mg perindopril /1,25 mg indapamidă prezintă hipokaliemie (< 3,4 mmol/l).

6% dintre pacienții în tratament cu 8 mg perindopril /2,5 mg indapamidă prezintă hipokaliemie (< 3,4 mmol/l).

Cele mai frecvent raportate reacții adverse observate sunt:

- la perindopril: amețeli, cefalee, paretezii, disgeuzie, tulburări vizuale, vertij, tinitus, hipotensiune arterială, tuse, dispnee, dureri abdominale, constipație, dispepsie, diaree, greață, vărsături, prurit, erupții cutanate tranzitorii, crampe musculare și astenie.
- la indapamidă: hipokaliemie, reacții de hipersensibilitate, în principal dermatologice, la subiecții cu predispoziție la reacții alergice și astmatice și erupții maculopapulare.
- la amlodipină: somnolență, amețeli, cefalee, palpitații, eritem facial tranzitoriu, durere abdominală, greață, edeme ale gleznei, edeme și fatigabilitate.

b. Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele efecte nedorite au fost observate în cadrul studiilor clinice și/sau utilizării după punerea pe piață, și clasificate utilizând următoarea convenție:

- foarte frecvente ($\geq 1/10$);
- frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$);
- mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$);
- rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$);
- foarte rare ($< 1/10000$);
- 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	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
	Anemia (vezi pct. 4.4) a fost raportată la utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei în anumite situații (pacienți cu transplant renal, pacienți care au urmat proceduri de hemodializă)	Foarte rare	Foarte rare	-
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	Hipersensibilitate (reacții, mai ales dermatologice, la persoane cu predispoziție la reacții alergice și astmatice)	-	Frecvente	Foarte rare
<i>Tulburări endocrine</i>	Sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH)	Rare		

<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	Hipoglicemie (vezi pct.4.4 și 4.5)	Mai puțin frecvente*	-	-
	Hiperkaliemie, reversibilă la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente*	-	-
	Hiponatremie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente*	Mai puțin frecvente	-
	Hipercalcemie	Rare	Rare	-
	hipokaliemie (vezi pct. 4.4)	Cu frecvență necunoscută	Frecvente	-
	Hipocloremie	-	Rare	-
	Hipomagnezemie	-	Rare	-
<i>Tulburări psihice</i>	Insomnie	-	-	Mai puțin frecvente
	Tulburări ale dispoziției	Mai puțin frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Tulburări ale somnului	Mai puțin frecvente	-	-
	Confuzie	Foarte rare	-	Rare
	Depresie	Mai puțin frecvente	-	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Amețeli	Frecvente	-	Frecvente
	Cefalee	Frecvente	Rare	Frecvente
	Tremor	-	-	Mai puțin frecvente
	Hipoestezie	-	-	Mai puțin frecvente
	Parestezii	Frecvente	Rare	-
	Hipertonie	-	-	Foarte rare
	Neuropatie periferică	-	-	Foarte rare
	Tulburări extrapiramidale	-	-	Cu frecvență necunoscută
	Disgeuzie	Frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Somnolență	Mai puțin frecvente*	-	Frecvente
	Sincopă	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente
	Accident vascular cerebral, posibil secundar unei hipertensiuni arteriale excesive la pacienții cu risc înalt (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-	-
	Posibilitate de debut al unei encefalopatii hepatice în cazul insuficienței hepatice (vezi pct.s 4.3 and 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută	-
<i>Tulburări oculare</i>	Afectarea vederii	Frecvente	Cu frecvență necunoscută	Frecvente
	Miopie (vezi pct. 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută	-
	Vedere încețoșată	-	Cu frecvență necunoscută	-

	Glaucom acut cu unghi închis	-	Cu frecvență necunoscută	-
	Efuziune coroidiană	-	Cu frecvență necunoscută	-
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	Vertij	Frecvente	Rare	-
	Tinitus	Frecvente	-	Mai puțin frecvente
<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 unei hipertensiuni 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
	Tulburări de tranzit intestinal	-	-	Frecvente
	Greață	Frecvente	Rare	Frecvente
	Vărsături	Frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Xerostomie	Frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Pancreatită	Foarte rare	Foarte rare	Foarte rare
	Gastrită	-	-	Foarte rare
	Anorexie	Frecvente	Frecvente	-
Hiperplazie gingivală	-	-	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>	Edem Quincke	-	-	Foarte rare
	Angioedem (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Foarte rare
	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
	Exantem	-	-	Mai puțin frecvente
	Alopecie	-	-	Mai puțin frecvente
	Purpură	-	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Decolorare a pielii	-	-	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Reacție de fotosensibilitate	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută	Foarte rare
	Pemfigoid	Mai puțin frecvente*	-	-
	Agravarea psoriazisului	Rare*	-	-
	Eritem polimorf	Foarte rare	-	Foarte rare
	Necroliză epidermică toxică	-	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	Dermatită exfoliativă	-	-	Foarte rare
	Sindrom Stevens Johnson	-	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	Crampe musculare	Frecvente	-	Frecvente
	Edem al gleznei	-	-	Frecvente
	Posibila agravare a unui lupus eritematos diseminat acut	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	-
	Artralgie	Mai puțin frecvente*	-	Mai puțin frecvente
	Mialgie	Mai puțin frecvente*	-	Mai puțin frecvente
	Durere dorsală	-	-	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	Insuficiență renală	Mai puțin frecvente	-	-
	Insuficiență renală acută	Rare	Foarte rare	-

	Tulburări de micțiune, nicturie, frecvență urinară crescută	-	-	Mai puțin frecvente
	Anurie/Oligurie	Rare		
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	Disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	-
	Ginecomastie	-	-	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	Edeme	-	-	Foarte frecvente
	Astenie	Frecvente	-	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*	-	Foarte frecvente
	Hipertermie	Mai puțin frecvente*	-	-
	Fatigabilitate	-	Rare	Frecvente
<i>Investigații diagnostice</i>	Creșterea uremiei	Mai puțin frecvente*	-	
	Creșterea creatininemiei	Mai puțin frecvente*	-	-
	Creșterea bilirubinemiei	Rare	-	-
	Creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice	Rare	Cu frecvență necunoscută	Foarte rare**
	Natremie redusă, cu hipovolemie, care determină deshidratare și hipotensiune ortostatică	Cu frecvență necunoscută	Cu frecvență necunoscută	-
	Scăderea hemoglobinemiei și a hematocritului (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-	-
	Creșterea glicemiei	-	Cu frecvență necunoscută	Foarte rare
	Creșterea uricemiei	-	Cu frecvență necunoscută	-
	Prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4 și 4.5)	-	Cu frecvență necunoscută	-
	Creștere a greutății corporale, scădere a greutății corporale	-	-	Mai puțin frecvente
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>	Cădere	Mai puțin frecvente*	-	-

*Frecvența calculată din studiile clinice pentru reacțiile adverse detectate din raport spontan

**mai ales în caz de colestază

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 plasmatică a potasiului a arătat un efect dependent de doză al indapamidei:

- Indapamidă 1,5 mg: Concentrația plasmatică a potasiului <3,4 mmol/l a fost observată la 10% dintre pacienți și o concentrație 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 plasmatică a potasiului a fost de 0,23 mmol/l.

- Indapamidă 2,5 mg: Concentrația plasmatică a potasiului <3,4 mmol/l a fost observată la 25% dintre pacienți și o concentrație 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 plasmatică a potasiului a fost de 0,41 mmol/l.

Amlodipină: au fost raportate cazuri excepționale de sindrom extrapiramidal.

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 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

Asocierea perindopril/indapamidă

Simptome

Semnele de supradozaj cele mai probabile sunt hipotensiunea arterială și posibil tahicardia reflexă, uneori asociate cu greață, vărsături, crampe, amețeli, somnolență, confuzie mentală, oligurie cu evoluție spre anurie (din cauza hipovolemiei). Pot apărea tulburări hidroelectrolitice.

Abordare terapeutică

Măsurile inițiale includ eliminarea rapidă a substanței ingerate, prin lavaj gastric și/sau administrarea de cărbune activat, urmată de reechilibrare hidroelectrolitică într-o unitate spitalicească.

În cazul unei hipotensiuni arteriale importante, pacientul trebuie plasat în decubit dorsal, cu capul coborât. În caz de necesitate, se poate administra o perfuzie cu soluție salină izotonică sau orice altă metodă pentru creșterea volumului circulant.

Perindoprilatul, forma activă a perindoprilului, este dializabil. Deoarece amlodipina este legată într-o proporție mare de proteinele plasmatică, este puțin probabil ca dializa să fie eficace.

Amlodipină

Experiența privind supradozajul intențional la oameni este limitată.

Simptome

Supradozajul sever poate determina vasodilatație periferică excesivă cu hipotensiune arterială sistemică marcată și posibilă tahicardie reflexă. A fost raportată hipotensiunea arterială marcată, cu efecte sistemice până la șoc, urmat de deces.

Abordare terapeutică

Hipotensiunea arterială determinată de supradozajul cu amlodipină necesită monitorizare activă, inclusiv a funcției cardiovasculare și respiratorii, ridicarea extremităților și evaluarea volumului circulant și a debitului urinar.

Dacă nu există contraindicații, un 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 activ într-un interval de până la 2 ore de la administrarea amlodipinei 10 mg a redus viteza de absorbție a amlodipinei.

Deoarece amlodipina este legată într-o proporție mare de proteinele plasmatiche, 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-Amlessa este o asociere de perindopril terț-butilamină (un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei), indapamidă (diuretic derivat de sulfonamidă cu un inel indolic) și amlodipină, un antagonist al canalelor de calciu. Proprietățile sale farmacologice derivă din cele ale componentelor individuale, plus cele datorate efectelor sinergice ale celor trei substanțe active din combinație.

Mecanism de acțiune și efecte farmacodinamice

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 plasmatiche, 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 antagonist al calciului și inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu la nivelul mușchiului neted cardiac și vascular. 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:

1. 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.
2. 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 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.

La pacienții cu angină pectorală, o doză zilnică unică de amlodipină crește timpul total de efort, timpul până la instalarea anginei și timpul până la apariția subdenivelării cu 1 mm a segmentului ST și scade atât frecvența atacurilor de angină, cât și consumul de nitroglicerină.

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

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.

Blocarea dublă a sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS)

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 blocații ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocații 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.

Indapamidă

Indapamida, în monoterapie, prezintă un efect antihipertensiv ce durează 24 ore. Acest efect apare la doze la care efectul diuretic este minim.

Acțiunea antihipertensivă a indapamidei se datorează ameliorării complianței arteriale și reducerii rezistenței arteriole și a rezistenței totale periferice.

Indapamida reduce hipertrofia ventriculară stângă.

Peste o anumită doză, diureticele tiazidice și cele înrudite prezintă un efect terapeutic în platou, iar incidența reacțiilor adverse continuă să crească. Prin urmare, dacă tratamentul nu este eficace, nu se va crește doza.

Studiile cu tratamente de scurtă, medie și lungă durată efectuate la pacienți hipertensivi au arătat că indapamida:

- nu interferă cu metabolismul lipidelor: colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceride
- nu interferă cu metabolismul carbohidraților, chiar în cazul pacienților hipertensivi cu diabet zaharat.

Amlodipină

Un studiu numit „Tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea infarctului miocardic” (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) a fost efectuat cu scopul de a compara terapii cu medicamente noi (amlodipină sau un inhibitor ECA, ca medicament de primă linie) și terapia cu un diuretic tiazidic, la pacienți cu hipertensiune arterială formă ușoară spre moderată. Nu au fost diferențe semnificative în ceea ce privește criteriul de evaluare principal între tratamentul pe bază de amlodipină și tratamentul cu diuretic tiazidic.

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. Acest efect antihipertensiv durează 24 de ore. Reducerea tensiunii arteriale este obținută în mai puțin de o lună, fără tahifilaxie; oprirea tratamentului nu are efect de rebound.

În timpul studiilor clinice, administrarea concomitentă a perindoprilului și indapamidei a determinat efecte antihipertensive de natură sinergică, legate de fiecare substanță activă administrată în monoterapie.

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) $> 120 \text{ g/m}^2$ la bărbați și $> 100 \text{ g/m}^2$ la femei) au fost randomizați fie în grupul de tratament cu perindopril 2 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 8 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 2 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 ($-10,1 \text{ g/m}^2$), comparativ cu grupul de tratament cu enalapril ($-1,1 \text{ g/m}^2$), la toți pacienții randomizați. Diferența între grupuri privind modificarea IMVS a fost de $-8,3$ (95% ÎI $(-11,5; -5,0)$, $p < 0,0001$).

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

Copii și adolescenți

Perindopril/indapamidă

Nu există date disponibile cu privire la utilizarea perindopril/indapamidă la copii.

Amlodipină

Într-un studiu ce a inclus 268 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu hipertensiune arterială predominant secundară, au fost utilizate doze de amlodipină de 2,5 mg și 5,0 mg comparativ cu placebo; ambele doze de amlodipină au scăzut tensiunea arterială sistolică semnificativ mai mult decât placebo. Diferența dintre dozele de amlodipină nu a avut semnificație statistică.

Efectele pe termen lung ale amlodipinei asupra creșterii, pubertății și dezvoltării generale nu au fost studiate. Nu a fost stabilită nici eficacitatea pe termen lung a amlodipinei utilizată în copilărie, de scădere a morbidității și mortalității cardiovasculare la vârsta adultă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Perindopril

Absorbție, metabolizare

După administrare orală, absorbția perindoprilul este rapidă și concentrația plasmatică maximă este atinsă într-o oră. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru perindopril este de 1 oră. Perindoprilul este un promedicament. 27% din doza de perindopril administrată ajunge în circuitul sanguin ca și metabolit activ, perindoprilat. Suplimentar, pe lângă perindoprilatul activ, perindoprilul are alți 5 metaboliți, toți inactivi. Concentrația plasmatică maximă de perindoprilat este atinsă în decurs de 3 până la 4 ore.

Perindoprilul trebuie administrat pe cale orală, în priză unică, dimineața, înainte de masă deoarece ingestia de alimente scade conversia în perindoprilat, prin urmare și biodisponibilitatea scade.

Distribuție

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

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 populație

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 este de preferat, în funcție de gradul insuficienței (clearance al creatininei).

Dializă

Clearance-ul perindoprilatului prin dializă este de 70 ml/min.

Ciroză hepatică

Cinetica perindoprilului este modificată la pacienții cu ciroză: 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 rapid și aproape total absorbită din tractul gastro-intestinal.

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

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice este de 79 %.

Metabolizare/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

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, farmacocinetica este nemodificată.

Amlodipină

Absorbție, distribuție

După administrarea orală a dozelor terapeutice, amlodipina este bine absorbită cu concentrații plasmatice maxime între 6-12 ore după administrarea dozei. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată între 64 și 80%. Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de alimente. Studiile *in vitro* au indicat că aproximativ 97,5% din amlodipina circulantă este legată de proteinele plasmatice.

Metabolizare/eliminare

Timpu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 de ore și corespunde unei doze zilnice unice. Amlodipina este metabolizată extensiv de către ficat în metaboliți inactivi. Aproximativ 60% din doza administrată este excretată în urină și 10 % ca amlodipină nemodificată.

Vârstnici

Timpu până la atingerea concentrațiilor plasmatice 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 a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții vârstnici. Doza recomandată la vârstnici este aceeași, dar creșterea dozei trebuie să se facă cu precauție.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală farmacocinetica indapamidei nu este modificată.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu ciroză hepatică, cinetica perindoprilului este modificată: clearance-ul hepatic al substanței nemodificate este redus la jumătate. Cu toate acestea, cantitatea de perindoprilat formată nu este redusă și, ca urmare, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Similar tuturor antagoniștilor de calciu, timpu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amlodipinei este prelungit la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Într-un studiu populațional PK, la 74 copii și adolescenți hipertensivi, în vârstă cuprinsă între 12 luni și 17 ani (dintre care 34 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 12 ani și 28 pacienți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani) s-a administrat amlodipină în doze de 1,25 mg până la 20 mg o dată sau de două ori pe zi. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani, clearance-ul oral tipic (CL/F) a fost de 22,5 și, respectiv, 27,4 l/oră la băieți și 16,4 și, respectiv, 21,3 l/oră la fete. A fost observată o variabilitate mare a concentrațiilor plasmatice individuale.

Există date limitate privitoare la copiii cu vârsta sub 6 ani.

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 8000 ori mai mari decât dozele terapeutice) au arătat creșterea proprietăților farmacologice ale indapamidei. Simptomele importante observate în studiile de toxicitate acută la indapamidă administrată intravenos sau intraperitoneal au fost asociate activității farmacologice ale indapamidei, adică bradipnee și vasodilație periferică.

Nu au fost observate efecte mutagene sau carcinogene.

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 pe 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 pe kg greutate corporală pe zi (de 8 ori* doză 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 plasmatică 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 șoarecii 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 pe kg greutate corporală, 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

Celuloză microcristalină
Clorură de calciu hexahidrat
Amidon de porumb pregelatinizat (tip 1500)
Amidon glicolat de sodiu (tip A)
Bicarbonat de sodiu
Dioxid de siliciu coloidal hidratat
Stearat de magneziu (E470b)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Co-Amlessa 4 mg/5 mg/1,25 mg
Co-Amlessa 4 mg/10 mg/1,25 mg
Co-Amlessa 8 mg/5 mg/2,5 mg
Co-Amlessa 8 mg/10 mg/2,5 mg
3 ani

Co-Amlessa 2 mg/5 mg/0,625 mg
2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din OPA-Al-PVC/Al: cutie cu 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84 și 90 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

11463/2019/01 – ambalaj cu 10 comprimate
11463/2019/02 – ambalaj cu 14 comprimate
11463/2019/03 – ambalaj cu 20 comprimate
11463/2019/04 – ambalaj cu 28 comprimate
11463/2019/05 – ambalaj cu 30 comprimate
11463/2019/06 – ambalaj cu 56 comprimate
11463/2019/07 – ambalaj cu 60 comprimate
11463/2019/08 – ambalaj cu 84 comprimate
11463/2019/09 – ambalaj cu 90 comprimate

11464/2019/01 – ambalaj cu 10 comprimate
11464/2019/02 – ambalaj cu 14 comprimate
11464/2019/03 – ambalaj cu 20 comprimate
11464/2019/04 – ambalaj cu 28 comprimate
11464/2019/05 – ambalaj cu 30 comprimate
11464/2019/06 – ambalaj cu 56 comprimate
11464/2019/07 – ambalaj cu 60 comprimate
11464/2019/08 – ambalaj cu 84 comprimate
11464/2019/09 – ambalaj cu 90 comprimate

11465/2019/01 – ambalaj cu 10 comprimate
11465/2019/02 – ambalaj cu 14 comprimate
11465/2019/03 – ambalaj cu 20 comprimate
11465/2019/04 – ambalaj cu 28 comprimate
11465/2019/05 – ambalaj cu 30 comprimate
11465/2019/06 – ambalaj cu 56 comprimate
11465/2019/07 – ambalaj cu 60 comprimate
11465/2019/08 – ambalaj cu 84 comprimate
11465/2019/09 – ambalaj cu 90 comprimate

11466/2019/01 – ambalaj cu 10 comprimate
11466/2019/02 – ambalaj cu 14 comprimate
11466/2019/03 – ambalaj cu 20 comprimate
11466/2019/04 – ambalaj cu 28 comprimate
11466/2019/05 – ambalaj cu 30 comprimate
11466/2019/06 – ambalaj cu 56 comprimate

11466/2019/07 – ambalaj cu 60 comprimate
11466/2019/08 – ambalaj cu 84 comprimate
11466/2019/09 – ambalaj cu 90 comprimate

11467/2019/01 – ambalaj cu 10 comprimate
11467/2019/02 – ambalaj cu 14 comprimate
11467/2019/03 – ambalaj cu 20 comprimate
11467/2019/04 – ambalaj cu 28 comprimate
11467/2019/05 – ambalaj cu 30 comprimate
11467/2019/06 – ambalaj cu 56 comprimate
11467/2019/07 – ambalaj cu 60 comprimate
11467/2019/08 – ambalaj cu 84 comprimate
11467/2019/09 – ambalaj cu 90 comprimate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Februarie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2022