

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva 5 mg/1,25 mg/5 mg comprimate filmate
Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva 5 mg/1,25 mg/10 mg comprimate filmate
Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva 10 mg/2,5 mg/5 mg comprimate filmate
Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva 10 mg/2,5 mg/10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține perindopril arginină 5 mg echivalent cu perindopril 3,395 mg, indapamidă 1,25 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).
Un comprimat filmat conține perindopril arginină 5 mg echivalent cu perindopril 3,395 mg, indapamidă 1,25 mg și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).
Un comprimat filmat conține perindopril arginină 10 mg echivalent cu perindopril 6,790 mg, indapamidă 2,5 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).
Un comprimat filmat conține perindopril arginină 10 mg echivalent cu perindopril 6,790 mg, indapamidă 2,5 mg și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva 5 mg/1,25 mg/5 mg: comprimate filmate de culoare albă, alungite, marcate cu „TEV” pe o față și cu „2” pe cealaltă față. Dimensiuni: aproximativ 12,3 mm x 6,5 mm.

Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva 5 mg/1,25 mg/10 mg: comprimate filmate de culoare bej deschis, rotunde, marcate cu „TEV” pe o față și cu „3” pe cealaltă față. Diametru: aproximativ 9,0 mm.

Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva 10 mg/2,5 mg/5 mg: comprimate filmate de culoare bej deschis, alungite, marcate cu „TEV” pe o față și cu „4” pe cealaltă față. Dimensiuni: aproximativ 12,3 mm x 6,5 mm.

Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva 10 mg/2,5 mg/10 mg: comprimate filmate de culoare albă, rotunde, marcate cu „TEV” pe o față și cu „5” pe cealaltă față. Diametru: aproximativ 9,0 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva este indicat ca terapie de substituție pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale, la pacienții la care afecțiunea este deja controlată cu

perindopril/indapamidă sub formă de combinație în doză fixă și cu amlodipină, administrate în aceeași doză.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Un comprimat filmat de Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva pe zi, în doză unică, de preferat cu administrare dimineața și înainte de masă.

Combinația în doză fixă nu este potrivită pentru terapia de inițiere.

Dacă este necesară o modificare a dozei, creșterea treptată a dozei trebuie efectuată pentru fiecare dintre componentele individuale.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală (vezi pct. 4.3 și 4.4)

În insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min), tratamentul este contraindicat. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-60 ml/min), este contraindicată administrarea Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva în dozele de 10 mg/2,5 mg/5 mg și 10 mg/2,5 mg/10 mg. La pacienții cu o valoare a clearance-ului creatininei mai mare sau egală cu 60 ml/min, nu este necesară modificarea dozei. Se recomandă începerea tratamentului cu doza adecvată a combinației.

Urmărirea medicală obișnuită va include monitorizarea frecventă a creatininei și potasiului.

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

Modificările concentrațiilor plasmatice ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul de insuficiență renală, de aceea se recomandă doza uzuală. Amlodipina nu este dializabilă (vezi pct. 5.2).

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

În insuficiența hepatică severă, este contraindicată administrarea Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva.

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva trebuie administrat cu prudență, deoarece nu au fost stabilite recomandări privind dozele de amlodipină la acești pacienți.

Vârstnici (vezi pct. 4.4)

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

Tratamentul trebuie inițiat după ce se iau în considerare răspunsul tensiunii arteriale și funcția renală.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea combinației în doză fixă cu perindopril/indapamidă/amlodipină la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active, la alte sulfonamide, la derivați de dihidropiridină, la orice alt inhibitor al ECA sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Antecedente de angioedem (edem Quincke) asociat cu terapia anterioară cu inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.4)
- Pacienți care efectuează ședințe de dializă
- Pacienți cu insuficiență cardiacă decompensată netratată

- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min)
- Insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei sub 60 ml/min) pentru dozele de Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva care conțin combinația cu doze de 10 mg/2,5 mg perindopril/indapamidă (adică Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva 10 mg/2,5 mg/5 mg și 10 mg/2,5 mg/10 mg)
- Angioedem ereditar/idiopatic
- Trimestrele doi și trei de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Encefalopatie hepatică
- Insuficiență hepatică severă
- Hipokaliemie
- Asocieră cu agenți non-antiaritmici care provoacă torsada vârfurilor (vezi pct. 4.5).
- Hipotensiune arterială severă
- Șoc, inclusiv șocul cardiogen
- Obstrucție a fluxului sanguin de la nivelul ventriculului stâng (de exemplu stenoză aortică de grad mare)
- Insuficiență cardiacă cu instabilitate hemodinamică după infarct miocardic acut
- Administrarea concomitentă a Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG <60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Utilizare concomitentă cu terapia cu sacubitril/valsartan. Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.4 și 4.5).
- Tratamente extracorporale care implică contactul sângelui cu suprafețele încărcate negativ (vezi pct. 4.5)
- Stenoză bilaterală semnificativă a arterelor renale sau stenoză a arterei renale a rinichiului unic funcțional (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toate atenționările referitoare la fiecare componentă, așa cum sunt enumerate mai jos, trebuie să se aplice și combinației în doză fixă cu Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva.

Atenționări speciale

Litiu

Administrarea concomitentă de litiu cu combinația de perindopril/indapamidă nu este de obicei recomandată (vezi pct. 4.5).

Dublă blocare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

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

Dacă terapia de dublă blocare este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu

Administrarea concomitentă de perindopril cu diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu nu este de obicei recomandată (vezi pct. 4.5).

Neutropenie/agranulocitoză/trombocitopenie/anemie

Au fost raportate neutropenie/agranulocitoză, trombocitopenie și anemie la pacienții cărora li s-a administrat inhibitori ECA. La pacienții cu funcție renală normală și fără alți factori de complicație, neutropenia apare rar. Perindoprilul trebuie utilizat cu prudență extremă la pacienții cu boală de

colagen vasculară, terapie imunosupresoare, tratament cu alopurinol sau procainamidă sau o combinație a acestor factori care complică afecțiunea, mai ales dacă există insuficiență renală preexistentă. Unii dintre acești pacienți au dezvoltat infecții grave care, în câteva cazuri, nu au răspuns la terapia intensivă cu antibiotice. Dacă perindoprilul este utilizat la astfel de pacienți, se recomandă monitorizarea periodică a numărului de globule albe din sânge și pacienților trebuie să li se specifice să raporteze orice semn de infecție (de exemplu, durere în gât, febră) (vezi pct. 4.8).

Hipertensiune arterială renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială și insuficiență renală atunci când pacientul cu stenoză bilaterală a arterelor renale sau stenoză a arterei renale a rinichiului unic funcțional utilizează tratament cu inhibitori ECA (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu diuretice poate fi un factor contribuitor. Pierderea funcției renale poate să apară doar cu modificări minore ale creatininei serice, chiar și la pacienții cu stenoză unilaterală a arterei renale.

Hipersensibilitate/angioedem

Angioedemul feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui a fost raportat rar la pacienții tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, inclusiv perindopril. Poate apărea în orice moment pe durata tratamentului. În astfel de cazuri, administrarea perindoprilului trebuie întreruptă prompt și trebuie instituită o monitorizare adecvată, pentru a asigura remiterea completă a simptomelor, înainte de a externa pacientul. În cazurile în care umflarea a fost limitată la nivelul feței și buzelor, afecțiunea s-a remis în general fără tratament, deși antihistaminicele au fost utile în ameliorarea simptomelor.

Angioedemul asociat cu edem laringian poate fi letal. În cazul în care există implicarea limbii, glotei sau laringelui, care poate provoca obstrucția căilor respiratorii, trebuie utilizată imediat o terapie adecvată, care poate include administrarea subcutanată a unei soluții de adrenalină 1:1000 (0,3 ml până la 0,5 ml) și/sau măsuri pentru a asigura permeabilitatea căilor respiratorii.

S-a raportat că pacienții aparținând rasei negre cărora li se administrează inhibitori ECA au o incidență mai mare a angioedemului, comparativ cu cei din alte rase.

Pacienții cu antecedente de angioedem fără legătură cu tratamentul cu inhibitori ECA pot prezenta un risc crescut de angioedem în timpul tratamentului cu un inhibitor ECA (vezi pct. 4.3).

Angioedemul intestinal a fost raportat rar la pacienții tratați cu inhibitori ECA. Acești pacienți au prezentat dureri abdominale (cu sau fără greață sau vărsături); în unele cazuri, nu a existat angioedem facial anterior, iar valorile C-1 esterazei au fost normale. Angioedemul a fost diagnosticat prin proceduri imagistice, inclusiv CT abdominal sau ecografie sau printr-o intervenție chirurgicală, iar simptomele s-au remis după oprirea administrării inhibitorului ECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial al pacienților tratați cu inhibitori ECA care prezintă dureri abdominale.

Asocierea de perindopril cu sacubitril/valsartan este contraindicată din cauza riscului crescut de angioedem (vezi pct. 4.3). Sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după administrarea ultimei doze de terapie cu perindopril. Dacă tratamentul cu sacubitril/valsartan este întrerupt, tratamentul cu perindopril nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5). Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori NEP (de exemplu, racecadotril), inhibitori mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și gliptine (de exemplu, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) poate duce la un risc crescut de angioedem (de exemplu, tumefiere a căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără insuficiență respiratorie) (vezi pct. 4.5). Se recomandă prudență la începerea tratamentului cu racecadotril, inhibitori mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și gliptine (de exemplu, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) la un pacient care ia deja un inhibitor ECA.

Reacții anafilactice în cursul desensibilizării

Au existat rapoarte izolate despre pacienți care au prezentat reacții anafilactice susținute, care pun viața în pericol, în timp ce li se administrau inhibitori ECA în cursul tratamentului de desensibilizare

cu venin de himenoptere (albine, viespi). Inhibitorii ECA trebuie utilizați cu prudență la pacienții alergici care urmează terapie de desensibilizare și se va evita administrarea lor la pacienții cărora li se administrează imunoterapie cu venin. Cu toate acestea, aceste reacții ar putea fi prevenite prin întreruperea temporară a utilizării inhibitorului ECA cu cel puțin 24 de ore înainte de tratament la pacienții care necesită atât inhibitori ECA, cât și desensibilizare.

Reacții anafilactice în cursul aferezei LDL

Rareori, pacienții cărora li s-au administrat inhibitori ECA în cursul aferezei cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL) cu sulfat de dextran au prezentat reacții anafilactice care pot pune viața în pericol. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ECA înainte de fiecare afereză.

Pacienți hemodializați

Au fost raportate reacții anafilactice la pacienții care efectuează dializă cu membrane cu flux mare (de exemplu, AN 69®) și sunt tratați concomitent cu un inhibitor ECA. La acești pacienți trebuie luată în considerare utilizarea unui tip diferit de membrană pentru dializă sau a unei clase diferite de medicament antihipertensiv.

Hiperaldosteronism 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 ECA nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu inhibitori ECA este considerată esențială, pacientele care planifică să rămână gravide trebuie să treacă la tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizare în timpul sarcinii. Când este diagnosticată sarcina, tratamentul cu inhibitori ECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie începută o terapie alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Encefalopatie hepatică

Când funcția hepatică este afectată, diureticele tiazidice și diureticele similare cu tiazidele pot provoca, în special în cazul dezechilibrului electrolitic, encefalopatie hepatică, care poate evolua spre comă. Administrarea diureticului trebuie oprită imediat dacă se întâmplă acest lucru.

Fotosensibilitate

Au fost raportate cazuri de reacții de fotosensibilitate la administrarea tiazidelor și diureticelor tiazidice înrudite (vezi pct. 4.8). Dacă, în timpul tratamentului, apare o reacție de fotosensibilitate, se recomandă oprirea tratamentului. Dacă se consideră necesară readministrarea diureticului, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la UVA artificiale.

Precauții speciale pentru utilizare

Funcție renală

- În cazurile de insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min), tratamentul este contraindicat.
- La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei sub 60 ml/min), este contraindicat tratamentul cu Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva care conține combinația de doze de perindopril/indapamidă 10 mg/2,5 mg (adică Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva 10 mg/2,5 mg/5 mg și 10 mg/2,5 mg/10 mg)
- La anumiți pacienți hipertensivi fără afecțiuni renale aparente preexistente și pentru care testele de sânge care investighează funcția renală arată insuficiență renală funcțională, tratamentul trebuie oprit și posibil reluat fie la o doză mică, fie cu o singură componentă.
La acești pacienți, urmărirea medicală obișnuită va include monitorizarea frecventă a valorii potasiului și creatininei, după două săptămâni de tratament și ulterior la interval de două luni în

perioada de stabilitate terapeutică. Insuficiența renală a fost raportată în principal la pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau insuficiență renală subiacentă, inclusiv stenoza a arterei renale. De obicei, medicamentul nu este recomandat în cazul stenozei bilaterale a arterelor renale sau al stenozei arterei renale a rinichiului unic funcțional.

- Risc de hipotensiune arterială și/sau insuficiență renală (în cazuri de insuficiență cardiacă, depleție de apă și electroliți etc.): stimularea marcată a sistemului renină-angiotensină-aldosteron a fost observată în cazul utilizării de perindopril, în special în caz de depleție marcată de apă și electroliți (dietă strictă cu conținut limitat de sodiu sau tratament diuretic prelungit), la pacienții a căror tensiune arterială a fost inițial scăzută, în cazuri de stenoza de arteră renală, insuficiență cardiacă congestivă sau ciroză cu edem și ascită. Prin urmare, blocarea acestui sistem cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei poate provoca, în special la momentul primei administrări și în timpul primelor două săptămâni de tratament, o scădere bruscă a tensiunii arteriale și/sau o creștere a concentrațiilor plasmaticice ale creatininei, ceea ce indică insuficiență renală funcțională. Ocazional, acest lucru poate fi acut la debut, deși rar, iar durata până la debut variază. În astfel de cazuri, tratamentul trebuie început cu o doză mai mică și cu creștere progresivă. La pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală cerebrovasculară, o scădere excesivă a tensiunii arteriale poate duce la infarct miocardic sau la accident vascular cerebral.
- Diureticele tiazidice și diureticele înrudite cu tiazidele sunt pe deplin eficiente numai atunci când funcția renală este normală sau doar ușor afectată (valori ale creatininei mai mici de aproximativ 25 mg/l, adică 220 μmol/l pentru un adult). La vârstnici, valoarea creatininei plasmaticice trebuie ajustată în funcție de vârstă, greutate și sex. Hipovolemia, secundară pierderii de apă și sodiu cauzată de diuretic la începutul tratamentului, determină o reducere a filtrării glomerulare. Poate duce la o creștere a valorilor ureei și creatininei din sânge. Această insuficiență renală funcțională tranzitorie nu are consecințe adverse la pacienții cu funcție renală normală, dar poate agrava totuși o insuficiență renală preexistentă.
- Amlodipina poate fi utilizată în doze uzuale la pacienții cu insuficiență renală. Modificările concentrațiilor plasmaticice ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul de insuficiență renală.
- Efectul combinației Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva nu a fost testat în caz de disfuncție renală. În caz de insuficiență renală, dozele de Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva trebuie să respecte dozele componentelor individuale luate separat.

Hipotensiune arterială și depleție de apă și sodiu

- Există riscul de hipotensiune arterială bruscă în prezența unei depleții de sodiu preexistente (în special la persoanele cu stenoza a arterei renale). Prin urmare, trebuie efectuate teste sistematice pentru semnele clinice de depleție a apei și electroliților, care pot apărea într-un episod intercurrent de diaree sau vărsături. La acești pacienți, trebuie monitorizați periodic electroliții plasmatici. Hipotensiunea arterială marcată poate necesita administrarea unei perfuzii intravenoase de soluție salină izotonă. Hipotensiunea arterială tranzitorie nu este o contraindicație pentru continuarea tratamentului. După restabilirea unui volum sanguin adecvat și a tensiunii arteriale satisfăcătoare, tratamentul poate fi reluat fie cu o doză redusă, fie cu doar una dintre componente.
- Reducerea concentrațiilor plasmaticice de sodiu poate fi inițial asimptomatică și, prin urmare, testarea regulată este esențială. Testarea ar trebui să fie mai frecventă la pacienții vârstnici și la cei cu ciroză (vezi pct. 4.8 și 4.9). Orice tratament diuretic poate duce la hiponatremie, uneori cu consecințe foarte grave. Hiponatremia cu hipovolemie poate provoca deshidratare și hipotensiune arterială ortostatică. Pierderea concomitentă a ionilor de clorură poate duce la alcaloză metabolică compensatorie secundară: incidența și gradul acestui efect sunt mici.

Concentrații plasmaticice de potasiu

- Asocierea indapamidei cu perindopril și amlodipină nu previne apariția hipokaliemiei, în special la pacienții diabetici sau la pacienții cu insuficiență renală. Ca în cazul oricărui medicament antihipertensiv în asociere cu un diuretic, trebuie efectuată o monitorizare regulată a concentrațiilor plasmaticice de potasiu.
- Au fost observate creșteri ale potasemiei la unii pacienți tratați cu inhibitori ECA, inclusiv perindopril. Inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie, deoarece inhibă eliberarea de aldosteron. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Factorii de risc pentru dezvoltarea hiperkaliemiei includ pacienții cu insuficiență renală, agravare a disfuncției renale,

vârsta (> 70 de ani), diabet zaharat, evenimente intercurrente, în special deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică și utilizarea concomitentă de diuretice care economisesc potasiu, de exemplu, spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid), suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu; sau pacienți care iau alte medicamente asociate cu creșteri ale concentrației plasmatice de potasiu (de exemplu, heparină, co-trimoxazol cunoscut și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol) și, în special, antagoniști de aldosteron sau blocanți ai receptorilor de angiotensină. Utilizarea suplimentelor de potasiu, a diureticelor care economisesc potasiu sau a substituenților de sare care conțin potasiu, în special la pacienții cu insuficiență renală, poate duce la o creștere semnificativă a potasemiei. Hiperkaliemia poate provoca aritmii grave, uneori letale. Diureticele care economisesc potasiu și blocanții receptorilor de angiotensină trebuie utilizate cu prudență la pacienții cărora li se administrează inhibitori ECA, iar potasemia și funcția renală trebuie monitorizate. Dacă utilizarea concomitentă a agenților menționați mai sus este considerată adecvată, acestea trebuie utilizate cu precauție și cu monitorizarea frecventă a potasemiei (vezi pct. 4.5).

- Depleția de potasiu cu hipokaliemie este un risc major în cazul utilizării diureticelor tiazidice și al diureticelor înrudite cu tiazidele. Hipokaliemia poate provoca tulburări musculare. Au fost raportate cazuri de rhabdmioliză, în principal în contextul hipokaliemiei severe. Riscul de apariție a concentrațiilor plasmatice scăzute de potasiu (<3,4 mmol/l) trebuie prevenit la unele populații cu risc crescut, cum ar fi subiecții vârstnici și/sau subnutriți, indiferent dacă iau sau nu mai multe medicamente, pacienții cu ciroză cu edem și ascită, pacienții cu afecțiuni coronariere și pacienții cu insuficiență cardiacă.

În astfel de cazuri, hipokaliemia crește toxicitatea cardiacă a glicozidelor cardiace și riscul de tulburări de ritm cardiac.

Subiecții care prezintă un interval QT lung sunt, de asemenea, expuși riscului, indiferent dacă etiologia este congenitală sau iatrogenă. Hipokaliemia, ca și în cazul bradicardiei, acționează ca un factor care favorizează apariția unor tulburări severe de ritm cardiac, în special torsada vârfurilor, care poate fi letală.

În toate cazurile, este necesară testarea mai frecventă a potasemiei. Prima măsurare a potasemiei trebuie efectuată în prima săptămână după începerea tratamentului. Dacă sunt detectate valori reduse ale potasemiei, este necesară corecția. Hipokaliemia identificată în asociere cu concentrația plasmatică scăzută de magneziu poate fi refractară la tratament, cu excepția cazului în care concentrația plasmatică de magneziu este corectată.

Calcemie

Diureticele tiazidice și diureticele similare cu tiazide pot reduce excreția urinară de calciu și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a concentrațiilor plasmatice de calciu. Concentrațiile plasmatice de calciu semnificativ crescute pot fi legate de hiperparatiroidismul nedignosticat. În astfel de cazuri, tratamentul trebuie întrerupt înainte de a investiga funcția paratiroidă (vezi pct. 4.8).

Magneziemie

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

Hipertensiune renovasculară

Tratamentul hipertensiunii renovasculare este revascularizarea. Cu toate acestea, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei pot oferi beneficii la pacienții care prezintă hipertensiune renovasculară și care așteaptă o intervenție chirurgicală corectivă sau când o astfel de intervenție chirurgicală nu este posibilă.

Dacă Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva este prescris pacienților cu stenoză de arteră renală cunoscută sau suspectată, tratamentul trebuie început în spital, cu o doză mică și trebuie monitorizate funcția renală și concentrațiile plasmatice de potasiu, deoarece unii pacienți au dezvoltat o insuficiență renală funcțională care s-a remis la oprirea tratamentului.

Tuse

A fost raportată tuse uscată la utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei. Se caracterizează prin persistență și prin remitere la întreruperea tratamentului. În cazul acestui simptom,

trebuie luată în considerare o etiologie iatrogenă. Dacă se preferă totuși prescrierea unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, se poate lua în considerare continuarea tratamentului.

Ateroscleroză

Riscul de hipotensiune arterială există la toți pacienții, dar trebuie acordată o atenție deosebită la pacienții cu boală cardiacă ischemică sau insuficiență circulatorie cerebrală, iar tratamentul trebuie început cu o doză mică.

Criză hipertensivă

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

Insuficiență cardiacă/insuficiență cardiacă severă

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu prudență.

Într-un studiu pe termen lung, controlat cu placebo, la pacienții cu insuficiență cardiacă severă (clasa NYHA III și IV), incidența raportată a edemului pulmonar a fost mai mare în grupul tratat cu amlodipină, decât în grupul cu administrare de placebo. Blocanții canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie utilizați cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece pot crește riscul de evenimente cardiovasculare viitoare și de mortalitate. La pacienții cu insuficiență cardiacă severă (gradul IV) tratamentul trebuie început sub supraveghere medicală, cu o doză inițială redusă. Tratamentul cu beta-blocante la pacienții hipertensivi cu insuficiență coronariană nu trebuie întrerupt: inhibitorul ECA trebuie adăugat la beta-blocant.

Stenoza de valvă aortică sau mitrală/cardiomiopatie hipertrofică

Inhibitorii ECA trebuie utilizați cu prudență la pacienții cu obstrucție la nivelul tractului de ejeție din ventriculul stâng.

Pacienți diabetici

La pacienții cu diabet zaharat insulino-dependent (tendință spontană de creștere a concentrațiilor plasmatice de potasiu), tratamentul trebuie început sub supraveghere medicală, cu o doză inițială redusă. Valorile glicemiei trebuie monitorizate îndeaproape la pacienții diabetici tratați anterior cu medicamente antidiabetice orale sau insulină, și anume în timpul primei luni de tratament cu un inhibitor ECA. Monitorizarea glicemiei este importantă la pacienții diabetici, în special atunci când concentrațiile plasmatice de potasiu sunt scăzute.

Diferențele etnice

Similar altor inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, perindoprilul este aparent mai puțin eficient în scăderea tensiunii arteriale la populația aparținând rasei negre, decât la celelalte rase, posibil din cauza prevalenței mai mari a statusurilor de hiporeninemie la populația hipertensivă aparținând rasei negre.

Chirurgie/anestezie

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei pot provoca hipotensiune arterială în cazuri de administrare a anesteziei, mai ales când anestezicul administrat este un agent cu potențial hipotensiv. Prin urmare, se recomandă ca tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei cu durată lungă de acțiune, cum este perindopril, să fie întrerupt, acolo unde este posibil, cu o zi înainte de intervenția chirurgicală.

Insuficiență hepatică

Rareori, inhibitorii ECA au fost asociați cu un sindrom care debutează cu icter colestatic și progresează spre necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul acestui sindrom nu este înțeles. Pacienții cărora li se administrează inhibitori ECA care dezvoltă icter sau creșteri marcate ale valorilor enzimelor hepatice trebuie să întrerupă tratamentul cu inhibitori ECA și să beneficieze de urmărire medicală adecvată (vezi pct. 4.8).

Timpul de înjumătățire al amlodipinei este prelungit, iar valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică; nu s-au stabilit recomandări de doze. Prin urmare, terapia cu amlodipină trebuie inițiată cu doze situate la capătul inferior al intervalului de doze și trebuie utilizată cu prudență, atât în

tratamentul inițial, cât și la creșterea dozei. Pot fi necesare creșterea lentă a dozei și monitorizarea atentă la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Efectul combinației de perindopril/indapamidă/amlodipină nu a fost testat în disfuncția hepatică. Ținând cont de efectul fiecărei componente individuale a acestei combinații, Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă și se vor lua măsuri de precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Acid uric

Tendința de apariție a crizelor de gută poate fi crescută la pacienții cu hiperuricemie.

Vârstnici

Funcția renală și concentrațiile plasmatice de potasiu trebuie testate înainte de începerea tratamentului. Doza inițială este ulterior ajustată în funcție de răspunsul tensiunii arteriale, în special în cazurile de depleție a apei și electroliților, pentru a evita apariția bruscă a hipotensiunii arteriale. La vârstnici, creșterea dozei de amlodipină trebuie efectuată cu precauție (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Excipienți

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

Revărsat coroidian, miopie acută și glaucom secundar cu unghi închis

Sulfonamidele sau medicamentele derivate de sulfonamide pot provoca o reacție idiosincronică, care are ca rezultat revărsat coroidian, cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ reducerea acuității vizuale cu debut acut sau dureri oculare și apar de obicei în decurs de câteva ore până la săptămâni de la inițierea administrării medicamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal constă în întreruperea administrării medicamentului, cât mai repede posibil. Se pot lua în considerare tratamente medicale sau chirurgicale prompte dacă presiunea intraoculară nu este controlată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi închis pot include antecedente de alergii la sulfonamidă sau la penicilină.

Sportivi

Sportivii trebuie să țină cont de faptul că acest medicament conține o substanță activă care poate provoca o reacție pozitivă la testele antidoping.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datele din studiile clinice au arătat că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) prin utilizarea în asociere a inhibitorilor ECA, blocantelor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului este asociată cu o frecvență mai mare a evenimentelor adverse, cum ar fi hipotensiune arterială, hiperkaliemie și scădere a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), în comparație cu utilizarea unui singur agent cu acțiune asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Medicamente care cresc riscul de angioedem:

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată, deoarece aceasta crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4). Sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după administrarea ultimei doze de terapie cu perindopril. Terapia cu perindopril nu trebuie începută mai devreme de 36 de ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.4).

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

Medicamente care induc hiperkaliemie:

Deși potasiul seric rămâne de obicei în limite normale, hiperkaliemia poate apărea la unii pacienți tratați cu Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva. Unele medicamente sau clase terapeutice

pot crește posibilitatea de apariție a hiperkaliemiei: aliskiren, săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamteren sau amilorid), inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, AINS, heparine, medicamente imunosupresoare precum cicloliporină sau tacrolimus, trimetoprim și cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece se știe că trimetoprimul acționează ca un diuretic care economisește potasiu, precum amilorid. Utilizarea concomitentă a acestor medicamente crește riscul de hiperkaliemie. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea concomitentă a Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva cu medicamentele menționate mai sus. Dacă este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizarea frecventă a potasemiei.

Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3):

Aliskiren: la pacienții cu diabet zaharat sau cu insuficiență renală, riscul de hiperkaliemie, agravare a disfuncției renale și morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară sunt crescute.

Tratamente extracorporale: tratamentele extracorporale care implică contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ, cum ar fi dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane cu flux mare (de exemplu, membrane de poliacrilonitril) și afereza lipoproteinelor cu densitate joasă cu sulfat de dextran, din cauza riscului crescut de reacții anafilactice severe (vezi pct. 4.3). Dacă este necesar un astfel de tratament, trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană pentru dializă sau a unei clase diferite de medicament antihipertensiv.

Utilizarea concomitentă nu este recomandată:

Componentă	Interacțiune cunoscută cu următorul medicament	Interacțiuni cu alte medicamente
perindopril/ indapamidă	Litiu	Au fost raportate creșteri reversibile ale concentrațiilor serice de litiu și ale toxicității acestuia în timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ECA. Utilizarea perindoprilului în asocieră cu indapamidă cu litiu nu este recomandată, dar dacă asocierea se dovedește necesară, trebuie efectuată o monitorizare atentă a concentrațiilor serice de litiu (vezi pct. 4.4).
perindopril	Aliskiren	La pacienți care nu sunt diabetici sau cu insuficiență renală, riscul de hiperkaliemie, agravare a disfuncției renale și morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară sunt crescute.. Vezi pct. 4.4.
	Terapie concomitentă cu inhibitor ECA și blocant al receptorilor de angiotensină	S-a raportat în literatură că, la pacienții cu boală aterosclerotică stabilă, insuficiență cardiacă sau diabet zaharat cu afectare a organelor țintă, terapia concomitentă cu inhibitor ECA și blocant al receptorilor de angiotensină este asociată cu o frecvență mai mare a hipotensiunii arteriale, sincopei, hiperkaliemiei și agravare a disfuncției renale (inclusiv insuficiență renală acută), în comparație cu utilizarea unui singur medicament care acționează asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Dubla blocare (de exemplu, prin asocierea unui inhibitor ECA cu un antagonist al receptorului de angiotensină II) trebuie limitată la cazuri definite individual, cu monitorizarea atentă a funcției renale, potasemiei și tensiunii arteriale. Vezi pct. 4.4.
	Estramustină	Risc de reacții adverse crescute, cum ar fi edem angioneurotic (angioedem).
	Medicamente care economisesc potasiul (de exemplu triamteren, amilorid), potasiu (săruri)	Hiperkaliemie (potențial letală), în special în asocieră cu insuficiență renală (efecte hiperkaliemice aditive). Combinația de perindopril cu medicamentele menționate mai sus nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă este indicată totuși utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizarea frecventă a potasemiei. Pentru utilizarea spironolactonei în caz de insuficiență cardiacă, vezi „Utilizarea concomitentă care necesită precauție specială”.

amlodipină	Dantrolen (perfuzie)	La animale, fibrilația ventriculară letală și colapsul cardiovascular au fost observate în asociere cu hiperkaliemia, după administrarea de verapamil și dantrolen intravenos. Din cauza riscului de hiperkaliemie, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum ar fi amlodipina, la pacienții susceptibili la hipertermie malignă și în tratamentul hipertermiei maligne.
	Grepfrut sau suc de grepfrut	Biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, ducând la amplificarea efectelor de scădere a tensiunii arteriale.

Utilizare concomitentă care necesită precauții speciale:

Componentă	Interacțiune cunoscută cu următorul medicament	Interacțiuni cu alte medicamente
perindopril/ indapamidă	Baclofen	Efect antihipertensiv crescut. Se va monitoriza tensiunea arterială și se ajustează doza de antihipertensive, dacă este necesar.
	Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (inclusiv acid acetilsalicilic în doze mari)	Atunci când inhibitorii ECA sunt administrați concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (adică acid acetilsalicilic în scheme terapeutice cu doze antiinflamatoare, inhibitori COX-2 și AINS neselective), poate apărea atenuarea efectului antihipertensiv. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA și AINS poate duce la un risc crescut de agravare a disfuncției renale, inclusiv posibilă insuficiență renală acută și o creștere a potasemiei, în special la pacienții cu disfuncție renală preexistentă. Combinația trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie să fie hidratați corespunzător și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după inițierea terapiei concomitente și periodic după aceea.
perindopril	Medicamente antidiabetice (insulină, hipoglicemiante orale)	Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă de inhibitori ECA și medicamente antidiabetice (insuline, hipoglicemiante orale) poate determina un efect crescut de scădere a glicemiei, cu risc de hipoglicemie. Acest fenomen pare mai probabil să apară în primele săptămâni de tratament combinat și la pacienții cu insuficiență renală.
	Diuretice care nu economisesc potasiu	Pacienții care iau diuretice, în special cei cu depleție de volum și/sau sare, pot prezenta o scădere excesivă a tensiunii arteriale după inițierea terapiei cu un inhibitor ECA. Posibilitatea de apariție a efectelor hipotensive poate fi redusă prin întreruperea administrării diureticului, prin creșterea volumului sau a aportului de sare înainte de inițierea terapiei cu doze mici și progresive de perindopril. În caz de hipertensiune arterială, când terapia diuretică anterioară este posibil să fi cauzat depleția de sare/volum, fie diureticul trebuie întrerupt înainte de inițierea inhibitorului ECA, caz în care poate fi reintrodus ulterior un diuretic care nu economisește potasiu, fie inhibitorul ECA trebuie inițiat cu o doză mică și crescută progresiv. În insuficiența cardiacă congestivă tratată cu diuretice, inhibitorul ECA trebuie inițiat la o doză foarte mică, posibil după reducerea dozei de diuretic care nu economisește potasiu asociat. În toate cazurile, funcția renală (nivelul creatininei) trebuie monitorizată în primele câteva săptămâni de tratament cu inhibitori ai ECA.
	Diuretice care economisesc potasiu (eplerenonă, spironolactonă)	Utilizare de eplerenonă sau spironolactonă în doze între 12,5 mg și 50 mg pe zi și cu doze mici de inhibitori ECA: În tratamentul insuficienței cardiace clasa II-IV (NYHA) cu o fracție de ejeție <40% și tratată anterior cu inhibitori ECA și diuretice de ansă, risc de hiperkaliemie, potențial letal, mai ales în

		<p>cazul nerespectării recomandărilor de prescriere pentru această combinație.</p> <p>Înainte de a iniția terapia asociată, se va verifica absența hiperkaliemiei și a insuficienței renale.</p> <p>Se recomandă o monitorizare atentă a kaliemiei și creatinemiei în prima lună de tratament, o dată pe săptămână la început și, ulterior, lunar.</p>
indapamidă	Medicamente care induc torsada vârfurilor	<p>Din cauza riscului de hipopotasemie, indapamida trebuie administrată cu prudență în asociere cu medicamente care induc torsada vârfurilor, cum ar fi, dar fără a se limita la:</p> <ul style="list-style-type: none"> - agenți antiaritmici clasa Ia (chinidină, hidrochinidină, disopiramidă); - agenți antiaritmici clasa III (amiodaronă, dofetilidă, ibutilidă, bretilium, sotalol); - unele antipsihotice: Fenotiazine (de exemplu, clorpromazină, ciamemazină, levomepromazină, tioridazină, trifluoperazină), benzamide (de exemplu, amisulpridă, sulpiridă, sultopridă, tiapridă), butirofenone (de exemplu, droperidol, haloperidol), alte antipsihotice (pimozidă); - alte substanțe precum bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină IV, halofantrină, mizolastină, moxifloxacină, pentamidină, sparfloxacină, vincamină IV, metadonă, astemizol, terfenadină. <p>Se vor lua măsuri de prevenire a valorilor reduse ale potasemiei și corectarea acestora, dacă este necesar: monitorizarea intervalului QT.</p>
	Amfotericina B (calea IV), glucocorticoizi și mineralocorticoizi (calea sistemică), tetracosactid, laxative stimulative	Risc crescut de valori reduse ale potasemiei (efect aditiv). Monitorizarea potasemiei și corectare, dacă este necesar; o atenție deosebită necesară în cazurile de tratament cu glicozide cardiace. Trebuie utilizate laxative nestimulative.
	Glicozide cardiace	Hipokaliemia și/sau hipomagnezemia predispun la apariția efectelor toxice ale digitalicelor. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatică ale potasiului, magneziului și ECG și, dacă este necesar, ajustarea tratamentului.
	Alopurinol	Tratamentul concomitent cu indapamidă poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.
amlodipină	Inductori CYP3A4	La administrarea concomitentă a inductorilor 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 administrarea concomitentă, în special cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, <i>hypericum perforatum</i>).
	Inhibitori CYP3A4	Utilizarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderati ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice azolice, macrolide precum eritromicină sau claritromicină, verapamil sau diltiazem) poate determina o creștere semnificativă a expunerii la amlodipină. Translația clinică a acestor variații farmacocinetice poate fi mai pronunțată la vârstnici. Prin urmare, poate fi necesară monitorizarea clinică și ajustarea dozei.
		Există un risc crescut de hipotensiune arterială la pacienții cărora li se administrează claritromicină concomitent cu amlodipină. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților atunci când amlodipina este administrată concomitent cu claritromicină.

Utilizarea concomitentă trebuie luată în considerare:

<i>Componentă</i>	<i>Interacțiune cunoscută cu următorul medicament</i>	<i>Interacțiuni cu alte medicamente</i>
-------------------	---	---

perindopril/ indapamidă/ amlodipină	Antidepresive similare imipraminei (triciclice), neuroleptice	Efect antihipertensiv crescut și risc crescut de hipotensiune ortostatică (efect aditiv).
	Alte medicamente antihipertensive	Utilizarea altor medicamente antihipertensive poate avea ca rezultat un efect suplimentar de scădere a tensiunii arteriale.
	Corticosteroizi, tetracosactide	Reducere a efectului antihipertensiv (retenție de sare și apă din cauza corticosteroizilor).
perindopril	Medicamente antihipertensive și vasodilatatoare	Utilizarea concomitentă cu nitroglicerina și alți nitrați sau cu alte vasodilatatoare poate reduce și mai mult tensiunea arterială.
	Alopurinol, medicamente citostatice sau imunosupresoare, corticosteroizi sistemici sau procainamidă	Administrarea concomitentă cu inhibitori ECA poate duce la un risc crescut de leucopenie.
	Medicamente anestezice	Inhibitorii ECA pot spori efectele hipotensive ale anumitor medicamente anestezice.
	Diuretice (tiazide sau diuretice de ansă)	Tratamentul anterior cu doze mari de diuretice poate duce la scăderea volumului și la un risc de hipotensiune arterială la inițierea tratamentului cu perindopril.
	Simpatomimetice	Simpatomimeticele pot reduce efectele antihipertensive ale inhibitorilor ECA.
	Aur	Reacții nitritoide (simptomele includ eritem facial, greață, vărsături și hipotensiune arterială) au fost raportate rar la pacienții tratați cu aur injectabil (aurotiomalat de sodiu) concomitent cu inhibitori ECA, inclusiv perindopril.
indapamidă	Metformin	Acidoză lactică indusă de metformin, cauzată de o posibilă insuficiență renală funcțională legată de diuretice și în special de diuretice de ansă. A nu se utiliza metformin atunci când concentrațiile plasmatice ale creatininei depășesc 15 mg/l (135 micromol/l) la bărbați și 12 mg/l (110 micromol/l) la femei.
	Substanțe de contrast iodate	În cazurile de deshidratare cauzată de diuretice, există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special atunci când se utilizează doze mari de substanțe de contrast iodate. Rehidratarea trebuie efectuată înainte de administrarea substanței iodate.
	Calciu (săruri)	Risc de creștere a calcemiei, din cauza eliminării reduse a calciului în urină.
	Ciclosporină	Risc de creștere a creatininemiei, fără modificarea concentrației plasmatice de ciclosporină, chiar și atunci când nu există depleție de sare și apă.
amlodipină	Atorvastatină, digoxină sau warfarină	În studiile clinice de interacțiune, amlodipina nu a afectat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei sau warfarinei.
	Tacrolimus	Există riscul creșterii concentrațiilor sanguine de tacrolimus, atunci când este administrat concomitent cu amlodipină. Pentru a evita toxicitatea tacrolimusului, administrarea de amlodipină la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrațiilor sanguine de tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus, atunci când este cazul.
	Inhibitori ai țintei rapamicinei la mamifere (mTOR)	Inhibitorii mTOR precum sirolimus, temsirolimus și everolimus sunt substraturi CYP3A. Amlodipina este un inhibitor slab al CYP3A. În cazul utilizării concomitente a inhibitorilor mTOR, amlodipina poate crește expunerea la inhibitorii mTOR.
	Ciclosporină	Nu s-au efectuat studii de interacțiune medicamentoasă cu ciclosporină și amlodipină la voluntari sănătoși sau la alte populații, cu excepția pacienților cu transplant renal, la care s-au observat creșteri variabile ale concentrației plasmatice minime (în medie 0% - 40%) ale ciclosporinei. Trebuie luată în considerare monitorizarea concentrațiilor plasmatice de ciclosporină la

	pacienții cu transplant renal tratați cu amlodipină și trebuie efectuate reduceri ale dozei de ciclosporină, dacă este necesar.
Simvastatină	Administrarea concomitentă de doze repetate de amlodipină 10 mg cu simvastatină 80 mg a dus la o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină, comparativ cu simvastatina în monoterapie. A se reduce doza de simvastatină la pacienții tratați cu amlodipină 20 mg pe zi.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Având în vedere efectele componentelor individuale din această combinație asupra sarcinii și alăptării, Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva nu este recomandat în primul trimestru de sarcină. Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva este contraindicat în al doilea și al treilea trimestru de sarcină.

Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva este contraindicat în timpul alăptării. Prin urmare, trebuie luată o decizie dacă se întrerupe alăptarea sau se întrerupe Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva, ținând cont de importanța acestei terapii pentru mamă.

Sarcina

Perindopril:

Utilizarea inhibitorilor ECA nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea inhibitorilor ECA este contraindicată în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o mică creștere a riscului nu poate fi exclusă. Cu excepția cazului în care continuarea terapiei cu inhibitori ECA este considerată esențială, pacientele care planifică să rămână gravide trebuie să treacă la tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizare în timpul sarcinii. Când sarcina este diagnosticată, tratamentul cu inhibitori ECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie începută o terapie alternativă.

Se știe că expunerea la terapia cu inhibitori ECA în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate la om (scădere a funcției renale, oligohidramnios, întârziere a osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

În cazul în care expunerea la inhibitorii ECA a avut loc începând cu al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Sugarii ale căror mame au luat inhibitori ai ECA trebuie supravegheați cu atenție pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Indapamidă:

Nu există date sau există o cantitate limitată de date (mai puțin de 300 de rezultate ale sarcinii) privind utilizarea indapamidei la femeile gravide. Expunerea prelungită la tiazidă în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină poate reduce volumul plasmatic matern, precum și fluxul sanguin uteroplacental, ceea ce poate provoca o ischemie fetoplacentală și o întârziere a creșterii. Mai mult, au fost raportate cazuri rare de hipoglicemie și trombocitopenie la nou-născuți în urma expunerii pe termen scurt. Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Amlodipină:

Siguranța amlodipinei în timpul sarcinii la om nu a fost stabilită.

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

Alăptarea

Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva nu este recomandat în timpul alăptării.

Perindopril:

Deoarece nu sunt disponibile informații cu privire la utilizarea perindoprilului în timpul alăptării, perindoprilul nu este recomandat și sunt de preferat tratamente alternative, cu profiluri de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special în timpul alăptării unui nou-născut sau prematur.

Indapamidă:

Nu există informații suficiente cu privire la excreția indapamidei/metaboliților în laptele uman. Pot apărea hipersensibilitate la medicamentele derivate din sulfonamide și hipokaliemie. Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari.

Indapamida este strâns legată de diureticele tiazidice care au fost asociate, în timpul alăptării, cu scăderea sau chiar suprimarea lactației.

Amlodipină:

Amlodipina se excretă în laptele uman. Procentul transferat sugarului din doza utilizată de mamă a fost estimat cu un interval intercuartil de 3-7%, cu maximum 15%. Efectul amlodipinei asupra sugarilor este necunoscut.

Fertilitatea

Date comune pentru perindopril și indapamidă:

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

Amlodipină:

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice sunt insuficiente cu privire la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității. Într-un studiu la șobolan, s-au constatat reacții adverse asupra fertilității masculine (vezi pct. 5.3).

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

Nu au fost efectuate studii privind efectele combinației fixe de perindopril/indapamidă/amlodipină asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Perindoprilul și indapamida nu au nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, dar la unii pacienți pot apărea reacții individuale legate de scăderea tensiunii arteriale. Amlodipina poate avea o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă pacienții prezintă amețeli, cefalee, oboseală, oboseală marcată sau greață, capacitatea de reacție poate fi afectată.

Ca urmare, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată. Se recomandă prudență mai ales la începutul tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse la perindopril, indapamidă și amlodipină administrate separat sunt: hipokaliemie, amețeli, cefalee, parestezie, somnolență, disgeuzie, tulburări de vedere, diplopie, tinitus, vertij, palpitații, eritem facial tranzitoriu, hipotensiune arterială (și efecte legate de hipotensiune arterială), tuse, dispnee, tulburări gastro-intestinale (durere abdominală, constipație, diaree, dispepsie, greață, vărsături, modificare a tranzitului intestinal), prurit, erupții cutanate, erupții cutanate maculo-papulare, spasme musculare, umflare a gleznelor, astenie, edem și oboseală.

Lista tabelată a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost observate la perindopril, indapamidă sau amlodipină în timpul tratamentului și au fost clasificate la următoarea frecvență:

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).

Clasificarea MedDRA - Aparate, Sisteme și Organe	Reacții adverse	Frecvență		
		Perindopril	Indapamidă	Amlodipină
Infecții și infestări	Rinite	Foarte rare	-	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Eozinofilie	Mai puțin frecvente*	-	-
	Agranulocitoză (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Foarte rare	-
	Anemie aplastică	-	Foarte rare	-
	Pancitopenie	Foarte rare	-	-
	Leucopenie (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Foarte rare	Foarte rare
	Neutropenie (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-	-
	Anemie hemolitică	Foarte rare	Foarte rare	-
Trombocitopenie (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Foarte rare	Foarte rare	
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	-	Mai puțin frecvente	Foarte rare
Tulburări endocrine	Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)	Rare	-	-
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 (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente*	Mai puțin frecvente	-
	Hiperglicemie	-	-	Foarte rare
	Hipercalcemie	-	Foarte rare	-
	Hipokaliemie (vezi pct. 4.4)	-	Frecvente	-
	Hipocloremie	-	Rare	-
Hipomagnezemie	-	Rare	-	
Tulburări psihice	Insomnie	-	-	Mai puțin frecvente
	Dispoziție modificată (inclusiv anxietate)	Mai puțin frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Depresie	Mai puțin frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Tulburare a somnului	Mai puțin frecvente	-	-
	Stare de confuzie	Foarte rare	-	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală	Frecvente	-	Frecvente
	Cefalee	Frecvente	Rare	Frecvente
	Parestezie	Frecvente	Rare	Mai puțin frecvente
	Somnolență	Mai puțin frecvente*	-	Frecvente
	Hipoestezie	-	-	Mai puțin frecvente
	Disgeuzie	Frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Tremor	-	-	Mai puțin frecvente
	Sincopă	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente
	Hipertonie	-	-	Foarte rare

	Neuropatie periferică	-	-	Foarte rare
	Tulburare extrapiramidală (sindrom extrapiramidal)	-	-	Necunoscut
	Accident vascular cerebral, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-	-
	Posibilitatea de apariție a encefalopatiei hepatice în caz de insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută	-
Tulburări oculare	Afectare vizuală	Frecvente	Cu frecvență necunoscută	Frecvente
	Glaucom acut cu unghi închis	-	Cu frecvență necunoscută	-
	Revărsat coroidian	-	Cu frecvență necunoscută	-
	Diplopie	-	-	Frecvente
	Miopie	-	Cu frecvență necunoscută	-
	Vedere încețoșată	-	Cu frecvență necunoscută	-
Tulburări acustice și vestibulare	Tinitus	Frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Vertij	Frecvente	Rare	-
Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente*	-	Frecvente
	Tahicardie	Mai puțin frecvente*	-	-
	Angină pectorală (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-	-
	Aritmie (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)	Foarte rare	Foarte rare	Mai puțin frecvente
	Infarct miocardic, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-	Foarte rare
	Torsada vârfurilor (potențial letală) (vezi pct. 4.4 și 4.5)	-	Cu frecvență necunoscută	-
Tulburări vasculare	Eritem facial tranzitoriu	Rare	-	Frecvente
	Hipotensiune arterială (și efecte legate de hipotensiune arterială) (vezi pct. 4.4)	Frecvente	Foarte rare	Mai puțin frecvente
	Vasculită	Mai puțin frecvente*	-	Foarte rare
	Fenomen Raynaud	Cu frecvență necunoscută	-	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse (vezi pct. 4.4)	Frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Dispnee	Frecvente	-	Frecvente
	Bronhospasm	Mai puțin frecvente	-	-
	Pneumonie eozinofilică	Foarte rare	-	-
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală	Frecvente	-	Frecvente
	Constipație	Frecvente	Rare	Frecvente
	Diaree	Frecvente	-	Frecvente
	Dispepsie	Frecvente	-	Frecvente
	Greață	Frecvente	Rare	Frecvente

	Vărsături	Frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Xerostomie	Mai puțin frecvente	Rare	Mai puțin frecvente
	Modificare a tranzitului intestinal	-	-	Frecvente
	Hiperplazie gingivală	-	-	Foarte rare
	Pancreatită	Foarte rare	Foarte rare	Foarte rare
	Gastrită	-	-	Foarte rare
Tulburări hepato-biliare	Hepatită (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Necunoscut	Foarte rare
	Icter	-	-	Foarte rare
	Disfuncție hepatică	-	Foarte rare	-
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Eruptions cutanate	Frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Erupție maculo-papulară	-	Frecvente	-
	Urticarie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Mai puțin frecvente
	Angioedem (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Foarte rare
	Alopecie	-	-	Mai puțin frecvente
	purpură	-	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Modificări ale culorii pielii	-	-	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Exantem	-	-	Mai puțin frecvente
	Reacție de fotosensibilitate	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
	Agravare a psoriazisului	Rare	-	-
	Pemfigoid	Mai puțin frecvente*	-	-
	Eritem polimorf	Foarte rare	-	Foarte rare
	Sindrom Stevens-Johnson	-	Foarte rare	Foarte rare
	Dermatită exfoliativă	-	-	Foarte rare
Necroliză epidermică toxică	-	Foarte rare	Necunoscut	
Edem Quincke	-	-	Foarte rare	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare	Frecvente	Cu frecvență necunoscută	Frecvente
	Umflare a gleznei	-	-	Frecvente
	Artralgie	Mai puțin frecvente*	-	Mai puțin frecvente
	Slăbiciune musculară	-	Cu frecvență necunoscută	-
	Mialgie	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente
	Rabdomioliză	-	Cu frecvență necunoscută	-
	Dureri de spate	-	-	Mai puțin frecvente
	Posibilă agravare a lupusului eritematos sistemic preexistent	-	Cu frecvență necunoscută	-
Tulburări renale și ale căilor urinare	Tulburare de micțiune	-	-	Mai puțin frecvente
	Nicturie	-	-	Mai puțin frecvente

	Polakiurie	-	-	Mai puțin frecvente
	Anurie/Oligurie	Rare	-	-
	Insuficiență renală acută	Rare	-	-
	Insuficiență renală	Mai puțin frecvente	Foarte rare	-
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Ginecomastie	-	-	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și starea locului de administrare	Astenie	Frecvente	-	Frecvente
	Oboseală	-	Rare	Frecvente
	Edem	-	-	Foarte frecvente
	Dureri toracice	Mai puțin frecvente*	-	Mai puțin frecvente
	Durere	-	-	Mai puțin frecvente
	Starea generală de rău	Mai puțin frecvente*	-	Mai puțin frecvente
	Edem periferic	Mai puțin frecvente*	-	-
	Pirexie	Mai puțin frecvente*	-	-
Investigații diagnostice	Creștere ponderală	-	-	Mai puțin frecvente
	Scădere ponderală	-	-	Mai puțin frecvente
	Uremie crescută	Mai puțin frecvente*	-	-
	Creatininemie crescută	Mai puțin frecvente*	-	-
	Bilirubinemie crescută	Rare	-	-
	Valori serice crescute ale enzimelor hepatice	Rare	Cu frecvență necunoscută	Foarte rare
	Hemoglobină scăzută și hematocrit scăzut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-	-
	QT prelungit pe electrocardiogramă (vezi pct. 4.4 și 4.5)	-	Cu frecvență necunoscută	-
	Glicemie crescută	-	Cu frecvență necunoscută	-
	Valori crescute ale acidului uric din sânge	-	Cu frecvență necunoscută	-
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Căderi	Mai puțin frecvente*	-	-

*Frecvența calculată din studiile clinice pentru evenimentele adverse detectate din raportările spontane

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În timpul studiilor de fază II și III care au comparat indapamidă 1,5 mg și 2,5 mg, evaluarea potasemiei a arătat un efect dependent de doză indus de indapamidă:

- Indapamidă 1,5 mg: potasemia <3,4 mmol/l a fost observată la 10% dintre pacienți și <3,2 mmol/l la 4% dintre pacienți după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a potasemiei a fost de 0,23 mmol/l.
- Indapamidă 2,5 mg: potasemia <3,4 mmol/l a fost observată la 25% dintre pacienți și <3,2 mmol/l la 10% dintre pacienți după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a potasemiei a fost de 0,41 mmol/l.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice 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 despre supradozajul cu combinația fixă de perindopril/indapamidă/amlodipină la oameni.

Pentru combinația perindopril/indapamidă:

Simptome

Cea mai probabilă reacție adversă în cazurile de supradozaj este hipotensiunea arterială, uneori asociată cu greață, vărsături, crampe, amețeli, somnolență, confuzie mentală, oligurie care poate evolua spre anurie (din cauza hipovolemiei). Pot apărea dezechilibre electrolitice și volemice (hiponatriemie, hipokaliemie).

Abordare terapeutică

Primele măsuri care trebuie luate constau în eliminarea rapidă a substanței/substanțelor ingerate prin lavaj gastric și/sau administrare de cărbune activat, apoi restabilirea echilibrului hidric și electrolitic într-un centru specializat, până la revenirea la normal.

Dacă apare hipotensiune arterială marcată, aceasta poate fi tratată prin plasarea pacientului în decubit dorsal, cu membrele inferioare ridicate. Dacă este necesar, poate fi administrată o perfuzie intravenoasă cu soluție salină izotonică sau poate fi utilizată orice altă metodă de expansiune volemică.

Perindoprilatul, forma activă a perindoprilului, poate fi dializat (vezi pct. 5.2).

Pentru amlodipină:

Experiența cu supradozajul intenționat la om este limitată.

Simptome

Datele disponibile sugerează că supradozajul marcat ar putea duce la vasodilatație periferică excesivă și, posibil, tahicardie reflexă. S-a raportat hipotensiune arterială sistemică marcată și probabil prelungită, până la șoc cu rezultat letal.

Edemul pulmonar non-cardiogen a fost raportat rar ca o consecință a supradozajului cu amlodipină și se poate manifesta cu un debut întârziat (24-48 de ore după ingestie) și necesită suport ventilator. Măsurile de resuscitare precoce (inclusiv supraîncărcarea volemică) pentru a menține perfuzia și debitul cardiac pot fi factori precipitanți.

Abordare terapeutică

Hipotensiunea arterială semnificativă clinic indusă de supradozajul cu amlodipină necesită un sprijin cardiovascular activ, inclusiv monitorizarea frecventă a funcției cardiace și respiratorii, plasarea pacientului în decubit dorsal, cu membrele inferioare ridicate și acordarea de atenție volumului de lichid circulant și debitului de urină.

Un vasoconstrictor poate fi de ajutor în restabilirea tonusului vascular și tensiunii arteriale, cu condiția să nu existe contraindicații pentru utilizarea acestuia. Gluconatul de calciu intravenos poate fi benefic în inversarea 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 de amlodipină 10 mg reduce viteza de absorbție a amlodipinei.

Deoarece amlodipina este legată în proporție mare de proteinele plasmatiche, dializa nu este probabil să fie benefică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai ECA, combinații. Inhibitori ai ECA, blocante ale canalelor de calciu și diuretice. Codul ATC: C09BX01

Combinația fixă de perindopril/indapamidă/amlodipină este o combinație de trei componente antihipertensive, cu mecanisme complementare pentru controlul tensiunii arteriale la pacientul cu hipertensiune arterială. Perindopril sub formă de sare de arginină este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, indapamida este un diuretic clorosulfamoil iar amlodipina este un inhibitor al fluxului de ioni de calciu din grupa dihidropiridinei.

Proprietățile farmacologice ale combinației fixe de perindopril/indapamidă/amlodipină sunt derivate din cele ale fiecăruia dintre componente luate separat. În plus, combinația de perindopril/indapamidă produce o sinergie aditivă a efectelor antihipertensive ale celor două componente.

Mecanism de acțiune

Perindopril:

Perindoprilul este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitor al ECA) care transformă angiotensina I în angiotensină II, o substanță vasoconstrictoare; în plus, enzima stimulează secreția de aldosteron de către cortexul 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 plasmatiche, deoarece aldosteronul nu mai exercită feedback negativ,
- o reducere a rezistenței periferice totale cu acțiune preferențială asupra patului vascular în mușchi și rinichi, fără retenție de sare și apă însoțitoare sau tahicardie reflexă, în cazul tratamentului cronic.

Acțiunea antihipertensivă a perindoprilului apare și la pacienții cu concentrații scăzute sau normale ale reninei.

Perindoprilul acționează prin metabolitul său activ, perindoprilat. Ceilalți metaboliți sunt inactivi.

Perindoprilul reduce activitatea inimii:

- printr-un efect vasodilatator asupra venelor, probabil cauzat de modificări ale metabolismului prostaglandinelor: reducere a presarcinii,
- prin reducerea rezistenței periferice totale: reducere a postsarcinii.

Studiile efectuate la 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 indicelui cardiac,
- o creștere a fluxului sanguin regional în mușchi.

Rezultatele testelor de efort au arătat, de asemenea, îmbunătățiri.

Indapamidă:

Indapamida este un derivat de sulfonamidă cu inel indolic, înrudit farmacologic cu grupul tiazidic al diureticelor. Indapamida inhibă reabsorbția sodiului în segmentul cortical de diluție. Crește excreția

urinară de sodiu și cloruri și, într-o măsură mai mică, excreția de potasiu și magneziu, crescând astfel producerea de urină și având o acțiune antihipertensivă.

Amlodipină:

Amlodipina este un inhibitor al influxului de ioni de calciu din grupa dihidropiridinei (blocant lent al canalelor sau antagonist al ionilor de calciu) și inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu în mușchiul neted cardiac și vascular.

Efecte farmacodinamice

Perindopril/indapamidă:

La pacienții hipertensivi, indiferent de vârstă, combinația perindopril/indapamidă exercită un efect antihipertensiv dependent de doză asupra tensiunii arteriale diastolice și sistolice în decubit sau în ortostatism. În timpul studiilor clinice, administrarea concomitentă de perindopril și indapamidă a produs efecte antihipertensive de natură sinergică în raport cu fiecare dintre componente administrate în monoterapie.

Perindopril:

Perindoprilul este activ în toate gradele de hipertensiune arterială: ușoară până la moderată sau severă. Se observă o scădere a tensiunii arteriale sistolice și diastolice în decubit sau în ortostatism.

Activitatea antihipertensivă după o singură doză este maximă între 4 și 6 ore și se menține peste 24 de ore.

Există un grad ridicat de blocare reziduală a enzimei de conversie a angiotensinei la 24 de ore, aproximativ 80%.

La pacienții care răspund la tratament, tensiunea arterială normalizată este atinsă după o lună și se menține fără tahifilaxie.

Înteruperea tratamentului nu are efect de rebound asupra hipertensiunii arteriale.

Perindoprilul are proprietăți vasodilatatoare și restabilește elasticitatea trunchiurilor arteriale principale, corectează modificările histomorfometrice ale arterelor de rezistență și produce o reducere a hipertrofiei ventriculare stângi.

Dacă este necesar, adăugarea unui diuretic tiazidic duce la o sinergie aditivă.

Asocierea unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei cu un diuretic tiazidic scade riscul de hipokaliemie asociat cu utilizarea diureticului în monoterapie.

Indapamidă:

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

Acțiunea sa antihipertensivă este proporțională cu o îmbunătățire a complianței arteriale și o reducere a rezistenței vasculare periferice totale și arteriolare.

Indapamida reduce hipertrofia ventriculară stângă.

Când se depășește o doză de diuretic tiazidic și diuretice înrudite cu tiazidele, efectul antihipertensiv atinge un platou, în timp ce reacțiile adverse continuă să crească. Dacă tratamentul este inefficient, doza nu trebuie crescută.

Mai mult, s-a demonstrat că pe termen scurt, mediu și lung la pacienții hipertensivi, indapamida:

- nu are efect asupra metabolismului lipidelor: trigliceride, LDL-colesterol și HDL-colesterol,
- nu are nici un efect asupra metabolismului carbohidraților, chiar și la pacienții diabetici hipertensivi.

Amlodipină:

Mecanismul acțiunii antihipertensive a amlodipinei se datorează unui efect relaxant direct asupra mușchiului neted vascular. Mecanismul precis prin care amlodipina ameliorează angina pectorală nu a

fost pe deplin determinat, dar amlodipina reduce sarcina ischemică totală prin următoarele două acțiuni:

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

Mecanismul de acțiune al amlodipinei implică probabil și dilatarea arterelor coronare principale și a arteriolelor coronare, atât în regiunile normale, cât și în cele ischemice. Această dilatare crește livrarea de oxigen la nivel miocardic la pacienții cu spasm coronarian (angină Prinzmetal sau vasospastică).

La pacienții cu hipertensiune arterială, administrarea o dată pe zi asigură reduceri semnificative clinic ale tensiunii arteriale, atât în decubit dorsal, cât și în ortostatism, pe parcursul intervalului de 24 de ore. Datorită debutului lent al acțiunii, hipotensiunea acută nu este o caracteristică a administrării amlodipinei.

Amlodipina nu a fost asociată cu efecte metabolice adverse sau modificări ale lipidemiei și este potrivită pentru utilizare la pacienții cu astm bronșic, diabet și gută.

Eficacitate și siguranță clinică

Combinăția fixă de perindopril/indapamidă/amlodipină nu a fost studiată din punct de vedere al morbidității și mortalității.

Perindopril/indapamidă:

PICXEL, un studiu multicentric, randomizat, dublu orb, controlat activ, a evaluat ecocardiografic efectul combinației perindopril/indapamidă asupra HVS versus monoterapia cu enalapril.

În PICXEL, pacienții hipertensivi cu HVS (definit ca indice de masă ventricular stâng (LVMI) > 120 g/m² la bărbați și > 100 g/m² la femei) au fost randomizați fie la perindopril *tert*-butilamină 2 mg (echivalent cu 2,5 mg perindopril arginină)/indapamidă 0,625 mg, fie la enalapril 10 mg o dată pe zi, pentru un tratament de un an. Doza a fost adaptată în funcție de controlul tensiunii arteriale, până la perindopril *tert*-butilamină 8 mg (echivalent cu 10 mg perindopril arginină) și indapamidă 2,5 mg sau enalapril 40 mg, o dată pe zi. Doar 34% dintre subiecți au rămas în grupul de tratament cu perindopril *tert*-butilamină 2 mg (echivalent cu 2,5 mg perindopril arginină)/indapamidă 0,625 mg (față de 20% cu enalapril 10 mg).

La sfârșitul tratamentului, LVMI a scăzut semnificativ mai mult în grupul tratat cu perindopril/indapamidă (-10,1 g/m²), decât în grupul cu enalapril (-1,1 g/m²), în toată populația de pacienți randomizați. Diferența dintre grupuri în modificarea LVMI a fost de -8,3 (ÎI 95% (-11,5, -5,0), p <0,0001).

Un efect mai bun asupra LVMI a fost obținut cu doze mai mari de perindopril/indapamidă decât cele autorizate pentru perindopril/indapamidă 2,5 mg/0,625 mg și perindopril/indapamidă 5 mg/1,25 mg. În ceea ce privește tensiunea arterială, diferențele medii estimate între grupuri în populația randomizată au fost de -5,8 mmHg (ÎI 95% (-7,9, -3,7), p <0,0001) pentru tensiunea arterială sistolică și, respectiv, de -2,3 mmHg (ÎI 95% (-3,6), -0,9), p = 0,0004) pentru tensiunea arterială diastolică, în favoarea grupului de tratament cu perindopril/indapamidă.

Studiul ADVANCE a fost un studiu multicentric, internațional, randomizat, proiectat factorial 2x2, menit să determine beneficiile scăderii tensiunii arteriale cu combinația fixă perindopril/indapamidă versus placebo, pe lângă terapia standard actuală (comparație dublu-orb) și cu gliclazidă cu eliberare modificată (MR – modified release). Strategia de control a glicemiei (țintă de HbA1c de 6,5% sau mai mică) față de controlul standard al glicemiei (protocol PROBE [Prospective Randomized Open study with Blinded Evaluation]) privind evenimentele macrovasculare și microvasculare majore la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Obiectivul principal a fost un compus de evenimente majore macrovasculare (moarte cardiovasculară, infarct miocardic non-letal, accident vascular cerebral non-letal) și microvasculare (nefropatie nou apărută sau agravată și boli oculare).

În total, au fost implicați în studiu 11 140 de pacienți cu diabet de tip 2 (valori medii: vârsta 66 ani, IMC 28 kg/m², durata diabetului 8 ani, HbA1c 7,5% și TAS/DBP 145/81 mmHg). Dintre aceștia, 83%

erau hipertensivi, 32% și 10% prezentau antecedente de boală macro sau microvasculară și 27% prezentau microalbuminurie. Terapiile concomitente au inclus medicamente antihipertensive (75%), medicamente hipolipemiante (35%, în principal statine 28%), aspirină sau alte antiagregante plachetare (47%).

După o perioadă de includere de 6 săptămâni în faza deschisă a studiului cu combinația de perindopril/indapamidă și tratamentul obișnuit pentru scăderea glicemiei, pacienții au fost repartizați aleatoriu la administrare de placebo (n = 5571) sau combinație perindopril/indapamidă (n = 5569). După o durată medie de urmărire de 4,3 ani, tratamentul cu perindopril/indapamidă a dus la o reducere semnificativă a riscului relativ cu privire la obiectivul primar, de 9% (ÎI 95% [0,828; 0,996], p = 0,041).

Acest beneficiu a fost determinat de o reducere semnificativă a riscului relativ de 14% pentru mortalitatea totală (ÎI 95% [0,75; 0,98], p = 0,025), de 18% pentru decesele cardiovasculare (ÎI 95% [0,68; 0,98], p = 0,027) și de 21% pentru totalul evenimentelor renale (ÎI 95% [0,74; 0,86], p <0,001) în grupul de tratament cu perindopril/indapamidă, comparativ cu grupul cu administrare de placebo. În subgrupul de interes al pacienților hipertensivi, a existat o reducere relativă a riscului de 9% pentru evenimentele macrovasculare și microvasculare majore combinate în grupul de tratament cu perindopril/indapamidă, comparativ cu grupul cu administrare de placebo (ÎI 95% [0,82; 1,00], p = 0,052).

A existat, de asemenea, o reducere semnificativă a riscului relativ de 16% pentru mortalitatea totală (ÎI 95% [0,73; 0,97], p = 0,019), de 20% pentru decesele cardiovasculare (ÎI 95% [0,66; 0,97], p = 0,023) și de 20% pentru totalul evenimentelor renale (ÎI 95% [0,73; 0,87], p <0,001) în grupul tratat cu perindopril/indapamidă, comparativ cu grupul cu administrare de placebo.

Beneficiile intervenției de scădere a TA au fost independente de cele observate cu strategia de control intensiv al glicemiei.

Amlodipină:

A fost efectuat un studiu randomizat, dublu-orb, de morbiditate-mortalitate, numit Studiul Antihipertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack (ALLHAT) pentru a compara terapiile medicamentoase mai noi: amlodipină 2,5-10 mg/zi (blocant al canalelor de calciu) sau lisinopril 10-40 mg/zi (inhibitor ECA) ca terapii de primă linie, față de terapia cu diureticul tiazidic, clortalidonă 12,5-25 mg/zi în hipertensiune arterială ușoară până la moderată.

Un total de 33357 de pacienți hipertensivi cu vârsta de 55 de ani sau mai peste au fost randomizați și urmăriți pentru o medie de 4,9 ani. Pacienții aveau cel puțin un factor de risc suplimentar pentru CHD, inclusiv: infarct miocardic sau accident vascular cerebral anterior (> 6 luni înainte de înscriere) sau documentarea altor BCV aterosclerotice (în total 51,5%), diabet de tip 2 (36,1%), HDL-C <35 mg/dl (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată prin electrocardiogramă sau ecocardiografie (20,9%), fumat curent (21,9%). Obiectivul principal a fost un compus de CHD letal sau infarct miocardic non-letal. Nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește obiectivul principal între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă: RR 0,98 (ÎI 95% (0,90-1,07) p = 0,65. Printre obiectivele secundare, incidența insuficienței cardiace (componenta unui obiectiv cardiovascular combinat compozit) a fost semnificativ mai mare în grupul de tratament cu amlodipină, în comparație cu grupul cu administrare de clortalidonă (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, (ÎI 95% [1,25-1,52]) p <0,001)). Cu toate acestea, nu a existat o diferență semnificativă în ceea ce privește mortalitatea de orice cauză între terapia pe bază de amlodipină și terapia pe bază de clortalidonă. RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p = 0,20).

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

Două studii randomizate mari, controlate (ONTARGET (Telmisartan în monoterapie și în asociere cu Ramipril Global Endpoint Trial în curs de desfășurare) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuat de Departamentul pentru veterani)) au examinat utilizarea combinației unui inhibitor ECA cu un blocant al receptorilor de angiotensină II.

ONTARGET a fost un studiu efectuat la pacienți cu antecedente de boală cardiovasculară sau cerebrovasculară sau diabet zaharat de tip 2 însoțit de dovezi de afectare a organelor țintă. VA NEPHRON-D a fost un studiu la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au arătat niciun efect benefic semnificativ asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare și asupra mortalității, în timp ce a fost observat un risc crescut de hiperkaliemie, afecțiuni renale acute și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Având în vedere proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante și pentru alți inhibitori ai ECA și blocați ai receptorilor angiotensinei II. Prin urmare, inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) a fost un studiu conceput pentru a testa beneficiul adăugării de aliskiren la o terapie standard cu un inhibitor ECA sau cu un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și cronic, boli renale, boli cardiovasculare sau ambele. Studiul a fost încheiat devreme din cauza unui risc crescut de rezultate adverse. Moartea cardiovasculară și accidentul vascular cerebral au fost ambele mai frecvente numeric în grupul cu administrare de aliskiren, decât în grupul cu administrare de placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și disfuncție renală) au fost raportate mai frecvent în grupul cu administrare de aliskiren, decât în grupul cu administrare de placebo.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date cu combinația fixă de perindopril/indapamidă/amlodipină la copii.

Agenția Europeană a Medicamentului a renunțat la obligația de a prezenta rezultatele studiilor cu Perindopril arginină/Indapamidă/Amlodipină Teva la toate subgrupurile populației pediatrice cu hipertensiune arterială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Combinație fixă de perindopril/indapamidă/amlodipină:

Administrarea concomitentă de perindopril/indapamidă și amlodipină nu modifică proprietățile lor farmacocinetice, în comparație cu administrarea separată.

Perindopril:

Absorbție și biodisponibilitate

După administrarea orală, absorbția perindoprilului este rapidă, iar concentrația plasmatică maximă este atinsă în decurs de 1 oră (perindopril este un promedicament și perindoprilat este metabolitul activ). Timpul de înjumătățire plasmatică al perindoprilului este egal cu 1 oră. Deoarece ingestia de alimente scade conversia la perindoprilat, prin urmare biodisponibilitatea, perindopril arginină trebuie administrat oral, într-o singură doză zilnică, dimineața, înainte de masă.

Distribuție

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

Metabolizare

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

Eliminare

Perindoprilatul este eliminat prin urină, iar timpul de înjumătățire terminal al fracției nelegate este de aproximativ 17 ore, rezultând atingerea stării de echilibru în 4 zile.

Liniaritate/neliniaritate

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

Populații speciale

- *Vârstnici*: eliminarea perindoprilatului este scăzută la vârstnici, precum și la pacienții cu insuficiență cardiacă sau renală.
- *Insuficiență renală*: ajustarea dozei în insuficiența renală este recomandată, în funcție de gradul de insuficiență (clearance-ul creatininei).
- *În caz de dializă*: clearance-ul perindoprilatului este egal cu 70 ml/min.
- *La pacienții cu ciroză*: farmacocinetica perindoprilului este modificată, clearance-ul hepatic al moleculei părinte 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).

Indapamidă:

Absorbție

Indapamida este absorbită rapid și complet din tractul digestiv.

Concentrația plasmatică maximă este atinsă la om la aproximativ o oră după administrarea orală a medicamentului.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este de 79%.

Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire prin eliminare este între 14 și 24 de ore (în medie 18 ore). Administrarea repetată nu determină acumularea medicamentului.

Eliminarea se face în principal pe cale urinară (70% din doză) și prin materii fecale (22%), sub formă de metaboliți inactivi.

Populații speciale

Farmacocinetica nu este modificată la pacienții cu insuficiență renală.

Amlodipină:

Absorbție și biodisponibilitate

După administrarea orală a dozelor terapeutice, amlodipina este bine absorbită, cu valori maxime în sânge între 6-12 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată a fi între 64 și 80%.

Biodisponibilitatea amlodipinei nu este afectată de aportul alimentar.

Distribuție

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

Metabolizare

Amlodipina este metabolizată extensiv la nivel hepatic la metaboliți inactivi, cu 10% din compusul de bază și 60% dintre metaboliți excretați în urină.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 de ore și este în concordanță cu administrarea o dată pe zi.

Populații speciale

- Utilizare la vârstnici: timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatică maxime de amlodipină este similar la vârstnici și la subiecții mai tineri. Clearance-ul amlodipinei tinde să fie scăzut,

rezultând creșteri ale ASC și ale timpului de înjumătățire prin eliminare la pacienții vârstnici. Creșterile ASC și ale timpului de înjumătățire prin eliminare la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă au fost cele așteptate pentru grupa de vârstă de pacienți studiată.

- Utilizare la pacienții cu insuficiență hepatică: sunt disponibile date clinice foarte limitate privind administrarea amlodipinei la pacienții cu insuficiență hepatică. Pacienții cu insuficiență hepatică au clearance-ul amlodipinei scăzut, rezultând un timp de înjumătățire mai mare 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 este rinichiul, cu afectare reversibilă.

Nu a fost observată nicio mutagenitate în studiile *in vitro* sau *in vivo*.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere (șobolani, șoareci, iepuri și maimuțe) nu au arătat nicio dovadă de embriotoxicitate sau teratogenitate. Cu toate acestea, s-a demonstrat că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, ca clasă, induc efecte adverse asupra dezvoltării fetale tardive, ducând la moartea fătului și efecte congenitale la rozătoare și iepuri: s-au observat leziuni renale și o creștere a mortalității peri- și postnatale. Fertilitatea nu a fost afectată nici la șobolani masculi, nici la femele.

Nu a fost observată carcinogenitate în studiile pe termen lung la șobolani și șoareci.

Indapamidă:

Cele mai mari doze administrate pe cale orală la diferite specii de animale (de 40 până la 8000 de ori doza terapeutică) au arătat o exacerbare a proprietăților diuretice ale indapamidei. Simptomele majore ale intoxicației în timpul studiilor de toxicitate acută cu indapamidă administrată intravenos sau intraperitoneal au fost legate de acțiunea farmacologică a indapamidei, adică bradipnee și vasodilatație periferică.

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

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere nu au arătat niciun efect embriotoxic sau teratogen la șobolan, șoareci și iepure.

Fertilitatea nu a fost afectată nici la șobolani masculi, nici femele.

Perindopril/indapamidă:

Combinatia perindopril/indapamidă are o toxicitate ușor crescută decât cea a componentelor sale. Manifestările renale nu par să fie potențate la șobolan. Cu toate acestea, combinația produce toxicitate gastro-intestinală la câine și efectele toxice asupra mamei par să fie crescute la șobolan (comparativ cu perindopril).

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

Studiile preclinice efectuate separat cu perindopril și indapamidă nu au evidențiat potențial genotoxic, carcinogen sau teratogen.

Amlodipină:

Studiile de reproducere la șobolani și șoareci au arătat data întârziată a nașterii, durata prelungită a travaliului și scădere a supraviețuirii puilor la doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată pentru om, bazată pe mg/kg.

Nu a existat niciun efect asupra fertilității șobolanilor tratați cu amlodipină (masculi timp de 64 de zile și femele cu 14 zile înainte de împerechere) la doze de până la 10 mg/kg/zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om de 10 mg pe m²). Într-un alt studiu la șobolani, în care șobolanii masculi au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 de zile, la o doză comparabilă cu doza recomandată la om, bazată pe mg/kg, s-a constatat o scădere a hormonului foliculostimulant plasmatic și a testosteronului, precum și scăderi ale densității spermatozoizilor și ale numărului de spermatozoizi mature și celule Sertoli.

Șobolanii și șoarecii tratați cu amlodipină pe cale orală timp de doi ani, la concentrații calculate pentru a oferi valori de doze zilnice de 0,5, 1,25 și 2,5 mg/kg/zi, nu au arătat nicio dovadă de carcinogenitate. Cea mai mare doză (pentru șoareci, similară cu și pentru șobolani de două ori* doza clinică maximă

recomandată de 10 mg pe mg/m²) a fost aproape de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au evidențiat efecte legate de medicament nici la nivelul genelor, nici la nivelul cromozomilor.

*Pe baza greutateii pacientului de 50 kg.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină

Carbonat de calciu

Amidon pregelatinizat

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

[5 mg/1,25 mg/5 mg și 10 mg/2,5 mg/10 mg]

Film:

Copolimer alcool polivinilic grefat cu macrogol

Talc

Dioxid de titan (E171)

Glicerol monocaprilocatrat (tip I)

Alcool polivinilic

[5 mg/1,25 mg/10 mg și 10 mg/2,5 mg/5 mg]

Film:

Copolimer alcool polivinilic grefat cu macrogol

Talc

Dioxid de titan (E171)

Glicerol monocaprilocatrat (tip I)

Alcool polivinilic Oxid galben de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA-Al-PE/Aluminiu, cu strat de desicant integrat, care conțin 10, 30, 90 și 100 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare

Fără cerințe speciale.

Orice produs medicamentos neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.
Swensweg 5, Haarlem 2031 GA,
Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15721/2024/01-02-03-04
15722/2024/01-02-03-04
15723/2024/01-02-03-04
15724/2024/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Decembrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2024