

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amlessaneo 5 mg/5 mg comprimate
Amlessaneo 5 mg/10 mg comprimate
Amlessaneo 10 mg/5 mg comprimate
Amlessaneo 10 mg/10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Amlessaneo 5 mg/5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține perindopril arginină 5 mg (echivalent cu perindopril 3,395 mg) și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Amlessaneo 5 mg/10 mg comprimate

Fiecare comprimat conține perindopril arginină 5 mg (echivalent cu perindopril 3,395 mg) și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Amlessaneo 10 mg/5 mg comprimate

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

Amlessaneo 10 mg/10 mg comprimate

Fiecare comprimat conține perindopril arginină 10 mg (echivalent cu perindopril 6,79 mg) și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Amlessaneo 5 mg/5 mg

Comprimate de culoare maro deschis-galben, rotunde, biconvexe, cu posibile puncte mai închise la culoare, marcate cu "S1" pe una dintre fețe. Diametrul: aproximativ 7 mm.

Amlessaneo 5 mg/10 mg

Comprimate de culoare albă până la aproape albă, ovale, biconvexe, marcate cu "S2" pe una dintre fețe. Dimensiuni aproximative: 13 mm x 6 mm.

Amlessaneo 10 mg/5 mg

Comprimate de culoare albă până la aproape albă, rotunde, biconvexe, marcate cu "S3" pe una dintre fețe. Diametrul: aproximativ 9 mm.

Amlessaneo 10 mg/10 mg

Comprimate de culoare maro deschis-galben, ovale, biconvexe, cu posibile puncte mai închise la culoare, marcate cu o linie mediană pe una dintre fețe. Comprimatele sunt marcate cu "S" și cu "4" de o parte și de alta a liniei mediane.

Dimensiunile comprimatului: aproximativ 12 mm x 7 mm

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Amlessaneo este indicat ca terapie de substituție în hipertensiunea arterială esențială și/sau boala coronariană stabilă, la pacienți a căror afecțiune este deja controlată cu perindopril și amlodipină, administrate separat, în aceleași doze.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de un comprimat pe zi.

Combinăția în doză fixă nu este indicată ca terapie de inițiere.

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

Pacienți cu insuficiență renală și vârstnici (vezi punctele 4.4 și 5.2)

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

Prin urmare, urmărirea medicală obișnuită va include monitorizarea frecventă a concentrațiilor plasmatice ale creatininei și potasiului.

Amlessaneo poate fi administrat la pacienți cu clearance al creatininei $Cl_{cr} \geq 60$ ml/min și nu se recomandă pacienților cu $Cl_{cr} < 60$ ml/min. La acești pacienți, se recomandă stabilirea treptată a dozei individuale pentru fiecare componentă în parte.

Amlodipina utilizată în doze similare la pacienții vârstnici sau mai tineri este la fel de bine tolerată. La vârstnici sunt recomandate schemele terapeutice uzuale, dar creșterea dozei trebuie efectuată cu grijă. Modificările concentrației plasmatice de amlodipină nu sunt corelate cu gradul afectării renale. Amlodipina nu este dializabilă.

Pacienți cu insuficiență hepatică (vezi punctele 4.4 și 5.2)

Nu au fost stabilite recomandări privind dozele la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată; prin urmare, alegerea dozei trebuie efectuată cu precauție și doza inițială trebuie să fie cât mai mică (vezi punctele 4.4 și 5.2). Pentru alegerea dozei inițiale optime și a dozei de întreținere la pacienții cu insuficiență hepatică, creșterea dozei trebuie efectuată individual, utilizând amlodipină și perindopril administrate separat. Farmacocinetica amlodipinei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Terapia cu amlodipină trebuie inițiată cu doza cea mai mică și doza trebuie crescută lent la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți

Amlessaneo nu trebuie utilizat la copii și adolescenți, deoarece siguranța și eficacitatea perindoprilului în combinație cu amlodipina, nu au fost stabilite la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare orală.

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

4.3 Contraindicații

Legate de perindopril

- Hipersensibilitate la perindopril sau la oricare alt inhibitor al ECA,
- Antecedente de angioedem asociat cu terapia anterioară cu inhibitor al ECA,
- Angioedem ereditar sau idiopatic,
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi punctele 4.4 și 4.6)
- Administrarea concomitentă a Amlessaneo cu medicamente care conțin aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min/1,73 m²) (vezi punctele 4.5 și 5.1)
- Administrare concomitentă cu sacubitril /valsartan (vezi punctele 4.4 și 4.5).
- Tratamente extracorporale care implică contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi punctul 4.5).
- Stenoză bilaterală a arterelor renale semnificativă clinic sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional (vezi punctul 4.4).

Legate de amlodipină

- Hipotensiune arterială severă,
- Hipersensibilitate la amlodipină sau la orice alte dihidropiridine,
- 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.

Legate de Amlessaneo

Toate contraindicațiile legate de fiecare componentă în parte, așa cum au fost prezentate mai sus, trebuie luate în considerare și pentru combinația în doză fixă Amlessaneo.

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți enumerați la punctul 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toate atenționările referitoare la fiecare monocomponentă, după cum sunt enumerate mai jos, trebuie să se aplice și pentru combinația fixă Amlessaneo.

Legate de perindopril

Atenționări speciale

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 (vezi punctul 4.8). Acesta poate să apară în orice moment pe parcursul tratamentului. În astfel de cazuri, tratamentul cu Amlessaneo trebuie întrerupt imediat 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 antihistaminicele 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 respiratorii, trebuie administrată imediat terapia de urgență. Aceasta poate include administrarea de adrenalină și/sau menținerea permeabilității căilor respiratorii. Pacientul trebuie monitorizat medical atent, până la apariția remisiunii complete și susținute a simptomelor.

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 punctul 4.3).

Angioedemul intestinal a fost raportat rar la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA. Acești pacienți au prezentat dureri abdominale (cu sau fără 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 ecografie abdominală sau abordare chirurgicală și simptomele au dispărut odată cu întreruperea administrării inhibitorului ECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus

în diagnosticul diferențial al pacienților tratați cu inhibitori ECA care prezintă dureri abdominale (vezi punctul 4.8).

Utilizarea concomitentă a perindoprilului cu sacubitril/valsartan este contraindicată din cauza riscului crescut de angioedem (vezi punctul 4.3). Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de perindopril. Tratamentul cu perindopril nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi punctele 4.3 și 4.5). Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori ai EN (de exemplu, racecadotril) poate determina un risc crescut de angioedem. Se recomandă prudență la inițierea tratamentului cu inhibitori ai EN (de exemplu racecadotrilul) la un pacient tratat deja cu perindopril.

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) poate determina un risc crescut de angioedem (de exemplu, tumefiere a căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără tulburări respiratorii) (vezi punctul 4.5).

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 avut 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.

Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării

Pacienții care urmează tratament cu inhibitori ai ECA în timpul tratamentului de desensibilizare (de exemplu, venin de himenopteră) au prezentat reacții anafilactoide. La aceiași pacienți, aceste reacții au fost evitate când tratamentul cu inhibitori ai ECA a fost temporar întrerupt, dar acestea au reapărut după o readministrare inadecvată.

Neutropenie/Agranulocitoză/Trombocitopenie/Anemie

Neutropenia/agranulocitoza, trombocitopenia și anemia au fost raportate la pacienți aflați sub tratament cu inhibitori ai ECA. La pacienții cu funcție renală normală și fără alți factori de risc, neutropenia apare rar. Perindoprilul trebuie utilizat cu mare atenție la pacienții cu boală vasculară de colagen, sub tratament imunosupresor, tratament cu alopurinol sau procainamidă sau la care există o combinație a acestor factori de risc, în special în prezența unei disfuncții renale preexistente. 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).

Hipertensiune renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială și insuficiență renală atunci când pacienții cu stenoză arterială renală bilaterală sau stenoză a arterei renale pe rinichi funcțional unic sunt tratați cu inhibitori ai ECA (vezi punctul 4.3). Tratamentul cu diuretice poate fi un factor contributiv. Disfuncția renală poate apărea și numai la modificări minore ale creatininei serice, chiar și la pacienții cu stenoză unilaterală a arterei renale.

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

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocantelor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenelui 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, blocantelor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenelui (vezi punctele 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 blocantele receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Aldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar, în general, nu vor răspunde la terapia cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Prin urmare, utilizarea acestui medicament nu este recomandată.

Sarcina:

Tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) nu trebuie început în timpul sarcinii. În cazul în care continuarea tratamentului cu IECA nu este considerată esențială, pacientele care intenționează să rămână gravide 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 punctele 4.3 și 4.6).

Precauții pentru utilizare

Hipotensiunea arterială

Inhibitorii ECA pot determina o scădere a tensiunii arteriale. Hipotensiunea arterială simptomatică este rară la pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată și apare mai ales la pacienții cu depleție volemică, de exemplu, în urma tratamentului diuretic, dietei hiposodate, dializei, diareei sau vărsăturilor sau la pacienții cu hipertensiune arterială severă renin-dependentă (vezi punctele 4.5 și 4.8). La pacienții cu risc crescut de hipotensiune arterială simptomatică, tensiunea arterială, funcția renală și kaliemia trebuie atent monitorizate în timpul tratamentului cu Amlesaneo.

Aceleași considerații sunt valabile la pacienții cu ischemie coronariană sau boală cerebrovasculară la care scăderea excesivă a tensiunii arteriale poate produce infarct miocardic sau accident cerebrovascular.

Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism și, dacă este necesar, trebuie să i se administreze perfuzie intravenoasă cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Un răspuns hipotensiv tranzitor nu reprezintă o contraindicație pentru dozele următoare, care pot fi administrate, de obicei, fără dificultate, de îndată ce valorile tensiunii arteriale au crescut după expansiunea volemică.

Stenoză aortică și mitrală/cardiomiopatie hipertrofică

Similar altor inhibitori ai ECA, perindopril trebuie administrat cu precauție la pacienții cu stenoză de valvă mitrală și obstrucție la nivelul tractului de ejecție al ventriculului stâng, cum sunt stenoza aortică sau cardiomiopatia hipertrofică.

Insuficiență renală

În caz de insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min), se recomandă stabilirea treptată a dozei individuale a fiecărei componente (vezi punctul 4.2).

Monitorizarea de rutină a potasemiei și creatininemiei reprezintă o parte a practicii medicale normale pentru pacienții cu insuficiență renală. (vezi punctul 4.8).

La unii pacienți cu stenoză de arteră renală bilaterală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic, care au fost tratați cu inhibitori ai ECA, s-a observat o creștere a uremiei și creatininemiei, de obicei reversibilă după întreruperea tratamentului. Aceasta este probabilă, în mod special, la pacienți cu insuficiență renală. Dacă este prezentă și hipertensiunea renovasculară, există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală. Unii pacienți hipertensivi fără boală renovasculară preexistentă aparentă au dezvoltat o creștere a uremiei și creatininemiei, de obicei minoră și tranzitorie, în special când perindopril a fost administrat concomitent cu un diuretic. Această situație este mai posibil să apară la pacienți cu insuficiență renală preexistentă.

Insuficiența 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 administrarea de inhibitori ai ECA și să fie supuși unei monitorizări corespunzătoare (vezi punctul 4.8).

Diferențe etnice

Inhibitorii ECA determină o frecvență mai mare a angioedemului la pacienții care aparțin rasei negre, decât la cei din celelalte rase.

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

Tusea

Tusea a fost raportată la utilizarea inhibitorilor ECA. Caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și dispare la întreruperea tratamentului. Tusea indusă de terapia cu inhibitori ai ECA poate fi considerată ca parte a diagnosticului diferențial al tusei.

Intervenții chirurgicale/Anestezie

La pacienții la care urmează să se efectueze intervenții chirurgicale importante sau în timpul anesteziei cu medicamente care pot produce hipotensiune arterială, Amlesaneo poate bloca formarea angiotensinei II, secundar eliberării compensatorii de renină. Tratamentul trebuie întrerupt cu o zi înaintea intervenției chirurgicale. Dacă apare hipotensiune arterială și se consideră că este din cauza acestui mecanism, aceasta poate fi corectată prin expansiune volemică.

Hiperkaliemia

Inhibitorii ECA, inclusiv perindoprilul, pot provoca hiperkaliemie, deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Factorii de risc în dezvoltarea hiperkaliemiei includ insuficiența renală, afectarea funcției renale, vârsta >70 ani, evenimente intercurrente determinate de diabetul zaharat, în special deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică și tratamentul concomitent cu diuretice care economisesc potasiul (de exemplu spironolactonă, eplerenonă, triamteren, sau amilorid), suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu, sau la acei pacienți care iau alte medicamente care sunt asociate cu creșterea potasemiei (de exemplu, heparină, co-trimoxazol cunoscut și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol). În cazul pacienților cu insuficiență renală, tratamentul cu suplimente de potasiu, diuretice care economisesc potasiul sau înlocuitori de sare care conțin potasiu, pot determina o creștere semnificativă a potasemiei. Hiperpotasemia poate determina aritmii severe, uneori letale. Dacă se consideră adecvată administrarea concomitentă a perindoprilului cu oricare dintre substanțele menționate mai sus, tratamentul trebuie efectuat cu prudență și cu monitorizarea frecventă a potasemiei (vezi punctul 4.5).

Pacienți cu diabet zaharat

La pacienții cu diabet zaharat tratați cu antidiabetice orale sau insulină, controlul glicemic trebuie monitorizat cu atenție în cursul primei luni de tratament cu un inhibitor al ECA (vezi punctul 4.5).

Legate de amlodipină

Precauții pentru utilizare

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

Insuficiență cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție.

În cadrul unui studiu de lungă durată controlat placebo efectuat la pacienți cu insuficiență cardiacă severă clasa III-IV NYHA, amlodipina a fost asociată cu creșterea incidenței cazurilor de edem pulmonar, comparativ cu grupul cu administrare de placebo (vezi punctul 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.

Insuficiență hepatică

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amlodipinei este prelungit, iar valorile ASC sunt crescute la pacienții cu disfuncție hepatică; nu au fost încă stabilite recomandări cu privire la doze. Prin urmare, amlodipina trebuie administrată inițial în dozele cele mai mici și este necesară precauție, atât în timpul tratamentului inițial, cât și la creșterea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică severă poate fi necesară creșterea lentă a dozelor și monitorizare atentă.

Insuficiență renală

La acești pacienți, amlodipina poate fi administrată în doze normale. Modificările concentrațiilor plasmatice de amlodipină nu sunt corelate cu gradul insuficienței renale. Amlodipina nu este dializabilă.

Vârstnici

La vârstnici, creșterea dozelor trebuie făcută cu precauție (vezi punctele 4.2. și 5.2)

Legate de Amlessaneo

Toate atenționările legate de monocomponente, așa cum sunt descrise mai sus, se aplică și combinației în doză fixă Amlessaneo.

Precauții pentru utilizare

Interacțiuni

Nu este recomandată utilizarea concomitentă de Amlessaneo cu litiu, diuretice care economisesc potasiu sau suplimente de potasiu (vezi punctul 4.5).

Sodiu

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Legate de perindopril

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocantelor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a evenimentelor 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 punctele 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 ai ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, AINS, heparină, agenți imunosupresori, cum sunt ciclosporina sau tacrolimus, trimetoprim și combinații în doză fixă cu sulfametoxazol (Co-trimoxazol). Administrarea concomitentă a acestor medicamente crește riscul de hiperkaliemie.

Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi punctul 4.3)

Aliskiren

La pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală crește riscul hiperkaliemiei, agravării funcției renale și morbidității și mortalității cardiovasculare.

Tratamente extracorporale

Tratamentele extracorporale, care implică contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ, cum ar fi dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane de flux crescut (de exemplu, membrane de poliacrilonitril) și afereza lipoproteinelor cu densitate scăzută cu sulfat de dextran, pot determina un risc crescut de reacții anafilactoide severe (vezi pct. 4.3). Dacă este necesar un astfel de tratament, trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau a unei clase diferite de antihipertensive.

Sacubitril/valsartan

Administrarea concomitentă a perindoprilului cu sacubitril/valsartan este contraindicată deoarece inhibarea concomitentă a neprilisinei (NEP) și a enzimei de conversie a angiotensinei poate crește riscul de angioedem. Administrarea sacubitril/valsartan nu trebuie inițiată la mai puțin de 36 ore de la ultima doză de perindopril. Administrarea perindoprilului nu trebuie să înceapă mai devreme de 36 ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan. (vezi punctele 4.3 și 4.4)

Utilizare concomitentă nerecomandată (vezi punctul 4.4)

Aliskiren

La pacienții fără diabet zaharat sau insuficiență renală, crește riscul hiperkaliemiei, de agravare a funcției renale și creștere a morbidității și mortalității cardiovasculare.

Terapie concomitentă cu inhibitor al ECA și blocant al receptorului angiotensinei

În literatura de specialitate s-a constatat că la pacienții cu boală aterosclerotică, insuficiență cardiacă sau diabet zaharat cu leziuni la nivelul organelor, tratamentul concomitent cu un inhibitor al ECA și cu blocant al receptorului angiotensinei este asociat cu o frecvență mai mare de hipotensiune arterială, sincopă, hiperkaliemie și agravare a funcției renale (inclusiv insuficiența renală acută), în comparație cu utilizarea unui singur inhibitor al sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Blocarea dublă (de exemplu, prin utilizarea concomitentă a unui inhibitor ECA cu un antagonist al receptorului angiotensinei II) trebuie limitată la cazuri individuale, cu o monitorizare strictă a funcției renale, a potasemiei și a tensiunii arteriale.

Estramustină

Risc de creștere a incidenței reacțiilor adverse, cum este angioedemul.

Co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

Pacienții tratați concomitent cu co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) pot prezenta un risc crescut de hiperkaliemie (vezi punctul 4.4).

Diuretice care economisesc potasiul (de exemplu triamteren, amilorid...) , înlocuitori de sare care conțin potasiu

Hiperkaliemia poate fi letală, mai ales în cazurile cu insuficiență renală prezentă (efecte aditive pentru hiperkaliemie).

Nu este recomandată administrarea perindoprilului concomitent cu medicamentele menționate mai sus (vezi punctul 4.4). Dacă administrarea concomitentă este considerată absolut necesară, tratamentul trebuie efectuat cu prudență și cu monitorizarea frecventă a potasemiei.

Detalii privind utilizarea spironolactonei în cazurile de insuficiență cardiacă, se regăsesc mai jos.

Litiu

Au fost raportate creșteri reversibile ale litemiei și ale toxicității acestuia (neurotoxicitate severă) în timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA. Nu se recomandă administrarea concomitentă a perindoprilului cu litiul. Dacă se dovedește necesară administrarea concomitentă, este recomandată

monitorizarea atentă a litemiei (vezi punctul 4.4).

Utilizarea concomitentă ce necesită o atenție deosebită

Medicamente antidiabetice (insuline, medicamente hipoglicemiante)

Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a medicamentelor antidiabetice (insulină, medicamente hipoglicemiante orale) poate determina o creștere a efectului de scădere a glicemiei, cu risc de hipoglicemie. Apariția acestui fenomen a fost mai probabilă în primele săptămâni de tratament concomitent și la pacienții cu insuficiență renală.

Diuretice care nu rețin potasiul

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

În cazul hipertensiunii arteriale, când terapia diuretică anterioară poate să fi produs depleție volemică /depleție salină, diureticul trebuie întrerupt înainte de inițierea administrării inhibitorului ECA, caz în care poate fi reintrodus apoi un diuretic care nu economisește potasiu sau inhibitorul ECA trebuie inițiat cu o doză mică și crescută progresiv.

În caz de insuficiență cardiacă congestivă tratată cu diuretice, inhibitorul ECA trebuie inițiat cu o doză foarte mică, posibil după reducerea dozei de diuretic care nu economisește potasiu utilizat concomitent.

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

Diuretice care economisesc potasiul (eplerenonă, spironolactonă)

Eplerenonă sau spironolactonă la doze de 12,5 mg până la 50 mg pe zi concomitent cu doze mici de inhibitori ai ECA:

În cazul tratamentului insuficienței cardiace clasa NYHA II-IV, cu o fracție de ejeție <40% și tratată anterior cu inhibitori ai ECA și diuretice de ansă, riscul de hiperkaliemie cu potențial letal este crescut, în special în cazul nerespectării recomandărilor privind prescrierea acestei asocieri.

Înainte de a iniția asocierea, este necesară verificarea absenței hiperkaliemiei și insuficienței renale.

În prima lună de tratament se recomandă monitorizarea săptămânală atentă a kaliemiei și creatinemiei și ulterior lunar.

Racecadotril

Se știe că inhibitorii ECA (de exemplu, perindoprilul) pot determina angioedem. Acest risc poate fi crescut atunci când sunt utilizați concomitent cu racecadotril (utilizat împotriva diareei acute).

Inhibitori mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Pacienții care iau concomitent inhibitori mTOR pot prezenta un risc crescut de angioedem (vezi punctul 4.4).

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv acidul acetilsalicilic ≥ 3 g/zi

La administrarea inhibitorilor ECA concomitent cu medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (cum sunt acidul acetilsalicilic în doze antiinflamatorii, inhibitori COX-2 și AINS neselective), poate apărea 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 funcție renală deja diminuată. Administrarea

concomitentă trebuie efectuată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați în mod corespunzător și funcția renală trebuie monitorizată după inițierea terapiei concomitente și, în continuare, în mod periodic.

Utilizare concomitentă care necesită precauție

Gliptine (linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină):

Creșterea riscului de angioedem, din cauza scăderii activității dipeptidil peptidazei IV (DPP-IV) induse de către gliptină, la pacienții tratați concomitent cu inhibitor ECA.

Simpatomimetice

Simpatomimeticele pot scădea efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.

Aur

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

Legate de amlodipină

Nu se recomandă utilizarea concomitentă

Dantrolen (perfuzie)

La animale, au fost observate fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular în asociere cu hiperkaliemie, după administrarea de verapamil și dantrolen intravenos. Din cauza riscului de hiperkaliemie, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante de calciu, cum ar fi amlodipina, la pacienții susceptibili de hipertermie malignă și în abordarea terapeutică a hipertermiei maligne.

Administrări concomitente care necesită prudență deosebită

Inductori ai CYP3A4

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

Inhibitori ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai enzimei CYP3A4 (inhibitori ai proteazelor, antifungice de tip azolic, macrolide, cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea expunerii la amlodipină. Aceste modificări farmacocinetice, transpuse în manifestările clinice, pot fi mai pronunțate la vârstnici. Prin urmare, pot fi necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozelor.

Claritromicina

Exista un risc crescut de hipotensiune arterială la pacienții cărora li se administrează claritromicină concomitent cu amlodipină. Se recomandă observarea atentă a pacienților atunci când amlodipina este administrată concomitent cu claritromicina.

Utilizare concomitentă care trebuie luată în considerare

Efectele hipotensive ale amlodipinei se adaugă efectelor de reducere ale tensiunii arteriale ale altor medicamente cu proprietăți antihipertensive

Tacrolimus

Există un risc de creștere a concentrațiilor plasmatice de tacrolimus în cazul administrării concomitente cu amlodipină. Pentru a evita apariția toxicității tacrolimusului, administrarea concomitentă de amlodipină la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrațiilor plasmatice de tacrolimus și ajustarea dozei acestuia, atunci când este cazul.

Inhibitorii mecanici ai țintei rapamicinei (mTOR)

Inhibitorii mTOR, cum sunt sirolimus, temsirolimus și everolimus, sunt substraturi ale CYP3A. Amlodipina este un inhibitor slab al CYP3A. În cazul utilizării concomitente a inhibitorilor mTOR, amlodipina poate crește expunerea la inhibitorii mTOR.

Ciclosporină

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 minime a ciclosporinei (în medie cu 0% până la 40%). Trebuie luată în considerare monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale ciclosporinei la pacienții cu transplant renal tratați cu amlodipină, și reducerea dozei de ciclosporină, dacă este necesar.

Simvastatină

Administrarea concomitentă de doze repetate de amlodipină 10 mg concomitent cu simvastatină 80 mg a determinat o creștere de 77% a expunerii la simvastatină, comparativ cu monoterapia cu simvastatină. La pacienții tratați cu amlodipină, doza de simvastatină trebuie limitată la 20 mg pe zi.

Alte administrări concomitente

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

Administrarea de amlodipină cu grapefruit sau suc de grapefruit nu este recomandată, deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, determinând creșterea efectului de reducere a tensiunii arteriale.

Legate de Amlessaneo

Utilizare care necesită prudență deosebită

Baclofen

Potențarea efectului antihipertensiv. Monitorizare a tensiunii arteriale și funcției renale și, dacă este necesar, stabilirea treptată a dozei medicamentului antihipertensiv.

Administrări concomitente care trebuie luate în considerare

- Medicamente antihipertensive (cum sunt beta-blocantele) și vasodilatatoare. Asocierea acestor medicamente poate intensifica efectul hipotensiv al perindoprilului și amlodipinei. Asocierea cu nitroglicerină și alți nitrați sau alte medicamente vasodilatatoare poate scădea și mai mult tensiunea arterială și, prin urmare, trebuie abordată cu prudență.
- Corticosteroidi, tetracosactidă: scăderea efectului antihipertensiv (retenție de sare și apă indusă de corticosteroidi).
- Alfa-blocante (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin): creșterea efectului antihipertensiv și risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică.
- Amifostină: poate intensifica efectul antihipertensiv al amlodipinei.
- Antidepresive triciclice/antipsihotice/anestezice: efect antihipertensiv crescut și risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Luând în considerare efectele componentelor individuale din combinație asupra sarcinii și alăptării: Amlessaneo nu este recomandat în primul trimestru de sarcină. Utilizarea Amlessaneo este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină.

Amlessaneo nu este recomandat în timpul alăptării. În funcție de importanța tratamentului pentru mamă, trebuie luată decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie tratamentul cu Amlessaneo.

Sarcina

Legat de 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).

Rezultatele 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 intenționează să rămână gravide trebuie trecute la tratamente antihipertensive alternative, cu un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea pe perioada sarcinii. Dacă sarcina a fost diagnosticată, 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 (scădere a 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 ale căror mame au utilizat inhibitori ai ECA trebuie observați atent pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Legat de amlodipină

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

Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3).

Utilizarea în cursul sarcinii este recomandată numai în cazul în care nu există o alternativă mai sigură iar boala în sine reprezintă un risc mai mare pentru mamă și făt.

Alăptarea

Legat de perindopril

Deoarece nu există experiență clinică în privința utilizării perindoprilului în timpul alăptării, utilizarea Amlessaneo nu este recomandată și sunt de preferat tratamente alternative, cu profil de siguranță mai bine stabilit pentru utilizarea pe perioada alăptării, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau prematur.

Legat de amlodipină

Amlodipina este excretată în laptele matern. Proporția din doza maternă care ajunge la copil a fost estimată cu un interval interquartilat 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

Legat de perindopril

Nu au existat efecte asupra performanței reproductive sau fertilității.

Legat de amlodipină

Au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor la unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu. Datele clinice sunt insuficiente în ceea ce privește efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității. Într-un studiu la șobolani, s-au constatat efecte adverse asupra fertilității masculine (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 Amlessaneo asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Amlodipina poate avea o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă pacienții prezintă amețeli, cefalee, oboseală, extenuare sau greață, capacitatea de reacții poate fi afectată. Se recomandă prudență mai ales la începutul tratamentului.

4.8 Reacții adverse

a. Rezumat al profilului de siguranță

Reacțiile adverse cele mai frecvent raportate la perindopril și amlodipină administrate în monoterapie sunt: edem, somnolență, amețeli, cefalee (în special la începutul tratamentului), disgeuzie, parestezie, afectare a vederii (inclusiv diplopie), tinitus, vertij, palpitații, eritem facial tranzitoriu, hipotensiune arterială (și efecte legate de hipotensiunea arterială), dispnee, tuse, durere abdominală, greață, vărsături, dispepsie, modificări ale tranzitului intestinal, diaree, constipație, prurit, erupție cutanată tranzitorie, exantem, tumefiere articulară (tumefiere la nivelul gleznelor), spasme musculare, fatigabilitate, astenie.

b. Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul tratamentului cu perindopril sau amlodipină, administrate separat, prezentate conform convenției MedDRA pe aparate, sisteme și organe și a următoarelor frecvențe:

- 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)

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

MedDRA Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență	
		Amlodipină	Perindopril
Infecții și infestări	Rinită	Mai puțin frecvente	Foarte rare
Tulburări hematologice și limfatice	Eozinofilie	-	Mai puțin frecvente*
	Leucopenie/neutropenie (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Foarte rare
	Agranulocitoză sau pancitopenie (vezi pct. 4.4)	-	Foarte rare
	Trombocitopenie (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Foarte rare
	Anemie hemolitică de tip enzimatic specific la pacienții cu deficit congenital de G-6PDH (vezi pct. 4.4)	-	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Foarte rare	Mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie (vezi pct.4.4 și 4.5)	-	Mai puțin frecvente*

	Hiperkaliemie, reversibilă la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4)	-	Mai puțin frecvente*
	Hiponatremie	-	Mai puțin frecvente*
	Hiperglicemie	Foarte rare	-
Tulburări psihice	Insomnie	Mai puțin frecvente	-
	Modificări ale dispoziției (inclusiv anxietate)	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Depresie	Mai puțin frecvente	-
	Tulburări ale somnului	-	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență (în special la începutul tratamentului)	Frecvente	-
	Amețeli (în special la începutul tratamentului)	Frecvente	Frecvente
	Cefalee (în special la începutul tratamentului)	Frecvente	Frecvente
	Disgeuzie	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Tremor	Mai puțin frecvente	-
	Hipoestezie	Mai puțin frecvente	-
	Parestezie	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Sincopă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Stare de confuzie	Rare	Foarte rare
	Hipertonie	Foarte rare	-
	Neuropatie periferică	Foarte rare	-
	Accident vascular cerebral, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	-	Foarte rare
	Tulburări extrapiramidale (sindrom extrapiramidal)	Cu frecvență necunoscută	-
Tulburări oculare	Tulburări de vedere	Frecvente	Frecvente
	Diplopie	Frecvente	-
Tulburări acustice și vestibulare	Tinitus	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Vertij	-	Frecvente
Tulburări cardiace	Palpitații	Frecvente	Mai puțin frecvente*
	Tahicardie	-	Mai puțin frecvente*
	Angină pectorală (vezi pct. 4.4)	-	Foarte rare
	Infarct miocardic, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Foarte rare
	Aritmii (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)	Mai puțin frecvente	Foarte rare
Tulburări vasculare	Eritem facial tranzitoriu	Frecvente	-
	Hipotensiune arterială (și efecte legate de hipotensiune arterială)	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Vasculită	Foarte rare	Mai puțin

			frecvente*
	Fenomene de tip Raynaud	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Frecvente	Frecvente
	Tuse	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Bronhospasm	-	Mai puțin frecvente
	Pneumonie eozinofilică	-	Foarte rare
Tulburări gastro-intestinale	Hiperplazie gingivală	Foarte rare	-
	Durere abdominală	Frecvente	Frecvente
	Greață	Frecvente	Frecvente
	Vărsături	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Dispepsie	Frecvente	Frecvente
	Tulburări ale tranzitului intestinal	Frecvente	-
	Xerostomie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Diaree	Frecvente	Frecvente
	Constipație	Frecvente	Frecvente
	Pancreatită	Foarte rare	Foarte rare
	Gastrită	Foarte rare	-
Tulburări hepatobiliare	Hepatită, icter	Foarte rare	-
	Hepatită, citolitică sau colestatică (vezi pct. 4.4)	-	Foarte rare
	Creștere a concentrațiilor plasmatică ale enzimelor hepatice (mai ales în caz de coleastăz)	Foarte rare	-
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Edem Quincke	Foarte rare	-
	Angioedem al feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Mai puțin frecvente
	Eritem polimorf	Foarte rare	Foarte rare
	Alopecie	Mai puțin frecvente	-
	Purpură	Mai puțin frecvente	-
	Modificări ale culorii pielii	Mai puțin frecvente	-
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Prurit	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie, exantem	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Urticarie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Reacții de fotosensibilitate	Foarte rare	Mai puțin frecvente*
	Pemfigoid	-	Mai puțin frecvente*
	Agravare a psoriazisului	-	Rare
	Sindrom Stevens-Johnson	Foarte rare	-
	Dermatită exfoliativă	Foarte rare	-
Necroliză epidermică toxică	Cu frecvență necunoscută	-	
Tulburări musculo-	Tumefiere articulară (tumefiere la nivelul	Frecvente	-

scheletice și ale țesutului conjunctiv	gleznelor)		
	Artralgie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente*
	Mialgie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente*
	Crampe musculare	Frecvente	Frecvente
	Dorsalgie	Mai puțin frecvente	-
Tulburări renale și ale căilor urinare	Tulburări de micțiune, nicturie, polachiurie	Mai puțin frecvente	-
	Insuficiență renală	-	Mai puțin frecvente
	Insuficiență renală acută	-	Foarte rare
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Ginecomastie	Mai puțin frecvente	-
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem	Foarte frecvente	-
	Edeme periferice	-	Mai puțin frecvente*
	Fatigabilitate	Frecvente	-
	Durere toracică	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente*
	Astenie	Frecvente	Frecvente
	Durere	Mai puțin frecvente	-
	Stare generală de rău	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente*
	Febră	-	Mai puțin frecvente*
Investigații diagnostice	Creștere a greutateii corporale, scădere a greutateii corporale	Mai puțin frecvente	-
	Creștere a uremiei	-	Mai puțin frecvente*
	Creștere a creatininemiei	-	Mai puțin frecvente*
	Creștere a bilirubinemiei	-	Rare
	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice	-	Rare
	Scădere a valorii hemoglobinei și hematocritului	-	Foarte rare
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Cădere	-	Mai puțin frecvente*

* Frecvență calculată din studiile clinice pentru evenimente adverse detectate din raportări spontane

La pacienții tratați cu alți inhibitori ai ECA au fost raportate cazuri de sindrom al secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH). SIADH poate fi considerată o complicație foarte rară, dar posibilă, asociată cu terapia de inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril.

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

Nu există informații în ceea ce privește supradozajul cu Amlessaneo la oameni.

În cazul amlodipinei, experiența privind supradozajul intenționat la oameni este limitată.

Simptome: datele disponibile indică faptul că supradozajul sever poate determina vasodilatație periferică excesivă și, posibil, tahicardie reflexă. Au fost raportate cazuri de hipotensiune arterială sistemică marcată și probabil prelungită, până la șoc cu rezultat letal.

Tratament: hipotensiunea arterială semnificativă clinic din cauza supradozajului cu amlodipină necesită monitorizare cardiologică într-o unitate de terapie intensivă, inclusiv monitorizarea frecvență a funcției cardiace și respiratorii, poziționarea pacientului în clinostatism cu picioarele ridicate și atenție la volumul de lichid circulant și la cantitatea de urină eliminată.

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.

Lavajul gastric poate fi util în unele cazuri. La voluntari sănătoși, s-a demonstrat că utilizarea cărbunelui până la 2 ore după administrarea dozei de amlodipină 10 mg, reduce viteza de absorbție a acesteia.

Deoarece amlodipina este strâns legată de proteine, dializa este, probabil, lipsită de beneficiu.

În cazul perindoprilului, datele disponibile legate de supradozaj la oameni sunt limitate. Simptomele de supradozaj cu inhibitori ai ECA pot include hipotensiune arterială, șoc circulator, tulburări electrolitice, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeli, anxietate și tuse.

Tratamentul recomandat în caz de supradozaj constă în administrarea intravenoasă de soluție de clorură de sodiu. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în decubit dorsal și cu membrele inferioare ridicate. Atunci când se poate, poate fi, de asemenea, luată în considerare administrarea unei perfuzii cu angiotensină II și/sau administrarea intravenoasă de catecolamine. Perindoprilul poate fi eliminat din circulația sistemică prin hemodializă (vezi pct. 4.4). Utilizarea unui pacemaker este indicată pentru bradicardia rezistentă la tratament. Semnele vitale, valorile serice ale electrolitilor și creatininemia trebuie monitorizate continuu.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, combinații de inhibitori ai ECA, inhibitori ai ECA și blocante ale canalelor de calciu, codul ATC: C09BB04.

Perindopril

Mecanism de acțiune

Perindoprilul este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei care transformă angiotensina I în angiotensină II (Enzima de conversie a angiotensinei ECA). Enzima de conversie sau kinaza este o exopeptidază care permite conversia angiotensinei I în angiotensină vasoconstrictoare II, determinând și degradarea bradikininei, o substanță vasodilatatoare, în heptapeptidă inactivă. Inhibarea ECA determină o reducere a cantității de angiotensină II din plasmă, care conduce la creșterea activității reninei plasmatică (prin inhibarea feed-back-ului negativ al eliberării de renină) și scade secreția de

aldosteron. Deoarece ECA inactivează bradikina, inhibarea ECA determină, de asemenea, creșterea activității sistemului kaliceină-kinină circulant și local (și astfel activarea sistemului prostaglandinelor). Este posibil ca acest mecanism să contribuie la acțiunea inhibitorilor ECA de scădere a tensiunii arteriale și să fie responsabil parțial pentru anumite reacții adverse la acestea (de exemplu, tuse).

Perindoprilul acționează prin metabolitul său activ, perindoprilat. *In vitro*, ceilalți metaboliți nu prezintă inhibarea activității ECA.

Eficacitate și siguranță clinică

Hipertensiune arterială

Perindoprilul este activ în toate stadiile hipertensiunii arteriale: ușoară, moderată, severă; se observă o scădere a tensiunii arteriale sistolice și diastolice, atât în clinostatism, cât și în ortostatism.

Perindoprilul scade rezistența vasculară periferică, determinând scăderea tensiunii arteriale. În consecință, crește fluxul sanguin periferic, fără efect asupra frecvenței cardiace.

De regulă, fluxul sanguin renal crește, în timp ce rata de filtrare glomerulară (RFG) este de obicei neschimbată.

Efectul antihipertensiv este maxim după 4-6 ore de la o doză unică și este susținut pe o perioadă de cel puțin 24 ore: efectul antihipertensiv înainte de doza următoare este de 87-100% din efectul maxim.

Scăderea tensiunii arteriale apare rapid. La pacienții care răspund la tratament, normalizarea tensiunii arteriale este atinsă într-o lună și este menținută fără apariția tahifilaxiei.

Înteruperea tratamentului nu determină efect de rebound.

Perindoprilul reduce hipertrofia ventriculară stângă.

S-a demonstrat că la om, perindoprilul are efect vasodilatator. Ameliorează elasticitatea arterelor mari și scade raportul medie/lumen din arterele mici.

Pacienți cu boală coronariană stabilă

Studiul EUROPA a fost un studiu clinic multicentric, internațional, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, desfășurat pe o durată de 4 ani.

Doisprezece mii două sute optsprezece (12218) pacienți cu vârstă peste 18 ani, au fost randomizați la administrarea dozei de perindopril terț-butilamină 8 mg (echivalent cu perindopril arginină 10 mg) (n=6110) sau placebo (n=6108).

Populația inclusă în studiu a prezentat dovezi de boală coronariană, fără niciun semn clinic de insuficiență cardiacă. În general, 90% dintre pacienți au avut în antecedente un infarct miocardic și/sau revascularizare coronariană. La majoritatea pacienților s-a administrat medicația de studiu alături de terapia convențională, incluzând antiagregante plachetare, hipolipemice și beta-blocante.

Principalul criteriu de evaluare a eficacității a fost un criteriu compus din mortalitate cardiovasculară, infarct miocardic non-letal și/sau stop cardiac resuscitat cu succes. Tratamentul cu doza de perindopril terț-butilamină 8 mg (echivalent cu perindopril arginină 10 mg) o dată pe zi a determinat o reducere absolută semnificativă a parametrilor criteriului principal cu 1,9% (reducere a riscului relativ cu 20%, ÎI 95% [9,4; 28,6] - p<0,001).

La pacienții cu antecedente de infarct miocardic și/sau revascularizare, s-a observat o reducere absolută de 2,2%, corespunzător la RRR de 22,4% (ÎI 95% [12,0; 31,6]—p<0,001) în ceea ce privește criteriul de evaluare principal, comparativ cu placebo.

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

Datele din studiile clinice privind blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS)

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 blocante ale receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocantele 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) 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.

Amlodipină

Mecanism de acțiune

Amlodipina este un inhibitor al influxului ionilor de calciu, din grupul dihidropiridinei (blocant lent al canalelor sau antagonist al ionilor de calciu) și inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu la nivelul mușchiului neted cardiac și vascular.

Mecanismul acțiunii antihipertensive a amlodipinei se bazează pe un efect de relaxare directă asupra mușchiului neted vascular. Mecanismul precis prin care amlodipina ameliorează angina pectorală nu a fost complet determinat, dar amlodipina reduce sarcina ischemică totală prin următoarele două acțiuni:

1. Amlodipina dilată arteriolele periferice și, astfel, reduce rezistența periferică totală (postsarcina) împotriva căreia acționează cordul. Deoarece ritmul cardiac rămâne stabil, această reducere a încărcării cardiace reduce consumul energetic al miocardului și necesarul de oxigen.
2. Mecanismul de acțiune a amlodipinei implică 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. Datorită debutului lent al acțiunii, hipotensiunea acută nu este o caracteristică a administrării amlodipinei.

La pacienți cu angină pectorală, o doză zilnică unică de amlodipină crește timpul total de efort, timpul până la debutul crizei anginoase și timpul până la apariția subdenivelării cu 1 mm a segmentului ST și scade atât frecvența crizelor anginoase, cât și consumul de comprimate de nitroglicerină.

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

Eficacitate și siguranță clinică

Pacienți cu boală coronariană (BC)

Eficacitatea amlodipinei în prevenirea evenimentelor clinice la pacienții cu boală coronariană (BC) a fost evaluată într-un studiu independent, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 1997 de pacienți, numit „Compararea Amlodipinei cu enalaprilul în Limitarea apariției trombozelor (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis-CAMELOT). Dintre acești pacienți, 663 au fost tratați cu amlodipină 5-10 mg, 673 pacienți au fost tratați cu enalapril 10-20 mg și la 655 pacienți s-a administrat placebo, adăugate la tratamentul standard cu statine, beta-blocante, diuretice și aspirină, timp de doi ani. Principalele rezultate privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 1. Rezultatele indică faptul că tratamentul cu amlodipină a fost asociat cu un număr mai mic de spitalizări cu cazuri de angină pectorală și proceduri de revascularizare la pacienții cu BC.

Tabelul 1, Incidența rezultatelor clinice semnificative pentru CAMELOT

Rezultate	Incidența evenimentelor cardiovasculare (%)			Amlodipină comparativ cu Placebo	
	Amlopudină	Placebo	Enalapril	Risc relativ (95% Î)	Valoarea p
Criteriul final principal de evaluare					
Evenimente adverse cardiovasculare	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54- 0,88)	,003
Componente individualizate					
Revascularizare coronariană	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54- 0,98)	,03
Spitalizări cu cazuri de angină pectorală IM nonletal	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41- 0,82)	,002
AVC sau AIT	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37- 1,46)	,37
Deces de cauză cardiovasculară	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19- 1,32)	,15
Spitalizări cu cazuri de ICC	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48- 12,7)	,27
Stop cardiac resuscitat	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14- 2,47)	,46
Boală vasculară periferică nou diagnosticată	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	,04
	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	,24

Abrevieri- ICC: insuficiență cardiacă congestivă; Î: interval de încredere; IM: infarct miocardic; AIT: atac ischemic tranzitor; AVC: accident vascular cerebral.

Utilizare la pacienții cu insuficiență cardiacă

Studiile de hemodinamică și studiile clinice controlate, care au inclus probă de efort, efectuate la pacienți cu insuficiență cardiacă clasele II-IV NYHA, au arătat că amlodipina nu a determinat deteriorarea stării clinice evaluată prin toleranța la proba de efort, fracția de ejeție a ventriculului stâng și simptomatologia clinică.

Un studiu clinic, controlat cu placebo (PRAISE), pentru evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă clasele III-IV NYHA și care urmau tratament cu digoxină, diuretice și inhibitori ai ECA, a arătat faptul că amlodipina nu crește riscul de mortalitate sau riscul combinat, de mortalitate și morbiditate la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Într-un studiu de lungă durată, de urmărire a rezultatelor, controlat cu placebo (PRAISE-2), efectuat cu amlodipină la pacienți cu insuficiență cardiacă clasele III și IV NYHA, fără simptome clinice sau semne obiective sugestive sau boală ischemică subiacentă, tratați cu doze constante de inhibitori ai ECA, medicamente digitale și diuretice, s-a demonstrat că amlodipina nu influențează mortalitatea totală de cauză cardiovasculară. La acești pacienți, amlodipina a fost asociată cu creșterea raportărilor de edem pulmonar.

Tratament pentru prevenirea infarctului miocardic (ALLHAT)

Un studiu de morbiditate-mortalitate, randomizat, dublu-orb, numit ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - Tratatamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea infarctului miocardic) a fost efectuat cu scopul de a compara terapii cu medicamente noi: amlodipină 2,5-10 mg/zi (blocant al canalului de calciu) sau lisinopril 10-40 mg/zi (inhibitor al ECA) ca terapii de primă linie, și terapia cu un diuretic tiazidic, clortalidonă 12,5-25 mg/zi, în hipertensiunea arterială ușoară până la moderată.

Un total de 33357 de pacienți hipertensivi, cu vârsta de peste 55 de ani au fost distribuiți randomizat și urmăriți pe o perioadă medie de 4,9 ani. Pacienții au avut cel puțin un factor de risc suplimentar pentru boala coronariană, incluzând: antecedente de infarct miocardic sau accident vascular cerebral cu > 6 luni înaintea înrolării sau antecedente de altă boală cardiovasculară aterosclerotică, documentate (51,5%), diabet zaharat tip II (36,1%), HDL-colesterol <35 mg/dl (11,6%), hipertrofie de ventricul stâng diagnosticată electrocardiografic sau ecocardiografic (20,9%), fumat (21,9%).

Criteriul de evaluare principal a fost compus din boală coronariană letală sau infarct miocardic non-letal. Nu au fost diferențe semnificative în ceea ce privește criteriul de evaluare principal între tratamentul pe bază de amlodipină și tratamentul pe bază de clortalidonă: RR 0,98 (Î 95% (0,90 – 1,07) p=0,65). Dintre criteriile de evaluare secundare, incidența insuficienței cardiace (componentă a unui criteriu de evaluare cardiovascular combinat) a fost semnificativ mai mare la grupul cu amlodipină, comparativ cu grupul cu clortalidonă (10,2 %, comparativ cu 7,7 %, RR 1,38, (Î 95% [1,25 – 1,52] p<0,001). Cu toate acestea, nu a existat o diferență semnificativă a mortalității de orice cauză între terapia pe bază de amlodipină și cea pe bază de clortalidonă, RR 0,96 (Î 95% [0,89 – 1,02] p = 0,20).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Viteza și gradul absorbției perindoprilului și amlodipinei din Amlessaneo nu sunt semnificativ diferite de viteza și gradul absorbției perindoprilului, respectiv, amlodipinei administrate sub formă de comprimate individuale.

Perindopril

Absorbție

După administrare orală, absorbția perindoprilului este rapidă și concentrația plasmatică maximă este atinsă într-o oră. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru perindopril este egal cu 1 oră.

Perindoprilul este un promedicament. Douăzeci și șapte la sută din doza de perindopril administrată ajunge în fluxul 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.

Ingestia de alimente scade conversia la perindoprilat, prin urmare reduce biodisponibilitatea. Astfel, perindoprilul trebuie administrat pe cale orală, în priză unică, dimineața, înainte de masă.

S-a demonstrat o relație liniară între doza de perindopril și expunerea plasmatică.

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.

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.

Vârșnici, insuficiență cardiacă, insuficiență renală

Eliminarea perindoprilatului este scăzută la vârstnici, și, de asemenea, la pacienții cu insuficiență cardiacă sau insuficiență renală (vezi pct. 4.2). Prin urmare, urmărirea medicală obișnuită va include monitorizarea frecventă a creatininemiei și potasemiei.

Insuficiență hepatică

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

Farmacocinetica perindoprilului este modificată la pacienții cu ciroză: clearance-ul hepatic al moleculei parentale este redus la jumătate. Cu toate acestea, cantitatea de perindoprilat formată nu este redusă și, prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Amlodipină

Absorbție, distribuție, legarea de proteinele plasmatic

După administrarea orală a dozelor terapeutice, amlodipina este bine absorbită, realizând concentrații plasmatic 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.

Studiile *in vitro* au indicat că aproximativ 97,5% din amlodipina circulantă este legată de proteinele plasmatic.

Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de alimente.

Metabolizare, eliminare

Timpul 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

Timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatic 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. Creșterile ASC și ale timpului de înjumătățire prin eliminare la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă au fost conform așteptărilor pentru grupul de vârstă studiat.

Insuficiență hepatică

Există date clinice foarte limitate privind administrarea amlodipinei la pacienții cu insuficiență hepatică. Pacienții cu insuficiență hepatică au clearance-ul amlodipinei la un nivel scăzut, ducând la un timp de înjumătățire prin eliminare mai lung și o creștere a ASC de aproximativ 40-60%.

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. Fertilitatea nu a fost afectată nici la masculii și nici la femelele de șobolan.

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

Amlodipină

Toxicitate asupra funcției de reproducere

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.

Afectarea fertilității

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* doza maximă recomandată la om, de 10 mg, raportată la mg pe m² suprafață corporală).

Într-un alt studiu efectuat 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.

Carcinogeneza, mutageneza

La șobolani și șoarecii tratați cu amlodipină, administrată în alimente o perioadă de doi ani, în concentrații calculate pentru a fi echivalente cu dozele zilnice de 0,5, 1,25, și 2,5 mg pe kg greutate corporală, nu s-a evidențiat vreun efect carcinogen. 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

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Bicarbonat de sodiu

Dioxid de siliciu coloidal hidratat

Oxid galben de fer (E172) [numai pentru 5 mg/5 mg și 10 mg/10 mg]

Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister (OPA-Al-PVC/Al): 10, 30, 60, 90 100 și 120 comprimate, în cutie de carton.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu există cerințe speciale pentru eliminare.

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

14345/2022/01-06

14346/2022/01-06

14347/2022/01-06

14348/2022/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Martie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2022