REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Co-Prenessaneo 10 mg/2,5 mg comprimate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conţine perindopril arginină 10 mg (echivalent cu perindopril 6,790 mg) și indapamidă 2,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimat de culoare albă sau aproape albă, rotund, biconvex, marcat cu „A2” pe una dintre fețe. Dimensiunile comprimatului: diametrul de aproximativ 8 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Co-Prenessaneo 10 mg/2,5 mg comprimate este indicat ca terapie de substituție pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la pacienții deja controlați cu perindopril și indapamidă, administrate concomitent la aceeași doză.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de un comprimat Co-Prenessaneo 10 mg/2,5 mg pe zi, administrat în doză unică, de preferat dimineaţa, înainte de micul dejun.

Vârstnici(vezi pct. 4.4)
La vârstnici, creatinina plasmatică trebuie ajustată în funcție de vârstă, greutate și sex. Vârstnicii pot fi tratați dacă funcția renală este normală și după luarea în considerare a răspunsului tensiunii arteriale.

Insuficienţă renală (vezi pct. 4.4)
La pacienţii cu insuficienţă renală severă și moderată (clearance-ul creatininei sub 60 ml/minut), tratamentul este contraindicat.

Controalele medicale uzuale ale pacientului trebuie să includă monitorizarea frecventă a creatininemiei și potasemiei.

Insuficienţă hepatică (vezi pct. 4.3, 4.4. şi 5.2)
În caz de insuficienţă hepatică severă, tratamentul este contraindicat.

La pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată, nu este necesară ajustarea dozelor.

Copii şi adolescenţi
Eficacitatea şi siguranţa perindopril arginină/indapamidă nu au fost stabilite la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani. Nu există date disponibile.
Co-Prenessaneo nu trebuie utilizat la copii şi adolescenţi.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicaţii

Legate de perindopril:
- Hipersensibilitate la perindopril sau la oricare alt inhibitor al ECA;
- Antecedente de angioedem (edem Quincke) asociat terapiei anterioare cu inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.4);
- Angioedem ereditar sau idiopatic;
- Trimestrul al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct.4.4 și 4.6);
- Administrarea concomitentă a Co-Prenessaneo 10 mg/2,5 mg cu medicamente care conţin aliskiren este contraindicată la pacienţii cu diabet zaharat sau insuficienţă renală (RFG < 60 ml/minut/1,73 m^2) (vezi pct. 4.5 şi 5.1);
- Administrarea concomitentă cu terapia cu sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.4 și 4.5).
- Tratamente extracorporeale care duc la contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5);
- Stenoză bilaterală a arterelor renale semnificativă clinic sau stenoza arterei renale pe rinichi unic funcțional (vezi pct. 4.4).

Legate de indapamidă:
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la orice altă sulfonamidă;
- Encefalopatie hepatică;
- Insuficienţă hepatică severă;
- Hipokaliemie.

Legate de Co-Prenessaneo:
- Hipersensibilitate la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
- Insuficienţă renală moderată și severă (clearance-ul creatininei sub 60 ml/minut).

Din cauza lipsei experienţei clinice, Co-Prenessaneo comprimate nu trebuie utilizat la:
- pacienţii care efectuează şedinţe de dializă;
- pacienţii cu insuficienţă cardiacă decompensată netratată.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Atenţionări speciale

Legate de perindopril şi indapamidă:

Litiu
Tratamentul concomitent cu litiu şi combinaţia perindopril şi indapamidă nu este, de obicei, recomandat (vezi pct 4.5).

Legate de perindopril:

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

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului creşte riscul de apariţie a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei şi de diminuare a funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 şi 5.1).
Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist şi cu monitorizarea atentă şi frecventă a funcţiei renale, valorilor electroliţilor şi tensiunii arteriale.
Inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizaţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

Medicamente care economisesc potasiul, suplimente cu potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu
De regulă, nu se recomandă administrarea concomitentă de perindopril cu medicamente care economisesc potasiul, suplimente cu potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu (vezi pct. 4.5).

Neutropenie/agranulocitoză/trombocitopenie/anemie
La pacienţi în tratament cu inhibitori ECA a fost raportată neutropenie/agranulocitoză, trombocitopenie şi anemie. La pacienţii cu funcţie renală normală, fără alţi factori de risc, neutropenia apare rareori. Perindoprilul trebuie utilizat cu precauţie extremă la pacienţi cu boli vasculare de colagen, pacienţi care urmează terapie imunosupresoare, tratament cu alopurinol sau procainamidă, sau cei care prezintă o asociere a acestor factori de risc, în special pe fondul unei insuficienţe renale preexistente. Unii dintre aceşti pacienţi au dezvoltat infecţii grave care, în unele cazuri, nu au răspuns la tratament intensiv cu antibiotice. Dacă perindoprilul este utilizat la aceşti pacienţi, se recomandă monitorizarea periodică a numărului de leucocite, iar pacienţii trebuie sfătuiţi să anunţe apariţia oricărui semn de infecţie (de exemplu, durere faringiană, creştere a temperaturii corpului) (vezi pct. 4.5 și 4.8).

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 pct. 4.3). Tratamentul cu diuretice poate fi un factor contributiv. Disfuncția renală poate apărea numai și doar cu modificări minore ale creatininei serice, chiar și la pacienții cu stenoză unilaterală a arterei renale.

Hipersensibilitate/angioedem
Rar, la pacienţii trataţi cu inhibitori ECA, inclusiv perindopril, au fost raportate: angioedem al feţei, extremităţilor, buzelor, limbii, glotei şi/sau laringelui (vezi pct. 4.8). Acesta poate apărea oricând în timpul tratamentului. În aceste cazuri, tratamentul cu perindopril trebuie întrerupt imediat, iar pacientul trebuie ţinut sub observaţie medicală până la dispariţia completă a simptomelor, înainte de externarea pacientului. În acele cazuri în care edemul s-a localizat la nivelul feţei şi buzelor nu a fost necesar tratament, însă antihistaminicele au fost utile pentru ameliorarea simptomelor.

Angioedemul asociat cu edem laringian poate fi letal. Atunci când sunt implicate limba, glota sau laringele, cu evoluţie spre obstrucţia căilor respiratorii, trebuie instituită rapid terapia adecvată, care poate include soluţie de adrenalină 1:1000 (0,3 ml până la 0,5 ml) administrată subcutanat şi/sau măsuri de asigurare a permeabilității căilor respiratorii.

Angioedemul determinat de inhibitorii ECA este mai frecvent la pacienţii de rasă neagră, comparativ cu pacienţii de altă rasă.

Pacienţii cu antecedente de angioedem nedeterminat de utilizarea de inhibitor ECA pot prezenta risc crescut de angioedem în cazul tratamentului cu inhibitor ECA (vezi pct 4.3).

Angioedemul intestinal a fost rareori raportat la pacienţii trataţi cu inhibitori ECA. Aceşti pacienţi au prezentat durere abdominală (cu sau fără greaţă sau vărsături); în unele cazuri, nu au prezentat anterior angioedem la nivel facial, iar concentraţiile C-1 esterazei s-au situat în limite normale. Angioedemul a

fost diagnosticat prin proceduri incluzând tomografie computerizată abdominală, investigaţii cu ultrasunete sau prin intervenţie chirurgicală, iar simptomele s-au remis după întreruperea inhibitorului ECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferenţial al pacienţilor în tratament cu inhibitori ECA şi care prezintă durere abdominală.

Utilizarea concomitentă a perindoprilului cu sacubitril/valsartan este contraindicată din cauza riscului crescut de angioedem (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de perindopril. Tratamentul cu perindopril 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 NEP (de exemplu, racecadotril), poate duce la un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.5). Prin urmare, este necesară o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc înainte de inițierea tratamentului cu inhibitori NEP (de exemplu, racecadotril) la pacienții tratați cu perindopril.

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus):
Pacienții tratați concomitent cu inhibitori mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) pot prezenta un risc crescut de angioedem (de exemplu, edem al căilor respiratorii sau limbii, cu sau fără insuficiență respiratorie) (vezi pct. 4.5).

Reacţii anafilactoide în timpul desensibilizării
La pacienţii trataţi cu inhibitori ai ECA şi care efectuează proceduri de desensibilizare cu venin de himenoptere (albine, viespi) au apărut cazuri izolate de reacţii de hipersensibilitate anafilactoide, care pot pune viaţa în pericol. De aceea, inhibitorii ECA trebuie utilizaţi cu precauţie la pacienţii alergici în tratament de desensibilizare şi trebuie evitaţi în timpul imunoterapiei antiveninoase. Cu toate acestea, la pacienții care necesită desensibilizare şi administrare a inhibitorilor ECA, reacţiile anafilactoide pot fi prevenite prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitor al ECA cu 24 ore înaintea iniţierii procedurilor de desensibilizare.

Reacţii anafilactoide în timpul LDL-aferezei
Rareori, la pacienţii în tratament cu inhibitori ECA, în timpul procedurii de LDL-afereză cu sulfat de dextran au apărut cazuri de reacţii anafilactoide care pot pune viaţa în pericol. Aceste reacţii au fost evitate prin întreruperea temporară a terapei cu inhibitor ECA, înainte de iniţierea procedurii de afereză.

Pacienţi care efectuează şedinţe de hemodializă
La pacienții care efectuează ședințe de dializă în cadrul căreia sunt utilizate membrane cu flux crescut (de exemplu, AN 69®) tratați concomitent cu un inhibitor ECA au apărut cazuri de reacții anafilactoide. La aceşti pacienţi trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau a unui medicament antihipertensiv din altă clasă.

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

Sarcina
Tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) nu trebuie început în timpul sarcinii. În cazul în care continuarea tratamentului cu IECA nu este considerată esenţială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranţă stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu IECA trebuie oprit imediat şi, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 şi 4.6).

<u>*Legate de indapamidă*</u>

Encefalopatie hepatică

La pacienţii cu insuficienţă hepatică, diureticele tiazidice sau de tip tiazidic pot determina, mai ales în caz de dezechilibru electrolitic, encefalopatie hepatică, care poate evolua la comă hepatică. În acest caz, tratamentul cu diuretic trebuie întrerupt imediat.

Fotosensibilitate
În timpul tratamentului cu tiazide sau diuretice tiazidice au fost raportate cazuri de reacţii de fotosensibilitate (vezi pct. 4.8). Dacă în timpul tratamentului apar reacţii de fotosensibilitate, se recomandă întreruperea tratamentului. Dacă re-administrarea diureticului este considerată necesară, se recomandă protejarea zonelor cutanate expuse razelor solare sau radiaţiilor UV artificiale.

Precauţii la utilizare

Comune pentru perindopril şi indapamidă

Insuficienţă renală
În caz de insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/minut), tratamentul este contraindicat.La anumiţi pacienţi hipertensivi, fără afecțiuni renale preexistente simptomatice şi la care testele sanguine renale au arătat o insuficienţă renală funcţională, tratamentul trebuie întrerupt, cu posibilitatea reluării tratamentului fie cu o doză mai scăzută, fie prin administrarea unei singure componente active a medicamentului.
La aceşti pacienţi, se vor determina creatininemia şi potasemia după 2 săptămâni de tratament, ulterior pacienţii trebuind monitorizaţi regulat, la intervale de 2 luni.
Insuficienţa renală a fost raportată, mai ales în caz de insuficienţă cardiacă severă sau de insuficienţă renală indusă de patologia renală preexistentă, inclusiv stenoză a arterei renale.
De obicei, medicamentul nu este recomandat în caz de stenoză bilaterală de arteră renală sau pe rinichi unic funcţional.

Hipotensiune arterială şi dezechilibru hidro-electrolitic
Există un risc de hipotensiune arterială apărută brusc la pacienţii cu dezechilibru hidro-electrolitic preexistent (în special, la pacienţii cu stenoză a arterei renale). În consecinţă, trebuie căutate semne şi simptome sugestive pentru depleţie electrolitică şi scădere a volumului circulant (apărute după un episod de vărsături sau diaree) şi trebuie monitorizată electrolitemia la aceşti pacienţi.
La apariţia unei hipotensiuni arteriale severe, trebuie administrată o perfuzie cu soluţie salină izotonă.
Hipotensiunea arterială tranzitorie nu exclude continuarea tratamentului. După normalizarea tensiunii arteriale şi refacerea volumului circulant, tratamentul poate fi reluat cu doza cea mai mică sau prin administrarea unei singure componente active a medicamentului.

Kaliemie
Asocierea de perindopril şi indapamidă nu previne hipokaliemia iniţială indusă de indapamidă, în special la pacienţii cu diabet zaharat sau insuficienţă renală. Similar altor combinaţii antihipertensive care conţin diuretic, trebuie monitorizată regulat potasemia.

Legate de perindopril

Tuse
În timpul tratamentului cu inhibitori ECA a fost raportată apariţia unei tuse uscate. Este caracterizată prin persistență şi se remite la întreruperea tratamentului. Când apare acest simptom, trebuie luată în considerare şi o etiologie iatrogenă. Dacă tratamentul cu inhibitor ECA este indispensabil, trebuie luată în considerare continuarea tratamentului.

Copii şi adolescenţi
Nu a fost stabilită eficacitatea şi siguranţa administrării perindoprilului, în monoterapie sau în combinaţie, la copii şi adolescenţi.

Riscul hipotensiunii arteriale şi/sau a insuficienţei renale (în caz de insuficienţă cardiacă, dezechilibru hidro-electrolitic, etc.)

La pacienţii cu dezechilibru hidro-electrolitic (determinat, de exemplu, prin diete cu restricţie de sare, terapie diuretică prelungită), în caz de stenoză a arterei renale, la pacienţii cu tensiune arterială iniţială scăzută, în caz de insuficienţă cardiacă congestivă, precum şi la cei cu ciroză hepatică cu edeme şi ascită, s-a observat prezenţa unei stimulări pronunţate a sistemului renină-angiotensină-aldosteron.
Blocarea acestui sistem cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei poate induce, în special după administrarea dozei iniţiale şi în primele 2 săptămâni de tratament, o scădere bruscă a tensiunii arteriale şi/sau creşterea valorilor creatininemiei, ca urmare a unei insuficienţe renale funcţionale. Insuficienţa renală poate apărea brusc (cu toate că este mai puţin frecventă) sau se poate dezvolta în cursul tratamentului. În aceste cazuri, se recomandă iniţierea tratamentului cu doze mici de perindopril, urmată de creşterea gradată a dozelor.

Vârstnici
Înainte de iniţierea tratamentului, se recomandă evaluarea funcţiei renale şi a potasemiei. Pentru evitarea debutului brusc al hipotensiunii arteriale, doza iniţială trebuie ajustată în funcţie de răspunsul tensiunii arteriale la tratament, în special la pacienţii cu depleţie hidro-electrolitică.

Ateroscleroză
Riscul de hipotensiune arterială există la toţi pacienţii, dar se recomandă precauţie specială în caz de boală ischemică cardiacă şi insuficiență circulatorie cerebrală, iar iniţierea tratamentului se va face cu cea mai mică doză posibilă.

Hipertensiune renovasculară
Tratamentul hipertensiunii renovasculare este revascularizarea. Totuşi, inhibitori ai ECA pot fi utili la pacienţii cu hipertensiune renovasculară în aşteptarea intervenţiei chirurgicale sau la cei la care tratamentul chirugical nu este posibil.
Tratamentul cu Co-Prenessaneo 10 mg/2,5 mg nu este adecvat în cazul pacienților cu stenoză de arteră renală diagnosticată sau suspectată, deoarece tratamentul va fi iniţiat în spital, cu doze mai mici decât cele conținute de Co-Prenessaneo 10 mg/2,5 mg.

Insuficienţă cardiacă/insuficienţă cardiacă severă
La pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă (gradul IV), iniţierea tratamentului cu Co-Prenessaneo 10 mg/2,5 mg trebuie efectuată sub supraveghere medicală atentă şi cu doze mici. Tratamentul cu beta-blocante la pacienţii hipertensivi cu insuficienţă coronariană nu trebuie întrerupt: inhibitorul ECA trebuie adăugat la beta-blocant.

Pacienţi cu diabet zaharat
La pacienții cu diabet zaharat dependent de insulină (tendință spontană de creștere a nivelului de potasiu), tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală, cu o doză inițială redusă; tratamentul cu Co-Prenessaneo 10 mg/2,5 mg nu este indicat.
Valoarea glicemiei trebuie monitorizată cu atenţie la pacienţii cu diabet zaharat trataţi anterior cu antidiabetice orale sau insulină, mai ales în timpul primei luni de tratament cu un inhibitor al ECA (vezi pct. 4.5).

Diferenţe etnice
Similar altor inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, perindoprilul pare mai puţin eficace în scăderea tensiunii arteriale la pacienţii de rasă neagră, comparativ cu cei de altă rasă, posibil din cauza prevalenţei mai crescute la pacienţii hipertensivi de rasă neagră a nivelelor scăzute de renină.

Intervenţii chirurgicale/anestezie
Inhibitorii ECA pot produce hipotensiune arterială în timpul anesteziei, în special dacă anesteziculadministrat are potenţial hipotensiv.
Ca urmare, se recomandă, dacă este posibil, întreruperea administrării de inhibitori ai ECA cu durată lungă de acţiune, cum este perindoprilul, cu o zi înaintea intervenţiei chirurgicale.

Stenoză de valvă aortică sau de valvă mitrală/cardiomiopatie hipertrofică
Inhibitorii ECA trebuie utilizaţi cu precauţie la pacienţii care prezintă obstrucţie la nivelul tractului de

ejecţie al ventriculului stâng.

Insuficienţă hepatică
Rar, utilizarea de inhibitori ai ECA a fost asociată cu apariţia unui sindrom care are ca primă manifestare icter colestatic şi progresează spre necroză hepatică fulminantă şi deces (uneori). Mecanismul acestui sindrom nu este cunoscut. La pacienţii trataţi cu inhibitori ai ECA care dezvoltă icter sau creştere marcată a valorilor serice ale enzimelor hepatice trebuie întrerupt tratamentul cu inhibitor al ECA şi trebuie să li se administreze un tratament adecvat de întreţinere (vezi pct. 4.8).

Hiperkaliemie
Creșteri ale kaliemiei au fost observate la unii pacienți trataţi cu inhibitori ai ECA, incluzând perindopril. Pacienţii cu risc pentru dezvoltarea hiperkaliemiei includ pacienţii cu insuficienţă renală, deteriorare a funcţiei renale, vârstnici (> 70 ani), cu diabet zaharat, evenimente intercurente, în special deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică şi pe cei care utilizează concomitent diuretice care economisesc potasiul (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid), suplimente cu potasiu sau substituenţi de sare cu conţinut de potasiu; sau acei pacienţi care iau alte medicamente asociate cu creşteri ale potasiului seric (de exemplu, heparină, cotrimoxazol, cunoscut și ca trimetoprim/sulfametoxazol) și, în special, antagoniști ai aldosteronului sau blocante ale receptorilor de angiotensină, acid acetilsalicilic ≥3 g/zi, inhibitori ai COX-2 și AINS neselective, agenți imunosupresori, cum sunt ciclosporină sau tacrolimus, trimetoprim). Utilizarea suplimentelor cu potasiu, diureticelor care economisesc potasiul sau substituenţilor de sare cu conţinut de potasiu, în special de către pacienţii cu insuficienţă renală, poate duce la o creştere semnificativă a potasiului seric. Hiperkaliemia poate determina aritmii grave, uneori letale. Dacă utilizarea concomitentă a perindoprilului şi a medicamentelor mai sus menţionate este considerată adecvată, administrarea trebuie făcută cu precauţie şi kaliemia monitorizată frecvent (vezi pct. 4.5).

<u>*Legate de indapamidă*</u>

Echilibrul hidro-electrolitic
Valoarea natremiei
Valoarea natremiei va fi determinată înaintea iniţierii tratamentului, apoi monitorizată la intervale regulate. Iniţial, scăderea valorilor natremiei poate fi asimptomatică, de aceea, este esenţială monitorizarea regulată. Determinarea valorilor natremiei trebuie efectuată mai frecvent la vârstnici şi la pacienţii cu ciroză hepatică (vezi pct. 4.8 şi 4.9).
Orice diuretic poate produce hiponatremie, uneori cu consecinţe foarte grave.
Hiponatremia cu hipovolemie poate fi responsabilă de deshidratare și hipotensiune arterială ortostatică. Pierderea concomitentă a ionilor de clor poate duce la alcaloză metabolică secundară compensatorie: incidența și gradul acestui efect sunt reduse.

Valoarea potasemiei
Scăderea potasiului până la hipokaliemie reprezintă o reacţie adversă principală a tiazidelor şi a medicamentelor tiazidice înrudite. Hipokaliemia poate determina tulburări musculare. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză, în principal în contextul hipokaliemiei severe. La grupele de populaţie cu risc mare, trebuie prevenită apariţia hipokaliemiei (< 3,4 mmol/l), de exemplu, la vârstnici şi/sau persoane cu malnutriţie, ciroticii cu edeme şi ascită, pacienţi coronarieni şi pacienţi cu insuficienţă cardiacă – indiferent dacă li se administrează sau nu medicaţie concomitentă.
La aceşti pacienţi, hipokaliemia creşte toxicitatea cardiacă a glicozidelor digitalice şi riscul aritmiilor.
Pacienţii cu interval QT prelungit prezintă, de asemenea, risc de aritmie, indiferent dacă etiologia este congenitală sau iatrogenă. Hipokaliemia, precum şi bradicardia, reprezintă factori predispozanţi pentru apariţia unor aritmii severe, potenţial letale, mai ales torsada vârfurilor.
În toate cazurile, este necesară determinarea mai frecventă a valorilor potasemiei. Prima determinare a valorii potasemiei trebuie efectuată în prima săptămână de la iniţierea tratamentului.
La apariţia hipokaliemiei, aceasta va fi corectată terapeutic. Hipokaliemia identificată în asociere cu hipomagneziemie poate fi refractară la tratament, cu excepția cazului în care concentrația plasmatică de magneziu este corectată.

Magneziemie
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
Tiazidele şi diureticele înrudite pot scădea excreţia urinară a calciului, cu creşterea uşoară şi tranzitorie a calcemiei. O creştere marcată a calcemiei poate indica prezenţa unui hiperparatiroidism nediagnosticat. La aceşti pacienţi, tratamentul trebuie întrerupt şi trebuie evaluată funcţia paratiroidiană.

Glicemie
Monitorizarea glicemiei la pacienţii cu diabet zaharat este importantă, în special în prezenţa hipokaliemiei.

Acid uric
La pacienţii cu hiperuricemie, frecvenţa crizelor de gută poate creşte.

Funcţia renală şi diureticele
Tiazidele şi diureticele înrudite au eficacitate maximă numai dacă funcţia renală este normală sau uşor afectată (creatininemia mai mică decât aproximativ 25 mg/l, adică 220 µmol/l pentru un adult).
La vârstnici, valorile creatininemiei trebuie ajustate în funcţie de vârstă, greutate şi sex, utilizând formula Cockroft, după cum urmează:

Cl_{cr} = (140 - vârsta) × greutate corporală/0,814 × creatininemie

în care: vârsta este exprimată în ani,
greutatea corporală este exprimată în kilograme,
creatininemia este exprimată în µmol/l.

Această formulă este valabilă pentru bărbaţii vârstnici. La paciente, valoarea calculată folosind formula de mai sus, trebuie înmulţită cu 0,85.

Hipovolemia, secundară pierderii de lichide şi sodiu induse de diuretic la iniţierea tratamentului, duce la scăderea filtrării glomerulare. Aceasta determină creşterea uremiei şi creatininemiei. La pacienţii cu funcţie renală normală, această disfuncţie renală tranzitorie nu are efecte nedorite, dar poate agrava o insuficienţă renală preexistentă.

Sportivi
Sportivii trebuie să rețină că acest medicament conține o substanță activă care poate determina o reacție pozitivă la testele antidoping.

Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar cu unghi închis
Sulfonamidele sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție idiosincratică 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, cu debut acut, și pot apărea în decurs de câteva ore până la câteva săptămâni de la administrarea medicamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul 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 de alergie la sulfonamidă sau penicilină.

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

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Comune pentru perindopril şi indapamidă

Administrare concomitentă nerecomandată:
- Litiu: în timpul tratamentului concomitent cu litiu şi inhibitori ai ECA s-au raportat creşteri ireversibile ale litemiei şi toxicităţii litiului. Nu se recomandă utilizarea combinaţiei de perindopril şi indapamidă concomitent cu litiul dar, dacă administrarea concomitentă de inhibitor al ECA şi litiu este necesară, se recomandă monitorizarea litemiei (vezi pct. 4.4).

Administrare concomitentă care necesită precauţii speciale:
- Baclofen: efect antihipertensiv crescut. Trebuie monitorizată tensiunea arterială şi, la nevoie, trebuie ajustată doza de medicament antihipertensiv.
- Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (inclusiv acid acetilsalicilic ≥ 3 g/zi): la utilizarea concomitentă de inhibitori ECA şi antiinflamatoare nesteroidiene (cum sunt acid acetilsalicilic, inhibitori COX-2 şi AINS non-selective), poate apărea reducerea efectului antihipertensiv. Utilizarea concomitentă de inhibitori ECA şi AINS poate duce la creşterea riscului agravării funcţiei renale, incluzând o posibilă insuficienţă renală acută şi creşterea valorilor potasiului seric, în special la pacienţii cu funcţie renală afectată anterior. Utilizarea concomitentă trebuie efectuată cu precauţie, în special la vârstnici. Pacienţii trebuie hidrataţi adecvat şi trebuie luată în considerare monitorizarea funcţiei renale după iniţierea terapiei concomitente şi, ulterior, periodic.

Administrare concomitentă care necesită atenţie:
- Antidepresive (triciclice) de tip imipraminic, neuroleptice: creştere a efectului antihipertensiv şi creştere a riscului hipotensiunii arteriale ortostatice (efect aditiv).

Legate de perindopril

Datele provenite din studii clinice au evidenţiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanţilor receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvenţă mai mare a reacţiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia şi diminuarea funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acţionează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 5.1).

Medicamente care induc hiperkaliemie
Unele medicamente sau clase terapeutice pot crește incidența hiperkaliemiei: aliskiren, săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiul, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, AINS, heparine, agenți imunosupresori cum sunt ciclosporină sau tacrolimus, trimetoprim. Utilizarea concomitentă a acestor medicamente crește riscul de hiperkaliemie.

Administrare concomitentă contraindicată (vezi pct. 4.3):
- Aliskiren: la pacienții cu diabet zaharat, risc de hiperkaliemie, agravare a funcției renale și creștere a morbidității și mortalității cardiovasculare.
- Tratamente extracorporeale: tratamente extracorporeale care duc la contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ, cum ar fi dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane cu flux crescut (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 perindoprilului cu sacubitril/valsartan este contraindicată, deoarece inhibarea concomitentă a neprilysin și a ECA poate crește riscul de angioedem. Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat decât la 36 de ore după administrarea ultimei doze de terapie cu perindopril. Terapia cu perindopril nu trebuie începută decât la 36 de ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.4)

Administrare concomitentă nerecomandată:

- Aliskiren: la pacienții fără diabet zaharat sau cu insuficiență renală, crește riscul 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 s-a raportat că la pacienții cu boală aterosclerotică, insuficiență cardiacă sau diabet zaharat cu afecțiuni 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 asocierea unui inhibitor ECA cu un antagonist al receptorilor angiotensinei II) trebuie limitată la cazuri definite individual, cu monitorizare atentă a funcției renale, a valorilor potasemiei și a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).
- Estramustină: risc crescut de reacții adverse, de exemplu, angioedem.
- Cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol): pacienții care iau concomitent cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) pot prezenta un risc crescut de hiperkaliemie (vezi pct. 4.4)
- Diuretice care economisesc potasiul (de exemplu, triamteren, amilorid), săruri de potasiu: hiperkaliemie (potențial letală), în special în asociere cu insuficiență renală (efecte hiperkaliemice aditive). Nu se recomandă utilizarea concomitentă a perindoprilului cu medicamentele menționate mai sus. (vezi pct. 4.4). Dacă este indicată utilizarea concomitentă, aceasta trebuie efectuată cu prudență și cu monitorizare frecventă a potasiului seric. Pentru utilizarea spironolactonei în insuficiența cardiacă, vezi secțiunea „Asocieri care necesită precauții speciale”.

Administrare concomitentă care necesită precauţii speciale:
- Medicamente antidiabetice (insulină, medicamente hipoglicemiante orale)*:* 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.
- 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 ar fi putut induce depleție de sodiu/volum circulant, fie trebuie întrerupt diureticul înainte de inițierea tratamentului cu inhibitor ECA (caz în care, ulterior, poate fi 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 ECA 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) - în cazul utilizării de eplerenonă sau spironolactonă în doze cuprinse între 12,5 mg și 50 mg pe zi concomitent cu doze mici de inhibitori ECA: în tratamentul insuficienței cardiace clasa II-IV (NYHA) cu o fracție de ejecție <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 utilizare concomitentă. 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.
- 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 (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus): pacienții la care se administrează concomitent un inhibitor al mTOR pot prezenta un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

Administrare concomitentă care necesită precauţii:

- Medicamente antihipertensive și vasodilatatoare*:* utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectele hipotensive ale perindoprilului. Administrarea concomitentă cu nitroglicerină și alți nitrați sau alte vasodilatatoare poate reduce în continuare tensiunea arterială.
- Alopurinol, medicamente citotoxice sau imunosupresoare, corticosteroizi de uz sistemic sau procainamidă: administrarea concomitentă cu inhibitorii ECA poate duce la creşterea riscului de leucopenie (vezi pct. 4.4).
- Anestezice: inhibitorii ECA pot potenţa efectele hipotensive ale anumitor anestezice (vezi pct. 4.4).
- Gliptine (linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină): risc crescut de angioedem, din cauza scăderii activității dipeptidil peptidazei IV (DPP-IV) determinate de gliptină, la pacienții tratați concomitent cu un inhibitor ECA.
- Simpatomimetice*:* simpatomimeticele pot să scadă efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.
- Aur: la pacienţii trataţi concomitent cu preparate injectabile de aur (aurotiomalat de sodiu) și un inhibitor ECA, incluzând perindopril, au fost rareori raportate reacţii nitritoide (simptomele includ eritem facial, greaţă, vărsături şi hipotensiune arterială).

<u>*Legate de indapamidă*</u>

Administrare concomitentă care necesită precauţii speciale:

- Medicamente care induc torsada vârfurilor*:* din cauza riscului de hipokaliemie, indapamida trebuie administrată cu precauţie concomitent cu medicamente care pot induce *torsada vârfurilor*, cum sunt (fără să fie limitate la acestea): antiaritmicele de clasă Ia (de exemplu, chinidină, hidrochinidină, disopiramidă); antiaritmice de clasă III (de exemplu, amiodaronă, dofetilidă, ibutilidă, bretilium, sotalol); unele antipsihotice fenotiazinice (de exemplu, clorpromazină, ciamemazină, levomepromazină, tioridazină, trifluoperazină), benzamide (de exemplu, amisulpridă, sultopridă, sulpiridă, tiapridă), butirofenone (de exemplu, droperidol, haloperidol), alte neuroleptice (de exemplu, pimozidă); alte substanţe (de exemplu, bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină intravenos, halofantrină, mizolastină, moxifloxacină, pentamidină, sparfloxacină, vincamină intravenos, metadonă, astemizol, terfenadină). Se recomandă prevenirea şi corecţia valorilor mici ale potasemiei și corectarea acesteia: monitorizarea intervalului QT.
- Hipokaliemia iatrogenă (amfotericină B intravenos, glucocorticoizi şi mineralocorticoizi sistemici, tetracosactid, laxative stimulante): creştere a riscului de hipokaliemie (efect aditiv). Potasemia trebuie monitorizată şi corectată când este necesar. La pacienţii în tratament cu glicozide digitalice se recomandă precauţie specială. Trebuie utilizate laxative non-stimulante.
- Preparatele digitalice: hipokaliemia și/sau hipomagneziemia predispun la efecte toxice ale digitalei. Se recomandă monitorizarea potasemiei, magneziemiei și efectuarea ECG și, dacă este necesar, ajustarea tratamentului.
- Alopurinol: tratamentul concomitent cu indapamidă poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

Administrare concomitentă care necesită precauţii:

- Diuretice care economisesc potasiul (amiloridă, spironolactonă, triamteren): deși combinațiile raționale sunt utile la unii pacienți, poate apărea hipokaliemie sau hiperkaliemie (în special la pacienții cu insuficiență renală sau diabet). Potasiul plasmatic și ECG trebuie monitorizate și, dacă este necesar, tratamentul trebuie revizuit.
- Metformin: insuficienţa renală funcţională produsă de diuretice (în special de diureticele de ansă) determină un risc crescut de apariţie a acidozei lactice indusă de metformin. Nu se va utiliza metformin când valorile creatininemiei depăşesc 15 mg/l (135 µmol/l) la bărbaţi şi 12 mg/l (110 µmol/l) la femei
- Substanţe de contrast iodate*:* în prezenţa deshidratării induse de diuretic, apare un risc crescut de insuficienţă renală acută, în special la utilizarea unor doze mari de substanţe de contrast iodate. Înainte de administrarea substanţelor de contrast iodate, pacientul trebuie rehidratat.
- Săruri de calciu*:* risc de hipercalcemie, determinat de scăderea eliminării urinare de calciu.

- Ciclosporină, tacrolimus: risc de creştere a creatininemiei, fără modificarea concentraţiei plasmatice a ciclosporinei, chiar în absenţa depleţiei de sodiu şi apă.
- Corticosteroizi, tetracosactid (în administrare sistemică)*:* reducere a efectului antihipertensiv (retenţie hidrosalină din cauza corticosteroizilor).

4.6 Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Din cauza efectelor individuale ale componentelor din medicament asupra sarcinii şi alăptării,
Co-Prenessaneo nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină. Co-Prenessaneo este contraindicat în timpul trimestrelor doi şi trei de sarcină.
Co-Prenessaneo nu este recomandat în timpul alăptării. În funcţie de importanţa tratamentului pentru mamă, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Co-Prenessaneo.

Sarcina

Legate de perindopril

Utilizarea IECA nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea IECA în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 şi 4.4).

În ciuda faptului că dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente, o uşoară creştere a riscului nu poate fi exclusă. Cu excepţia cazului în care continuarea tratamentului cu IECA este considerată esenţială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranţă stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii.
În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu IECA trebuie oprit imediat şi, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.
Se cunoaşte faptul că tratamentul cu IECA în trimestrul al doilea şi al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scădere a funcţiei renale, oligohidroamnios, întârziere în osificarea craniului) şi induce toxicitate neonatală (insuficienţă renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3).
Dacă expunerea la IECA a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcţiei renale şi a craniului. Nou-născuţii şi sugarii ale căror mame au utilizat IECA trebuie atent monitorizaţi în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi, de asemenea, pct. 4.3 şi 4.4).

Efecte legate de indapamidă
Nu există date sau acestea sunt limitate (sub 300 de sarcini încheiate) în legătură cu utilizarea indapamidei la gravide. Expunerea prelungită la tiazide în timpul trimestrului trei de sarcină poate reduce volumul plasmatic al mamei, precum şi debitul uteroplacentar, care pot determina ischemie feto-placentară şi reducere a creşterii fetale.
Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte ale toxicității asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).
Ca măsură de precauție, este preferabilă evitarea utilizării indapamidei în perioada sarcinii.

Alăptarea
Co-Prenessaneo nu este recomandat în timpul alăptării.

Efecte legate de perindopril:
Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea perindoprilului în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea perindoprilului şi este de preferat ca în această perioadă să se utilizeze tratamente alternative cu profile de siguranţă mai bine stabilite, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau unui prematur.

Efecte legate de indapamidă:
Nu există date suficiente privind excreția indapamidei/metaboliților în laptele uman. Este posibil să apară hipersensibilitate la medicamente derivate din sulfonamidă și hipokaliemie. Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născuți/sugari.

Indapamida este înrudită cu diureticele tiazidice, care au fost asociate, în cazul utilizării în timpul alăptării, cu scăderea sau chiar întreruperea lactației.
Indapamida nu este recomandată în timpul alăptării.

Fertilitatea

Comune pentru perindopril și indapamidă:
Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere nu au arătat niciun efect asupra fertilității la șobolanii femele și masculi (vezi pct. 5.3). Nu se anticipează efecte asupra fertilității umane.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Efecte legate de perindopril, indapamidă și Co-Prenessaneo
Nici cele două substanțe active, nici Co-Prenessaneo nu afectează vigilența – nici în administrare individuală, nici în combinație. Totuși, la unii pacienți pot apărea reacții individuale legate de reducerea tensiunii arteriale, în special la inițierea tratamentului sau în caz de tratament în asociere cu alte medicamente antihipertensive.
Ca rezultat, capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi afectată.

4.8 Reacţii adverse

a. Rezumatul profilului de siguranță

Administrarea de perindopril inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron şi reduce pierderea potasiului produsă de indapamidă.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse observate sunt:
- *la perindopril*: amețeli, cefalee, parestezii, disgeuzie, tulburări de vedere, 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.

b. Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul studiilor clinice și/sau în urma utilizării după punerea pe piață și au fost clasificate după frecvență, astfel:

- Foarte frecvente (≥1/10)
- Frecvente (≥1/100 şi <1/10)
- Mai puţin frecvente (≥1/1 000 şi <1/100)
- Rare (≥1/10 000 și <1/1 000)
- Foarte rare (<1/10 000)
- Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

MedDRA Aparate, sisteme şi organe	**Reacţii adverse**	**Frecvență**	
		Perindopril	**Indapamidă**
Infecţii şi infestări	Rinită	Foarte rare	-
Tulburări hematologice şi limfatice	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
	Neutropenie (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Anemie hemolitică	Foarte rare	Foarte rare
	Trombocitopenie (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate (reacții, mai ales dermatologice, la persoane cu predispoziție la reacții alergice și astmatice)	-	Frecvente
Tulburări endocrine	Sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH)	Rare	-
Tulburări metabolice şi de nutriţie	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	-	Foarte rare
	Hipokaliemie (vezi pct. 4.4)	-	Frecvente
	Hipocloremie	-	Rare
	Hipomagneziemie	-	Rare
Tulburări psihice	Tulburări ale dispoziției	Mai puțin frecvente	-
	Tulburări ale somnului	Mai puțin frecvente	-
	Depresie	Mai puțin frecvente	-
	Confuzie	Foarte rare	-
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli	Frecvente	-
	Cefalee	Frecvente	Rare
	Tremor	-	-
	Hipoestezie	-	-
	Parestezii	Frecvente	Rare
	Disgeuzie	Frecvente	-
	Somnolență	Mai puțin frecvente*	-
	Sincopă	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută
	Accident vascular cerebral, posibil secundar unei hipotensiuni arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Posibilitate de debut al unei encefalopatii hepatice în caz de insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Afectare a vederii	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
	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
	Vertij	Frecvente	Rare

Tulburări acustice şi vestibulare	Tinitus	Frecvente	-
Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente*	-
	Tahicardie	Mai puțin frecvente*	-
	Angină pectorală (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Aritmii (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară, fibrilație atrială)	Foarte rare	Foarte rare
	Infarct miocardic posibil secundar unei hipotensiuni arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Torsada vârfurilor (potențial letală) (vezi pct. 4.4 și 4.5)	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială (și efecte legate de hipotensiunea arterială) (vezi pct. 4.4)	Frecvente	Foarte rare
	Vasculită	Mai puțin frecvente*	-
	Eritem facial tranzitoriu	Rare	-
	Sindrom Raynaud	Cu frecvență necunoscută	-
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Tuse (vezi pct. 4.4)	Frecvente	-
	Dispnee	Frecvente	-
	Bronhospasm	Mai puțin frecvente	-
	Pneumonie eozinofilică	Foarte rare	-
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală	Frecvente	-
	Constipație	Frecvente	Rare
	Diaree	Frecvente	-
	Dispepsie	Frecvente	-
	Greață	Frecvente	Rare
	Vărsături	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Xerostomie	Mai puțin frecvente	Rare
	Pancreatită	Foarte rare	Foarte rare
Tulburări hepatobiliare	Hepatită (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	Disfuncție hepatică	-	Foarte rare
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Prurit	Frecvente	-
	Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente	-
	Erupție cutanată tranzitorie maculo-papulară	-	Frecvente
	Urticarie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente	Foarte rare
	Angioedem (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente	Foarte rare
	Purpură	-	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente	-
	Reacție de fotosensibilitate	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută
	Pemfigoid	Mai puțin frecvente*	-
	Agravare a psoriazisului	Rare*	-
	Eritem polimorf	Foarte rare	-
	Necroliză epidermică toxică	-	Foarte rare
	Sindrom Stevens Johnson	-	Foarte rare
Tulburări musculo-	Spasme musculare	Frecvente	Cu frecvență necunoscută

scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Posibilă agravare a unui lupus eritematos diseminat acut	-	Cu frecvență necunoscută
	Artralgie	Mai puțin frecvente*	-
	Mialgie	Mai puțin frecvente*	-
	Slăbiciune musculară	-	Cu frecvență necunoscută
	Rabdomioliză	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale şi ale căilor urinare	Insuficiență renală	Mai puțin frecvente	-
	Anurie/oligurie	Rare	-
	Insuficiență renală acută	Foarte rare	Foarte rare
Tulburări ale aparatului genital şi sânului	Disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente	-
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Astenie	Frecvente	-
	Durere toracică	Mai puțin frecvente*	-
	Stare generală de rău	Mai puțin frecvente*	-
	Edem periferic	Mai puțin frecvente*	-
	Hipertermie	Mai puțin frecvente*	-
	Fatigabilitate	-	Rare
Investigaţii diagnostice	Creștere a uremiei	Mai puțin frecvente*	-
	Creștere a creatininemiei	Mai puțin frecvente*	-
	Creștere a bilirubinemiei	Rare	-
	Creștere a concentrațiilor enzimelor hepatice	Rare	Cu frecvență necunoscută
	Scădere a hemoglobinemiei și a hematocritului (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Creștere a glicemiei	-	Cu frecvență necunoscută
	Creștere a uricemiei	-	Cu frecvență necunoscută
	Prelungire a intervalului QT pe ECG (vezi pct. 4.4 și 4.5)	-	Cu frecvență necunoscută
Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate	Cădere	Mai puțin frecvente*	-

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

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

- Indapamidă 1,5 mg: concentraţia plasmatică a potasiului <3,4 mmol/l a fost observată la 10% dintre pacienți și o concentraţie 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 concentraţiei plasmatice a potasiului a fost de 0,23 mmol/l.
- Indapamidă 2,5 mg: concentraţia plasmatică a potasiului <3,4 mmol/l a fost observată la 25% dintre pacienți și o concentraţie 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 concentraţiei plasmatice a potasiului a fost de 0,41 mmol/l

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la:
Agenția Națională a Medicamentului şi 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

Simptome
Manifestarea cea mai obişnuită a supradozajului este hipotensiunea arterială, uneori asociată cu greaţă, vărsături, crampe musculare, ameţeli, somnolenţă, confuzie mentală, oligurie cu evoluţie spre anurie (din cauza hipovolemiei). Pot apărea tulburări ale echilibrului electrolitic şi ale volumului circulant (hiponatremie şi hipokaliemie).

Tratament
Primele măsuri care trebuie luate constau în eliminarea rapidă a medicamentului/medicamentelor ingerat/e prin lavaj gastric şi/sau administrare de cărbune activat, împreună cu refacerea echilibrului hidro-electrolitic într-o unitate medicală specializată, până la revenirea la normal.
Dacă apare hipotensiune arterială marcată, pacientul trebuie plasat în decubit dorsal, cu capul mai jos decât restul corpului. Dacă este necesar, se va administra o perfuzie cu soluţie salină izotonă sau se poate utiliza oricare altă metodă de expansiune volemică.
Perindoprilatul, forma activă a perindoprilului, poate fi îndepărtat prin dializă (vezi pct. 5.2).

5 PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, inhibitori ECA și diuretice, cod ATC: C09BA04.

Co-Prenessaneo este o combinaţie de sare de perindopril arginină, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei şi indapamidă, un diuretic clorosulfamoil. Proprietăţile sale farmacologice derivă din cele ale fiecărei componente în parte, în completarea celor derivate din acţiunea sinergică a ambelor substanţe active din combinaţie.

Mecanism de acţiune

Legat de Co-Prenessaneo
Co-Prenessaneo produce efecte antihipertensive aditive sinergice prin cele două componente.

Legat de perindopril
Perindoprilul este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitor al ECA), care convertește angiotensina I în angiotensină II cu proprietăţi vasoconstrictoare; în plus, enzima stimulează secreția de aldosteron de la nivelul cortexului suprarenal și stimulează degradarea bradikininei, o substanță vasodilatatoare, în heptapeptide inactive.
Aceasta are ca rezultat:
- o reducere a secreției de aldosteron,
- o creștere a activității reninei plasmatice, deoarece aldosteronul nu mai exercită feedback negativ,
- o reducere a rezistenţei periferice totale, cu acţiune preferenţială asupra patului vascular la nivel muscular și renal, fără retenţie concomitentă de sare şi apă sau tahicardie reflexă, în cazul tratamentului îndelungat.

Acțiunea antihipertensivă a perindoprilului apare și la pacienții cu concentrații scăzute sau normale de renină.

Perindoprilul acționează prin metabolitul său activ, perindoprilatul. Ceilalți metaboliți sunt inactivi.
Perindoprilul reduce activitatea inimii:
- printr-un efect vasodilatator asupra venelor, cauzat probabil de modificări ale metabolismului prostaglandinelor: reducere a presarcinii,
- prin reducerea rezistenţei periferice totale: reducere a postsarcinii.

Studiile efectuate cu pacienți cu insuficiență cardiacă au arătat:
- o reducere a presiunii de umplere a ventriculului stâng și drept,
- o reducere a rezistenței vasculare periferice totale,
- o creștere a debitului cardiac și o îmbunătățire a indexului cardiac,
- o creștere a fluxului sanguin regional din mușchi. Rezultatele testelor de efort au arătat, de asemenea, ameliorări.

Legat de indapamidă
Indapamida este un derivat de sulfonamidă cu un inel indol, înrudit farmacologic cu diureticele tiazidice. Indapamida inhibă reabsorbţia de sodiu din segmentul cortical de diluţie. Creşte excreţia urinară de sodiu şi cloruri şi, într-o măsură mai mică, excreţia de potasiu şi magneziu, în acest mod crescând debitul de urină şi având acţiune antihipertensivă.

Efecte farmacodinamice

Legate de Co-Prenessaneo
La pacienţii hipertensivi, indiferent de vârstă, medicamentul exercită un efect antihipertensiv dependent de doză asupra tensiunii arteriale sistolice şi diastolice, în ortostatism sau clinostatism. Efectul antihipertensiv durează 24 ore. Controlul reducerii tensiunii arteriale se obţine în mai puţin de o lună şi fără tahifilaxie; întreruperea tratamentului nu determină efect de rebound. În studiile clinice, administrarea concomitentă de perindopril şi indapamidă a produs efect antihipertensiv cu caracter sinergic, comparativ cu fiecare substanţă administrată în monoterapie.

PICXEL, un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat activ, a evaluat ecocardiografic efectul combinaţiei perindopril/indapamidă asupra hipertrofiei ventriculare stângi (HVS), comparativ cu enalapril administrat în monoterapie.
În PICXEL, pacienţii hipertensivi cu HVS [exprimată prin indicele masei ventriculare stângi (IMVS) > 120 g/m^2 la bărbaţi şi > 100 g/m^2 la femei] au fost distribuiţi randomizat fie în grupul de tratament cu perindopril 2 mg (echivalent cu perindopril arginină 2,5 mg)/indapamidă 0,625 mg, fie în grupul de tratament cu enalapril 10 mg, o dată pe zi, timp de un an. Doza a fost ajustată conform valorilor tensiunii arteriale, până la perindopril 8 mg (echivalent cu perindopril arginină 10 mg) şi indapamidă 2,5 mg sau enalapril 40 mg, o dată pe zi. Numai 34% dintre subiecţi au rămas în tratament cu perindopril terţ-butilamină 2 mg (echivalent cu perindopril arginină 2,5 mg)/indapamidă 0,625 mg (comparativ cu 20% cu enalapril 10 mg).
La sfârşitul tratamentului, IMVS a scăzut semnificativ mai mult la grupul tratat cu perindopril/indapamidă (-10,1 g/m²), comparativ cu grupul tratat cu enalapril (-1,1 g/m²), la toţi pacienţii randomizaţi. Diferenţa medie dintre grupuri în modificarea IMVS a fost de -8,3 [ÎI 95% (-11,5,-5,0), p < 0,0001]. Un efect mai bun asupra IMVS a fost atins la doze de perindopril/indapamidă 10 mg/2,5 mg.

Referitor la tensiunea arterială, diferenţa medie estimată între grupurile din populaţia distribuită randomizat a fost de -5,8 mmHg (ÎI 95% (-7,9, -3,7), p < 0,0001) pentru tensiunea arterială sistolică şi -2,3 mmHg [ÎI 95% (-3,6,-0,9), p = 0,0004] pentru tensiunea arterială diastolică, în favoarea grupului tratat cu perindopril/indapamidă.

Legate de perindopril

Perindoprilul este activ în toate gradele de hipertensiune arterială: uşoară până la moderată, sau severă. Reducerea tensiunii arteriale sistolice şi diastolice este observată atât în clinostatism, cât şi în ortostatism.
Activitatea antihipertensivă după administrarea unei doze unice este maximă în interval de 4 - 6 ore după administrare şi este menţinută timp de 24 ore.
Gradul de inhibare a ECA este de aproximativ 80% din valoarea maximă, chiar şi după 24 ore.
La pacienţii care răspund la tratament, controlul tensiunii arteriale este atins în decurs de o lună de tratament şi persistă fără apariţia tahifilaxiei.
Întreruperea tratamentului nu are un efect de rebound al hipertensiunii arteriale.
Perindoprilul are proprietăţi vasodilatatoare şi reface elasticitatea arterelor mari, corectează modificările histomorfometrice din arteriolele de rezistenţă şi reduce hipertrofia ventriculară stângă. Dacă este necesar, introducerea unui diuretic tiazidic duce la un efect aditiv sinergic.
Asocierea unui inhibitor al ECA cu un diuretic tiazidic scade riscul hipokaliemiei asociată utilizării în monoterapie a diureticului.

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) şi 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 şi a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.
ONTARGET este un studiu efectuat la pacienţii cu antecedente de afecţiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoţite de dovezi ale afectării de organ.
VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi nefropatie diabetică.
Aceste studii nu au evidenţiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale şi/sau cardiovasculare sau asupra mortalităţii, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută şi/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietăţile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alţi inhibitori ai ECA şi blocanţi ai receptorilor angiotensinei II.
Prin urmare, inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie administraţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienţi 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 pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi afecţiune renală cronică, afecţiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariţie a evenimentelor adverse. Decesul şi 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 şi evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială şi afectarea funcţiei 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.

Legate de indapamidă
Indapamida, administrată în monoterapie, prezintă un efect antihipertensiv care durează 24 ore. Efectul apare la doze la care proprietăţile diuretice sunt minime.
Acţiunea sa antihipertensivă este proporţională cu ameliorarea complianţei arteriale şi cu reducerea rezistenţei vasculare totale şi arteriolare periferice.
Indapamida reduce hipertrofia ventriculară stângă.
La depăşirea dozei de diuretic tiazidic sau a unui diuretic înrudit cu tiazidele, efectul antihipertensiv atinge un platou, în timp ce reacţiile adverse continuă să crească. Dacă tratamentul nu este eficace, dozele nu trebuie crescute.
În plus, s-a demonstrat că, pe termen scurt, mediu şi lung, la pacienţii hipertensivi, indapamida:
- nu prezintă efecte asupra metabolismului lipidic: trigliceride, LDL-colesterol şi HDL-colesterol;

- nu prezintă efecte asupra metabolismului hidrocarbonaţilor, nici la pacienţii cu diabet zaharat hipertensivi.

Copii şi adolescenţi
Nu există date disponibile cu privire la utilizarea Co-Prenessaneo la copii.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Legate de Co-Prenessaneo

Administrarea combinaţiei de perindopril şi indapamidă nu modifică proprietăţile farmacocinetice ale acestora, în comparaţie cu administrarea acestora separată, în monoterapie.

Legate de perindopril

Absorbţie şi biodisponibilitate
După administrarea orală, absorbţia perindoprilului este rapidă, iar concentraţia plasmatică maximă este atinsă în decurs de 1 oră. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al perindoprilului este de 1 oră.
Deoarece ingestia de alimente scade conversia la perindoprilat, prin urmare biodisponibilitatea, sarea de perindopril arginină trebuie administrată pe cale orală într-o singură doză zilnică, dimineața înainte de masă.

Distribuţie
Volumul de distribuţie este de aproximativ 0,2 l/kg pentru perindoprilatul liber. Legarea de proteinele plasmatice este de 20%, în principal de enzima de conversie a angiotensinei şi este dependentă de concentraţia plasmatică.

Metabolizare
Perindoprilul este un pro-medicament. Douăzeci şi şapte la sută din doza administrată se regăseşte în plasmă sub formă de metabolit activ, perindoprilat. Pe lângă perindoprilatul activ, perindoprilul mai are alţi 5 metaboliţi, toți inactivi. Concentraţia plasmatică maximă de perindoprilat este atinsă în decurs de 3 - 4 ore.

Eliminare
Perindoprilatul este eliminat prin urină, iar timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al fracţiunii libere este de aproximativ 17 ore, cu atingerea stării de echilibru în decurs de 4 zile.

Liniaritate/non-liniaritate
S-a demonstrat existenţa unei relaţii liniare între doza de perindopril şi expunerea plasmatică.

Grupe speciale de populaţie

Vârstnici
Eliminarea perindoprilatului este scăzută la vârstnici şi la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sau insuficienţă renală.

Insuficienţă renală
În insuficienţa renală este necesară ajustarea dozelor, în funcţie de gradul insuficienţei renale (clearance-ul creatininei).

În cazul procedurii de dializă
Clearance-ul perindoprilatului în timpul unei şedinţe de dializă este de 70 ml/minut.

Ciroză hepatică

Cinetica perindoprilului este modificată la pacienţii cu ciroză: clearance-ul hepatic al substanţei nemodificate este redus la jumătate. Totuşi, cantitatea de perindoprilat formată nu scade, de aceea, nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.2 şi 4.4).

Legate de indapamidă

Absorbție
Indapamida este rapid şi complet absorbită din tractul digestiv. Concentraţia plasmatică maximă este atinsă la om în aproximativ o oră după administrarea orală a medicamentului.

Distribuție
Legarea de proteinele plasmatice este de 79%.

Metabolizare și eliminare
Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare este cuprins între 14 şi 24 ore (în medie 18 ore). Administrarea unor doze repetate nu produce acumulare. Eliminarea se face, în principal prin urină (70 % din doză) şi materii fecale (22 %), sub forma unor metaboliţi inactivi.

Grupe speciale de populație

Insuficienţă renală
La pacienţii cu insuficienţă renală, farmacocinetica nu este modificată.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Co-Prenessaneo prezintă o toxicitate uşor crescută faţă de cea a componentelor individuale. Manifestările renale nu par a fi potenţate la şobolan. Totuşi, combinaţia produce toxicitate gastro-intestinală la câine şi efectele toxice asupra mamei par mai mari la femela de şobolan (comparativ cu perindopril administrat în monoterapie).
Cu toate acestea, aceste efecte adverse apar la doze corespunzătoare unor limite superioare de siguranţă foarte mari în comparaţie cu dozele terapeutice utilizate.
Studiile preclinice efectuate separat pentru perindopril şi indapamidă nu demonstrează existenţa unui potenţial genotoxic sau carcinogen. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere nu au arătat embriotoxicitate sau teratogenitate, iar fertilitatea nu a fost afectată.

6 PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Clorură de calciu hexahidrat
Celuloză microcristalină (E460)
Celuloză microcristalină silicificată
  Celuloză microcristalină (E460)
  Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Amidon pregelatinizat
Hidrogenocarbonat de sodiu
Dioxid de siliciu coloidal hidratat
Stearat de magneziu (E470b)

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauţii speciale de păstrare

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

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Blister (OPA-Al-PVC/Al): cutie cu 10, 30, 60, 90 and 100 comprimate.

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

16993/2026/01-02-03-04-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2022
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2026