

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Norplexam 5 mg/1,25 mg/5 mg comprimate filmate

[Norplexam 5 mg/1,25 mg/10 mg comprimate filmate]

[Norplexam 10 mg/2,5 mg/5 mg comprimate filmate]

[Norplexam 10 mg/2,5 mg/10 mg comprimate filmate]

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține perindopril 3,395 mg echivalent cu perindopril arginină 5 mg, indapamidă 1,25 mg și besilat de amlodipină 6,935 mg echivalent cu amlodipină 5 mg.

[Un comprimat filmat conține perindopril 3,395 mg echivalent cu perindopril arginină 5 mg, indapamidă 1,25 mg și besilat de amlodipină 13,870 mg echivalent cu amlodipină 10 mg].



[Un comprimat filmat conține perindopril 6,790 mg echivalent cu perindopril arginină 10 mg, indapamidă 2,5 mg și besilat de amlodipină 6,935 mg echivalent cu amlodipină 5 mg].



[Un comprimat filmat conține perindopril 6,790 mg echivalent cu perindopril arginină 10 mg, indapamidă 2,5 mg și besilat de amlodipină 13,870 mg echivalent cu amlodipină 10 mg].



Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.



### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Norplexam 5/1,25/5 mg: comprimate filmate de culoare albă, ovale, cu lungime de 9,75 mm și lățime de 5,16 mm, gravate cu  pe o față și cu  pe cealaltă față.

Norplexam 5/1,25/10 mg: comprimate filmate de culoare albă, ovale, cu lungime de 10,7 mm și lățime de 5,66 mm, gravate cu  pe o față și cu  pe cealaltă față.

Norplexam 10/2,5/5 mg: comprimate filmate de culoare albă, ovale, cu lungime de 11,5 mm și lățime de 6,09 mm, gravate cu  pe o față și cu  pe cealaltă față.

Norplexam 10/2,5/10 mg: comprimate filmate de culoare albă, ovale, cu lungime de 12,2 mm și lățime de 6,46 mm, gravate cu  pe o față și cu  pe cealaltă față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Norplexam este indicat ca tratament de substituție în hipertensiunea arterială esențială, la pacienți a căror afecțiune este deja controlată cu combinația în doză fixă perindopril/indapamidă și amlodipină, administrate concomitent, în aceleași doze.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

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

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

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

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală (vezi pct. 4.3 și 4.4)*

Tratamentul este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min).

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

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

Asocierea perindoprilului cu aliskiren este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.3).

#### *Insuficiență hepatică (vezi pct 4.3, 4.4 și 5.2)*

Norplexam este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Norplexam trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară spre moderată, deoarece dozele recomandate de amlodipină la acești pacienți nu au fost stabilite.

#### *Vârstnici (vezi pct. 4.4)*

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

Pacienții vârstnici pot fi tratați cu Norplexam corespunzător funcției renale (vezi pct. 4.3).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Norplexam la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Administrare orală.

### **4.3 Contraindicații**

- 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 Norplexam care conțin combinația perindopril/indapamidă 10 mg/2,5 mg (adică Norplexam 10 mg/2,5 mg/5 mg și Norplexam 10 mg/2,5 mg/10 mg)
- Hipersensibilitate la substanțele active, la alte sulfonamide, la derivați dihidropiridinici, la orice alt inhibitor al ECA sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- Antecedente de angioedem (edem Quincke) asociat cu terapia anterioară cu inhibitor al ECA (vezi pct. 4.4)
- Angioedem ereditar/idiopatic
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Encefalopatie hepatică
- Insuficiență hepatică severă
- Hipokaliemie
- Hipotensiune arterială severă
- Șoc, inclusiv șoc cardiogen
- Obstrucție a tractului de ejecție al ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad mare)

- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic după infarct miocardic acut
- Administrarea concomitentă a Norplexam cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1)
- Administrarea concomitentă cu combinația în doză fixă sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.4 și 4.5) Tratamentul cu Norplexam nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore de la administrarea ultimei doze a combinației sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.4 și 4.5)
- Tratamente extracorporale care determină contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5)
- Stenoză semnificativă de arteră renală bilaterală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional (vezi pct. 4.4).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

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

##### **Atenționări speciale**

###### **Litiu**

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

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

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

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

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

###### **Medicamente care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu**

În general, nu se recomandă asocierea perindoprilului cu medicamente care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu (vezi pct. 4.5).

###### **Neutropenie/agranulocitoză/trombocitopenie/anemie**

La pacienții cărora li se administrează inhibitori ai ECA a fost raportată apariția neutropeniei/agranulocitozei, trombocitopeniei și anemiei. La pacienții cu funcție renală normală și fără alți factori favorizanți, neutropenia apare rar. Perindoprilul trebuie administrat cu precauție deosebită la pacienții cu boli vasculare de colagen, la cei care urmează tratament imunosupresiv, tratament cu alopurinol sau procainamidă sau la cei care au o asociere a acestor factori favorizanți, în special în cazul unei insuficiențe renale pre-existente. Unii dintre acești pacienți au prezentat infecții grave care, în câteva cazuri, nu au răspuns la tratamentul antibiotic intensiv. Dacă perindoprilul este administrat la acești pacienți, se recomandă monitorizarea periodică a numărului leucocitelor, iar pacienții trebuie instruiți să raporteze orice semn de infecție (cum sunt dureri în gât, febră) (vezi pct. 4.8).

###### **Hipertensiune renovasculară**

Există un risc crescut de hipotensiune arterială și insuficiență renală atunci când pacienții cu stenoză de arteră renală bilaterală sau cu stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional sunt tratați cu inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu diuretice poate reprezenta un factor contributor. Pierderea funcției renale poate apărea și doar cu modificări minime ale creatininei serice, chiar și la pacienții cu stenoză de arteră renală unilaterală.

### Hipersensibilitate/Angioedem

Angioedem la nivelul feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui a fost raportat rar la pacienții cărora li se administrează inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril. Acesta poate să apară în orice moment în timpul tratamentului. În astfel de cazuri, trebuie întreruptă imediat administrarea perindoprilului și trebuie instituită monitorizarea adecvată pentru a se asigura dispariția completă a simptomelor înaintea externării pacientului. În cazurile în care edemul a fost localizat doar la nivelul feței și buzelor, afecțiunea s-a remis, în general, fără tratament, cu toate că antihistaminicele au fost utile pentru ameliorarea simptomelor.

Angioedemul asociat cu edem laringian poate fi letal. Când există o implicare a limbii, glotei sau laringelui, care poate determina obstrucția căilor aeriene, trebuie instituită imediat terapia adecvată, ce poate include administrarea subcutanată de soluție de epinefrină 1:1000 (0,3 ml-0,5 ml) și/sau măsuri care să asigure permeabilitatea căilor respiratorii.

La pacienții din rasa neagră tratați cu inhibitori ai ECA s-a raportat o incidență mai mare a angioedemului, comparativ cu celelalte rase.

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

Angioedemul intestinal a fost raportat rar la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA. Acești pacienți au prezentat dureri abdominale (cu sau fără greață sau vărsături); în unele cazuri nu a existat anterior angioedem facial, iar concentrațiile plasmaticice ale esterazei C<sub>1</sub> erau în limita valorilor normale. Angioedemul a fost diagnosticat prin proceduri care au inclus tomografie abdominală, ecografie sau intervenție chirurgicală, iar simptomele au dispărut după întreruperea administrării inhibitorului ECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, care prezintă dureri abdominale.

Administrarea concomitentă a perindoprilului cu combinația în doză fixă sacubitril/valsartan este contraindicată din cauza riscului crescut de apariție a angioedemului (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu combinația în doză fixă sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze de perindopril. Dacă tratamentul cu sacubitril/valsartan este întrerupt, terapia cu perindopril nu trebuie inițiată mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze a combinației sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitorii NEP (de exemplu, racecadotril), cu inhibitorii mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și cu gliptine (de exemplu, linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină) poate duce la un risc crescut de apariție a angioedemului (de exemplu, inflamarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără insuficiență respiratorie) (vezi pct. 4.5). Inițierea racecadotril, a inhibitorilor mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și a gliptinelor (de exemplu, linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină) trebuie să se efectueze cu precauție la un pacient deja tratat cu inhibitor ECA.

### Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării

Au fost raportate cazuri izolate de reacții anafilactoide susținute, care pot pune viața în pericol, la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în timpul tratamentului de desensibilizare cu venin de himenoptere (albine, viespi). Inhibitorii ECA trebuie utilizați cu precauție la pacienții alergici care urmează tratament de desensibilizare și trebuie evitată utilizarea acestora la pacienții la care se administrează imunoterapia cu venin. Cu toate acestea, la pacienții care necesită atât tratament cu inhibitor al ECA cât și tratament de desensibilizare, aceste reacții pot fi evitate prin întreruperea temporară a administrării inhibitorului ECA, cu cel puțin 24 ore înainte de tratamentul de desensibilizare.

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

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

### Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă

La pacienții care efectuează ședințe de dializă în cadrul cărora se utilizează membrane cu flux mare (de exemplu AN 69®), tratați concomitent cu un inhibitor al ECA, au fost raportate reacții anafilactoide. La acești pacienți trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau a unei alte clase de medicamente antihipertensive.

#### Aldosteronism primar

În general, pacienții cu aldosteronism primar nu răspund la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Prin urmare, utilizarea acestui medicament nu este recomandată.

#### Sarcină

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

#### Encefalopatie hepatică

Atunci când funcția hepatică este afectată, diureticele tiazidice și diureticele înrudite cu tiazidele pot determina encefalopatie hepatică ce poate evolua spre comă hepatică, în special în caz de dezechilibru electrolitic. Dacă aceasta apare, administrarea diureticului trebuie întreruptă imediat.

#### Fotosensibilitate

Au fost raportate cazuri de apariție a reacțiilor de fotosensibilitate legate de tratamentul cu diuretice tiazidice sau cu diuretice înrudite cu tiazidele (vezi pct. 4.8). Dacă apar reacții de fotosensibilitate în timpul tratamentului, acesta trebuie oprit. Dacă este absolut necesară reluarea tratamentului cu diuretic, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la radiațiile UVA.

### **Precauții pentru utilizare**

#### Funcția renală

- În cazurile de insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), tratamentul este contraindicat.
- La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei < 60 ml/min), tratamentul este contraindicat la dozele de Norplexam care conțin combinația perindopril/indapamidă 10 mg/2,5 mg (adică Norplexam 10 mg/2,5 mg/5 mg și Norplexam 10 mg/2,5 mg/10 mg).
- La anumiți pacienți hipertensivi fără leziuni renale aparente pre-existente, tratamentul trebuie întrerupt și reluat, dacă este posibil, fie cu doze mai mici, fie cu o singură componentă.  
Urmărirea medicală de rutină la acești pacienți va include monitorizarea frecventă a concentrațiilor potasiului și creatininei, după două săptămâni de tratament și apoi la fiecare două luni, în timpul perioadei de stabilitate terapeutică. Insuficiența renală a fost raportată în special la pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau insuficiență renală subiacentă, inclusiv stenoză a arterei renale.  
De obicei, medicamentul nu este recomandat în caz de stenoză bilaterală a arterei renale sau de rinichi unic funcțional.
- Risc de hipotensiune arterială și/sau insuficiență renală (în caz de insuficiență cardiacă, depleție hidroelectrolitică, etc.): la pacienții a căror tensiune arterială a fost inițial scăzută, în caz de stenoză a arterei renale, insuficiență cardiacă congestivă sau ciroză cu edeme și ascită, a fost observată stimularea marcată a sistemului renină-angiotensină-aldosteron în urma tratamentului cu perindopril, în special în timpul depleției hidroelectrolitice marcate (dietă hiposodată strictă sau tratament diuretic prelungit).  
Prin urmare, blocarea acestui sistem cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei poate produce o scădere bruscă a tensiunii arteriale și/sau o creștere a concentrațiilor plasmatiche ale creatininei, în special după prima administrare sau în timpul primelor două săptămâni de tratament, arătând o insuficiență renală funcțională. Ocazional, apariția acesteia poate fi acută, deși în cazuri rare, iar timpul de apariție este variabil.

În astfel de cazuri, tratamentul trebuie inițiat cu doze mici, crescute progresiv. La pacienții cu afecțiune cardiacă ischemică sau cu afecțiune cerebrovasculară, scăderea excesivă a tensiunii arteriale poate determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

- Diureticele tiazidice și cele înrudite cu tiazidele sunt pe deplin eficace numai atunci când funcția renală este normală sau doar ușor alterată (creatininemia sub valoarea de 25 mg/ml, adică 220 μmol/l la adult). La vârstnici, valoarea creatininemiei trebuie ajustată în funcție de vârstă, greutate și sex. Hipovolemia, determinată de pierderea de apă și sodiu de la începutul tratamentului cu diuretice, determină o scădere a filtrării glomerulare. Poate apărea o creștere a concentrațiilor plasmatiche ale ureei și creatininei. Această insuficiență renală funcțională tranzitorie nu are consecințe la persoanele cu funcție renală normală, dar poate agrava o disfuncție renală pre-existentă.
- Amlodipina poate fi utilizată în doze normale la pacienții cu insuficiență renală. Modificările concentrațiilor plasmatiche ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul insuficienței renale.
- Efectul combinației în doză fixă Norplexam nu a fost studiat în caz de disfuncție renală. În insuficiența renală, dozele de Norplexam trebuie să fie similare cu cele ale componentelor individuale administrate separat.

#### Hipotensiune arterială și depleție hidro-electrolitică

- În caz de depleție de sodiu preexistentă (în special la persoanele cu stenoză de arteră renală) există risc de hipotensiune arterială apărută brusc. Ca urmare, trebuie monitorizate sistematic semnele clinice de depleție de apă și electroliți, care pot să apară în cazul unui episod intercurrent de diaree sau vărsături. La acești pacienți trebuie efectuată monitorizarea regulată a concentrațiilor plasmatiche ale electroliților.

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

Hipotensiunea arterială tranzitorie nu reprezintă o contraindicație pentru continuarea tratamentului. După restabilirea unui volum sanguin satisfăcător și a tensiunii arteriale, tratamentul poate fi reluat, fie cu o doză mai mică, fie doar cu una dintre substanțele active.

- Scăderea concentrației plasmatiche de sodiu poate fi inițial asimptomatică și, prin urmare, este necesară determinarea periodică. Testele trebuie efectuate mai frecvent la pacienții vârstnici sau la pacienții cu ciroză (vezi pct. 4.8 și 4.9). Orice tratament diuretic poate produce hiponatriemie, uneori cu consecințe foarte grave. Hiponatriemia însoțită de hipovolemie poate fi responsabilă de deshidratare și hipotensiune arterială ortostatică. Pierderea concomitentă a ionilor de clor poate conduce la alcaloză metabolică compensatorie secundară: incidența și gradul acestui efect sunt ușoare.

#### Kaliemie

- Combinația în doză fixă indapamidă cu perindopril și amlodipină nu previne apariția hipokaliemiei, în special la pacienții cu diabet zaharat sau la cei cu insuficiență renală. Similar oricăror medicamente antihipertensive care conțin un diuretic, trebuie efectuată monitorizarea periodică a kaliemiei.
- La unii pacienți cărora li se administrează inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril, a fost observată creșterea kaliemiei, inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Factorii de risc pentru apariția hiperkaliemiei includ pacienți cu insuficiență renală, degradare a funcției renale, vârstnici (>70 ani), diabet zaharat, evenimente intercurrente, în special deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică și pacienți care utilizează concomitent diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid), suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu, precum și acei pacienți cărora li se administrează alte medicamente asociate cu creșteri ale kaliemiei (de exemplu, heparină, cotrimoxazol, cunoscut și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol) și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocanților receptorilor de angiotensină. Utilizarea suplimentelor de potasiu, a diureticelor care economisesc potasiu sau a substituenților de sare care conțin potasiu, în special de către pacienții cu insuficiență renală, poate determina o creștere semnificativă a kaliemiei. Hiperkaliemia poate determina aritmii grave, uneori letale. Diureticele care economisesc potasiu și blocanțele receptorilor pentru angiotensină trebuie utilizate cu prudență la pacienții la care se administrează inhibitori ECA și este necesară monitorizarea potasemiei și a funcției renale. Dacă este necesară administrarea concomitentă a medicamentelor menționate mai sus, administrarea trebuie efectuată cu precauție și cu monitorizarea frecventă a kaliemiei (vezi pct. 4.5).

- Depleția de potasiu cu hipokaliemie reprezintă un risc major al utilizării diureticelor tiazidice și al celor înrudite cu tiazidele. Hipokaliemia poate provoca tulburări musculare. Au fost raportate cazuri de rhabdmioliză, în special în contextul hipokaliemiei severe. Riscul apariției valorilor scăzute ale concentrațiilor plasmatice ale potasiului ( $< 3,4$  mmol/l) trebuie prevenit la anumiți pacienți cu risc crescut, cum sunt vârstnicii și/sau pacienții malnutriți, indiferent dacă utilizează sau nu medicație multiplă, pacienții cu ciroză cu edeme și ascită, pacienții cu afecțiuni coronariene și pacienții cu insuficiență cardiacă.

În aceste cazuri, hipokaliemia crește toxicitatea cardiacă a glicozidelor cardiace și riscul tulburărilor de ritm.

De asemenea, pacienții cu interval QT prelungit reprezintă un grup cu risc, indiferent dacă etiologia este congenitală sau iatrogenă. Hipokaliemia, dar și bradicardia, acționează ca un factor favorizant pentru apariția tulburărilor de ritm severe, în special torsada vârfurilor, care poate fi letală.

În toate cazurile, este necesară determinarea mai frecventă a kaliemiei. Prima determinare a kaliemiei trebuie realizată în decursul primei săptămâni după începerea tratamentului.

Dacă se observă valori mici ale concentrațiilor plasmatice ale potasiului, este necesară corectarea acestora prin instituirea terapiei adecvate. Hipokaliemia identificată în asociere cu hipomagneziemie poate fi refractară la tratament, cu excepția cazului în care concentrația plasmatică de magneziu este corectată.

### Calcemie

Diureticele tiazidice și cele înrudite cu tiazidele pot reduce excreția urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei. Hipercalcemia evidentă poate fi legată de existența unui hiperparatiroidism nedagnosticat. În aceste cazuri, tratamentul trebuie întrerupt înaintea investigării funcției paratiroide.

### Magneziemie

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

### Hipertensiune renovasculară

Tratamentul pentru hipertensiunea renovasculară este revascularizarea. Cu toate acestea, tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei poate fi util la pacienții cu hipertensiune renovasculară care așteaptă intervenția chirurgicală corectivă sau atunci când intervenția chirurgicală nu este posibilă. Dacă Norplexam este prescris pacienților cu stenoză a arterei renale cunoscută sau suspectată, tratamentul trebuie inițiat în spital, cu o doză mică, iar funcția renală și kaliemia trebuie monitorizate, deoarece unii pacienți au manifestat insuficiență renală, reversibilă la întreruperea tratamentului.

### Tuse

Tusea seacă a fost raportată în cazul utilizării de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Tusea este caracterizată prin persistență și prin dispariție la întreruperea tratamentului. La apariția acestui simptom trebuie luată în considerare etiologia iatrogenă. Dacă este preferată, cu toate acestea, administrarea de inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, poate fi luată în considerare continuarea tratamentului.

### Ateroscleroză

Riscul de apariție a hipotensiunii arteriale există la toți pacienții, dar se recomandă precauție specială în cazul pacienților cu afecțiune cardiacă ischemică sau cu insuficiență circulatorie cerebrală, cu inițierea tratamentului cu o doză mică.

### Criza hipertensivă

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

### Insuficiență cardiacă/insuficiență cardiacă severă

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție.

Într-un studiu de lungă durată, controlat placebo, efectuat la pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasa III și IV NYHA), incidența raportată a edemului pulmonar a fost mai mare în grupul tratat cu amlodipină decât în grupul la care s-a administrat placebo. Blocantele canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece pot crește riscul de evenimente cardiovasculare ulterioare și de mortalitate.

La pacienții cu insuficiență cardiacă severă (clasa IV), tratamentul trebuie început sub supraveghere medicală, cu o doză inițială mică. Tratamentul cu beta-blocante nu trebuie întrerupt la pacienții hipertensivi cu insuficiență coronariană: inhibitorul ECA trebuie adăugat la beta-blocant.

#### Stenoza aortică sau mitrală/cardiomiopatie hipertrofică

Inhibitorii ECA trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu obstrucție a căii de ejeție a ventriculului stâng.

#### Pacienți cu diabet zaharat

La pacienții cu diabet zaharat insulino-dependent (tendință spontană de creștere a kaliemiei), tratamentul trebuie început sub supraveghere medicală și cu o doză inițială mică.

Glicemia trebuie monitorizată strict la pacienții cu diabet zaharat tratați anterior cu antidiabetice orale sau cu insulină, mai ales pe parcursul primei luni de tratament cu un inhibitor al ECA.

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

#### Diferențe etnice

Similar altor inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, perindoprilul este aparent mai puțin eficient în reducerea tensiunii arteriale la populația aparținând rasei negre comparativ cu celelalte rase, posibil din cauza unei prevalențe mai mari a hiporeninemiei la populația hipertensivă de rasă neagră.

#### Intervenție chirurgicală/anestezie

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei pot determina hipotensiune arterială în caz de anestezie, mai ales dacă anestezicul administrat este un medicament cu potențial de scădere a tensiunii arteriale.

Prin urmare, se recomandă ca tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei cu durată lungă de acțiune, cum este perindoprilul, să fie întrerupt, dacă este posibil, cu o zi înainte de intervenția chirurgicală.

#### Insuficiență hepatică

Rar, inhibitorii ECA au fost asociați cu un sindrom care debutează cu icter colestatic și progresează spre necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul de producere al acestui sindrom nu este înțeles pe deplin. Pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, care dezvoltă icter sau creșteri marcate ale valorilor serice ale enzimelor hepatice, trebuie să întrerupă administrarea inhibitorilor ECA și să fie supravegheați medical în mod corespunzător (vezi pct. 4.8).

La pacienții cu funcția hepatică alterată, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amlodipinei este prelungit iar valorile ASC sunt mai mari; dozele recomandate nu au fost stabilite. Prin urmare, tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat cu cele mai mici doze ale intervalului de doze și se recomandă precauție, atât la începutul tratamentului, cât și la creșterea dozelor. La pacienții cu insuficiență hepatică severă sunt necesare titrarea lentă a dozelor și monitorizarea atentă.

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

#### Acid uric

Pacienții cu hiperuricemie prezintă o tendință crescută de apariție a atacurilor de gută.

#### Vârstnici



Funcția renală și kaliemia trebuie evaluate înaintea începerii tratamentului. Doza inițială este ajustată ulterior în funcție de răspunsul tensiunii arteriale, în special în cazurile de depleție hidroelectrolitică, 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

Natriemie

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

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

Sulfonamidele sau derivații de sulfonamidă sunt medicamente ce pot provoca o reacție idiosincronică, manifestată prin efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ debutul acut al scăderii acuității vizuale sau durere oculară și apar de obicei în decurs de câteva ore până la câteva săptămâni de la inițierea medicamentului. Netratat, glaucomul acut cu unghi închis poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul primar este întreruperea administrării medicamentului cât mai rapid posibil. Tratamente medicale sau chirurgicale prompte pot fi luate în considerare în cazul în care presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi închis pot include un istoric de alergii la sulfonamide sau peniciline.

#### Sportivi

Sportivii trebuie atenționați că acest medicament conține o substanță activă care poate determina pozitivarea testelor antidoping.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

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

#### *Medicamente care cresc riscul de angioedem:*

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu combinația sacubitril/valsartan este contraindicată, deoarece poate crește riscul de apariție a angioedemului (vezi pct 4.3 și 4.4). Tratamentul cu combinația sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore de la administrarea ultimei doze de perindopril. Terapia cu perindopril nu trebuie inițiată mai devreme de 36 ore de la administrarea ultimei doze a combinației sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu racecadotril, cu inhibitorii mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și cu gliptine (de exemplu, linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină) poate duce la un risc crescut de apariție a angioedemului (vezi pct.4.4).

#### *Medicamente care pot determina hiperkaliemie:*

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

*Administrări concomitente contraindicate (vezi pct. 4.3):*

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

Tratamente extracorporale: tratamente extracorporale care determină contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ, cum sunt dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane cu flux mare (de exemplu, membrane de poliacrilonitril), precum și afereza cu dextran sulfat a lipoproteinelor cu densitate mică, din cauza riscului crescut de apariție a reacțiilor anafilactoide (vezi pct. 4.3). Dacă astfel de tratamente sunt necesare, trebuie luată în considerare utilizarea altor tipuri de membrane de dializă sau a altor clase de medicamente antihipertensive.

*Administrări concomitente nerecomandate:*

<i>Componentă</i>	<i>Interacțiuni cunoscute cu următoarele medicamente</i>	<i>Interacțiuni cu alte medicamente</i>
perindopril / indapamidă	Litiu	În timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai ECA s-au raportat creșteri reversibile ale concentrației plasmatică a litiului și ale toxicității acestuia. Nu se recomandă utilizarea combinației de perindopril cu indapamidă în asociere cu litiu, dar dacă această asociere se dovedește necesară, trebuie monitorizate cu atenție concentrațiile plasmatică ale litiului (vezi pct. 4.4).
perindopril	Aliskiren	La alți pacienți decât cei cu diabet zaharat sau insuficiență renală, risc de hiperkaliemie, agravare a funcției renale și creștere a mortalității și morbidității cardiovasculare (vezi pct. 4.4).
	Tratament concomitent cu inhibitor al ECA și blocant al receptorilor de angiotensină	În literatură s-a raportat că, în cazul pacienților cu boală aterosclerotică dovedită, insuficiență cardiacă sau diabet zaharat cu afectare de organ în stadiu terminal, tratamentul concomitent cu inhibitor al ECA și blocant al receptorilor de angiotensină este asociat cu o frecvență mai mare a hipotensiunii arteriale, sincopelor, hiperkaliemiei și agravării funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu utilizarea unui singur medicament pentru sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Blocarea dublă (de exemplu, prin asocierea unui inhibitor al ECA cu un antagonist al receptorilor de angiotensină II) trebuie limitată la cazurile individuale bine definite și cu monitorizarea atentă a funcției renale, kaliemiei și tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).
	Estramustină	Risc de creștere a reacțiilor adverse cum este angioedemul
	Diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, triamteren, amilorid), potasiu (săruri)	Hiperkaliemie (cu potențial letal), în special corelată cu insuficiență renală (efect aditiv de creștere a kaliemiei). Asocierea perindoprilului cu medicamentele menționate mai sus nu este recomandată (vezi pct 4.4). Cu toate acestea, dacă administrarea concomitentă este indicată, aceste medicamente trebuie utilizate cu precauție și cu monitorizarea frecventă a kaliemiei. Pentru utilizarea spironolactonei în insuficiența cardiacă, vezi „Administrări concomitente care necesită prudență deosebită”.
	Co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)	Pacienții care utilizează concomitent co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) pot avea un risc crescut de kiperkaliemie (vezi pct. 4.4).
amlodipină	Dantrolen (perfuzie)	La animale, s-au observat fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular asociate hiperkaliemiei, după administrarea de verapamil și dantrolen intravenos. Din cauza riscului de hiperkaliemie, se recomandă să se evite administrarea concomitentă a blocanților canalelor de calciu cum este

	amlodipina la pacienții susceptibili de hipertermie malignă sau în timpul tratamentului pentru hipertermie malignă.
Grepfrut sau suc de grepfrut	Biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, ceea ce determină o creștere a efectului de scădere a tensiunii arteriale.

*Administrări concomitente care necesită prudență deosebită:*

<b>Componentă</b>	<b>Interacțiuni cunoscute cu următoarele medicamente</b>	<b>Interacțiuni cu alte medicamente</b>
perindopril / indapamidă	Baclofen	Potențarea efectului de scădere a tensiunii arteriale. Monitorizarea tensiunii arteriale și, dacă este necesar, ajustarea dozei medicamentului antihipertensiv.
	Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (inclusiv acid acetilsalicilic în doză mare)	Când inhibitorii ECA sunt administrați concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (adică acid acetilsalicilic în dozele corespunzătoare schemelor terapeutice antiinflamatoare, inhibitori de COX <sub>2</sub> și AINS neselective), poate să apară o reducere a efectului antihipertensiv. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu AINS poate duce la o creștere a riscului de agravare a funcției renale, incluzând posibilitatea apariției insuficienței renale acute, și la o creștere a kaliemiei, mai ales la pacienții cu afectare pre-existentă a funcției renale. Tratamentul concomitent trebuie administrat cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie să fie hidratați corespunzător și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după inițierea tratamentului concomitent și, ulterior, periodic.
perindopril	Medicamente antidiabetice (insulină, antidiabetice orale)	Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a medicamentelor antidiabetice (insulină, antidiabetice orale) poate crește efectul de scădere a glicemiei, cu risc de apariție a hipoglicemiei. Acest fenomen este mai posibil să apară în timpul primelor săptămâni de tratament asociat și la pacienții cu insuficiență renală.
	Diuretice care nu economisesc potasiu	Pacienții care urmează tratament cu diuretice, în special cei cu depleție de volum și/sau sare, pot prezenta o scădere excesivă a tensiunii arteriale după inițierea tratamentului cu un inhibitor al ECA. Posibilitatea de apariție a efectele hipotensive poate fi redusă prin întreruperea diureticului, prin creșterea volemiei sau a aportului de sare anterior începerii tratamentului cu doze mici de perindopril, crescute progresiv. În caz de hipertensiune arterială, atunci când tratamentul anterior cu diuretic a produs depleție de volum/sare, fie diureticul trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu inhibitor al ECA, situație în care tratamentul cu un diuretic care nu economisește potasiu poate fi reluat ulterior, fie tratamentul cu inhibitor al ECA trebuie început cu doze mici, crescute progresiv. În caz de insuficiență cardiacă congestivă tratată cu diuretic, tratamentul cu inhibitor al ECA trebuie inițiat cu cea mai mică doză, eventual după scăderea dozei de diuretic care nu economisește potasiu administrat concomitent. În toate cazurile, funcția renală (creatininemia) trebuie monitorizată în timpul primelor săptămâni de tratament cu inhibitor al ECA.
	Diuretice care economisesc potasiu (eplerenonă, spironolactonă)	Cu eplerenonă și spironolactonă la doze cuprinse între 12,5 mg și 50 mg pe zi și doze mici de inhibitor al ECA: În tratamentul insuficienței cardiace clasele II-IV NYHA cu fracție de ejeție < 40%, tratată anterior cu inhibitori ai ECA și diuretice de ansă, risc de hiperkaliemie, potențial letal, mai ales în caz de nerespectare a recomandărilor de prescriere a acestei combinații. Înainte începerii tratamentului asociat, verificați absența hiperkaliemiei și a insuficienței renale. Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei și creatininemiei o dată pe săptămână în prima lună de tratament, și apoi lunar.

<i>Componentă</i>	<i>Interacțiuni cunoscute cu următoarele medicamente</i>	<i>Interacțiuni cu alte medicamente</i>
indapamidă	Medicamente care determină torsada vărfurilor	Din cauza riscului de hipokaliemie, indapamida trebuie administrată cu precauție atunci când este utilizată concomitent cu medicamente care determină torsada vărfurilor, cum sunt, dar fără a se limita la: <ul style="list-style-type: none"> <li>- medicamente antiaritmice din clasa Ia (de exemplu, chinidină, hidrochinidină, disopiramidă);</li> <li>- medicamente antiaritmice din clasa III (de exemplu, amiodaronă, dofetilidă, ibutilidă, bretiliu, sotalol);</li> <li>- unele antipsihotice: fenotiazine (de exemplu, clorpromazină, ciamemazină, levomepromazină, tioridazină, trifluoperazină), benzamide (de exemplu amisulpridă, sultapridă, tiapridă), butirofenone (de exemplu, droperidol, haloperidol), alte antipsihotice (de exemplu, pimozidă);</li> <li>- alte substanțe (de exemplu, bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină administrată i.v., halofantrină, mizolastină, moxifloxacină, pentamidină, sparfloxacină, vincamină administrată i.v., metadonă, astemizol, terfenadină).</li> </ul> Se recomandă prevenirea hipokaliemiei și corectarea acesteia, dacă este necesar, precum și monitorizarea intervalului QT.
	Amfotericină (administrare glucocorticoizi și mineralocorticoizi (administrare sistemică), tetracosactidă, laxative stimulante	B i.v.), și Risc crescut de hipokaliemie (efect aditiv). Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice a potasiului și corectarea acesteia, dacă este necesar; se recomandă prudență deosebită în cazul tratamentului cu glicozide cardiace. Trebuie utilizate laxative non-stimulante.
	Glicozide cardiace	Hipokaliemia și/sau hipomagneziemia favorizează efectele toxice ale digitalicelor. Se recomandă monitorizarea potasemiei, a magneziemiei, a ECG și, dacă este necesar, ajustarea tratamentului.
	Alopurinol	Administrarea concomitentă cu indapamidă poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.
amlodipină	Inductori ai CYP3A4	Administrarea concomitentă de inductori cunoscuți ai CYP3A4 poate determina variații ale concentrației plasmatice a amlodipinei. Prin urmare, tensiunea arterială trebuie monitorizată și trebuie luată în considerare ajustarea dozelor în timpul și după administrarea concomitentă, în special cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, hypericum perforatum).
	Inhibitori ai CYP3A4	Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice de tip azolic, antibiotice macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina o creștere semnificativă a expunerii la amlodipină. Expresia clinică a acestor variații farmacocinetice poate fi mai accentuată la vârstnici. Prin urmare, este necesară monitorizarea clinică și ajustarea dozelor. Există un risc crescut de hipotensiune arterială la pacienții care sunt tratați cu claritromicină în asocieră cu amlodipină. Se recomandă atenta monitorizare a pacienților atunci când amlodipina este asociată cu claritromicină.

*Administrări concomitente care trebuie luate în considerare:*

<i>Componentă</i>	<i>Interacțiuni cunoscute cu următoarele medicamente</i>	<i>Interacțiuni cu alte medicamente</i>
perindopril / indapamidă / amlodipină	Antidepresive cu structură asemănătoare imipraminei (tricyclice), neuroleptice	Creștere a efectului antihipertensiv și risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică (efect aditiv).
	Alte medicamente antihipertensive	Utilizarea altor medicamente antihipertensive poate crește suplimentar efectul de scădere a tensiunii arteriale.

<b>Componentă</b>	<b>Interacțiuni cunoscute cu următoarele medicamente</b>	<b>Interacțiuni cu alte medicamente</b>
perindopril	Corticosteroizi, tetracosactidă	Scădere a efectului antihipertensiv (retenție hidrosalină din cauza corticosteroizilor).
	Medicamente antihipertensive vasodilatatoare și	Administrarea concomitentă cu nitroglicerină, alți nitrați sau alte medicamente vasodilatatoare poate reduce suplimentar tensiunea arterială.
	Alopurinol, medicamente citostatice sau imunosupresoare, corticosteroizi cu administrare sistemică sau procainamidă	Administrarea concomitentă cu inhibitori ai ECA poate determina creșterea riscului de leucopenie.
	Medicamente anestezice	Inhibitorii ECA pot crește efectul de scădere a tensiunii arteriale al anumitor medicamente anestezice.
	Diuretice (tiazide sau diuretice de ansă)	Tratamentul anterior cu doze mari de diuretice poate determina o depleție volemică și un risc de hipotensiune arterială, atunci când este inițiat tratamentul cu perindopril.
	Simpatomimetice	Simpatomimeticele pot să reducă efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.
	Aur	Reacțiile de tip nitric (cu simptome care includ eritem tranzitor al feței și gâtului, greață, vărsături și hipotensiune arterială) au fost raportate rar la pacienții cărora li s-a administrat aur injectabil (aurotiomalat de sodiu) concomitent cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril.
indapamidă	Metformin	Acidoză lactică din cauza metforminului, determinată de o posibilă insuficiență renală funcțională legată de utilizarea diureticelor, în special a diureticelor de ansă. Nu se recomandă administrarea de metformin în cazul în care concentrația plasmatică a creatininei depășește 15 mg/l (135 micromol/l) la bărbați și 12 mg/l (110 micromol/l) la femei.
	Substanțe de contrast iodate	În caz de deshidratare determinată de diuretice, există un risc crescut de insuficiență renală acută, în special când se utilizează doze mari de substanțe de contrast iodate. Rehidratarea trebuie efectuată înainte de administrarea substanței de contrast iodate.
	Calciu (săruri)	Risc de creștere a calcemiei din cauza scăderii eliminării renale a calciului.
	Ciclosporină	Risc de creștere a concentrației plasmatice a creatininei, fără modificarea concentrației plasmatice a ciclosporinei, chiar în absența depleției hidrosaline
amlodipină	Atorvastatină, digoxină sau warfarină	În studiile clinice privind interacțiunile, amlodipina nu a modificat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei sau warfarinei.
	Tacrolimus	Există un risc de creștere a concentrației plasmatice a tacrolimus atunci când este administrat în asociere cu amlodipină. Pentru a evita toxicitatea tacrolimus, administrarea amlodipinei la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrației plasmatice a tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus, atunci când este necesar.
	Mecanismul de acțiune al inhibitorilor rapamicinei (mTOR)	Inhibitorii mTOR, cum sunt sirolimus, temsirolimus și everolimus, sunt substraturi ale CYP3A. Amlodipina este un inhibitor slab al CYP3A. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor mTOR și amlodipinei poate crește expunerea la inhibitorii mTOR.
	Ciclosporină	Nu s-au efectuat studii privind interacțiunea ciclosporinei cu amlodipina la voluntari sănătoși sau la alte categorii de pacienți, cu excepția pacienților cu transplant renal, la care au fost observate creșteri variabile ale concentrației ciclosporinei la finalul intervalului de dozare (în medie 0%-40%). Trebuie avută în vedere monitorizarea concentrației ciclosporinei la pacienții cu transplant renal tratați cu amlodipină, iar scăderea dozei de ciclosporină trebuie realizată la nevoie.
	Simvastatină	Administrarea concomitentă a unor doze repetate de 10 mg amlodipină cu 80 mg simvastatină a determinat o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină, comparativ cu administrarea simvastatinei în monoterapie.

<i>Componentă</i>	<i>Interacțiuni cunoscute cu următoarele medicamente</i>	<i>Interacțiuni cu alte medicamente</i>
		La pacienții tratați cu amlodipină se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg pe zi.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

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

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

##### Sarcină

##### *Perindopril:*

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

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenitate, ca urmare a expunerii la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină, nu sunt concludente; cu toate acestea, nu poate fi exclusă o creștere ușoară a acestui risc. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu inhibitori ai ECA este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute la tratamente antihipertensive alternative, cu un profil de siguranță dovedit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Când sarcina este confirmată, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este necesar, se inițiază terapia alternativă.

La om, este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu inhibitori ai ECA în timpul trimestrului al doilea și al treilea de sarcină induce fetotoxicitate (reducerea funcției renale, oligohidramnios, întârzierea osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la inhibitori ai ECA s-a produs începând cu trimestrul al doilea de sarcină, se recomandă verificarea ecografică a funcției renale și a craniului.

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

##### *Indapamidă:*

Datele provenite din utilizarea indapamidei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Expunerea prelungită la diuretice tiazidice în timpul trimestrului al treilea de sarcină poate reduce volumul plasmatic matern, precum și fluxul sanguin utero-placentar, ceea ce poate determina ischemie fetoplacentară și întârzierea creșterii. În plus, după expunerea în apropierea termenului s-au raportat cazuri rare de hipoglicemie și trombocitopenie la nou-născuți.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

##### *Amlodipină:*

Siguranța amlodipinei asupra 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).

##### Alăptare

Norplexam **nu** este recomandat în timpul alăptării.

#### *Perindopril:*

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

#### *Indapamidă:*

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

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

#### *Amlodipină:*

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

### Fertilitate

#### *Comune perindoprilului și indapamidei:*

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere nu au evidențiat niciun efect asupra fertilității la șobolani de ambele sexe (vezi pct. 5.3). Nu se anticipează niciun efect 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 cu privire la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolani s-au observat reacții adverse asupra fertilității la masculi (vezi pct. 5.3).

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele Norplexam asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Perindoprilul și indapamida nu au nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje dar, la unii pacienți, pot să apară reacții individuale legate de scăderea tensiunii arteriale.

Amlodipina poate avea influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă pacienții manifestă amețeli, cefalee, fatigabilitate sau greață, capacitatea lor de reacție poate fi afectată.

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

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent după administrarea separată a perindoprilului, indapamidei și amlodipinei sunt: hipokaliemie, amețeli, cefalee, parestezii, somnolență, disgeuzie, afectare a vederii, diplopie, tinitus, vertij, palpitații, eritem facial tranzitoriu, hipotensiune arterială (și efecte aflate în raport cu hipotensiunea arterială), tuse, dispnee, tulburări gastro-intestinale (dureri abdominale, constipație, diaree, dispepsie, greață, vărsături, modificări ale tranzitului intestinal), prurit, erupție cutanată tranzitorie, erupție maculopapulară, crampe musculare, umflare a gleznelor, astenie, edem, fatigabilitate.

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul tratamentului cu perindopril, indapamidă sau amlodipină și clasificate după frecvență, astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $\leq 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $\leq 1/1000$ ); foarte rare ( $\leq 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

MedDRA Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență		
		Perindopril	Indapamidă	Amlodipină
<b>Infecții și infestări</b>	Rinită	Foarte rare	-	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări endocrine</b>	Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)	Rare	-	-
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	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	
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Hipersensibilitate	-	Mai puțin frecvente	Foarte rare
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Hipokaliemie (vezi pct. 4.4)	-	Frecvente	-
	Hipoglicemie (vezi pct. 4.4 și 4.5)	Mai puțin frecvente*	-	-
	Hiperkaliemie, reversibilă la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente*	-	-
	Hiponatriemie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente*	Mai puțin frecvente	-
	Hipocloremie	-	Rare	-
	Hipomagneziemie	-	Rare	-
	Hiperglicemie	-	-	Foarte rare
	Hipercalcemie	-	Foarte rare	-
<b>Tulburări psihice</b>	Insomnie	-	-	Mai puțin frecvente
	Afectare a dispoziției (inclusiv anxietate)	Mai puțin frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Depresie	Mai puțin frecvente*	-	Mai puțin frecvente
	Tulburări ale somnului	Mai puțin frecvente	-	-
	Stare confuzională	Foarte rare	-	Rare
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Amețeli	Frecvente	-	Frecvente
	Cefalee	Frecvente	Rare	Frecvente
	Parestezii	Frecvente	Rare	Mai puțin frecvente
	Somnolență	Mai puțin frecvente*	-	Frecvente
	Hipoestezie	-	-	Mai puțin frecvente
	Disgeuzie	Frecvente	-	Mai puțin frecvente



	Tremor	-	-	Mai puțin frecvente
	Sincope	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente
	Hipertonie	-	-	Foarte rare
	Neuropatie periferică	-	-	Foarte rare
	Tulburare extrapiramidală (simptom extrapiramidal)	-	-	Cu frecvență necunoscută
	Accident vascular cerebral, posibil secundar hipotensiunii arteriale marcate la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-	-
	Posibilitatea apariției encefalopatiei hepatice în caz de insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută	-
<b>Tulburări oculare</b>	Afectare a vederii	Frecvente	Cu frecvență necunoscută	frecvente
	Glaucom acut cu unghi închis	-	Cu frecvență necunoscută	-
	Efuziune coroidiană	-	Cu frecvență necunoscută	-
	Diplopie	-	-	Frecvente
	Miopie	-	Cu frecvență necunoscută	-
	Vedere încețoșată	-	Cu frecvență necunoscută	-
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	Tinitus	Frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Vertij	Frecvente	Rare	-
<b>Tulburări cardiace</b>	Palpitații	Mai puțin frecvente *	-	Frecvente
	Tahicardie	Mai puțin frecvente *	-	-
	Angină pectorală (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-	-
	Aritmii (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	-
	Eritem facial tranzitoriu	Rare*	-	Frecvente
<b>Tulburări vasculare</b>	Hipotensiune arterială (și efecte aflate în raport cu hipotensiunea arterială) (vezi pct. 4.4)	Frecvente	Foarte rare	Mai puțin frecvente
	Vasculită	Mai puțin frecvente*	-	Foarte rare
	Fenomen Raynaud	Cu frecvență necunoscută	-	-
	Tuse (vezi pct. 4.4)	Frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Dispnee	Frecvente	-	Frecvente

<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Bronhospasm	Mai puțin frecvente	-	-
	Pneumonie eozinofilică	Foarte rare	-	-
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Dureri abdominale	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
	Modificări ale tranzitului intestinal	-	-	Frecvente
	Hiperplazie gingivală	-	-	Foarte rare
	Pancreatită	Foarte rare	Foarte rare	Foarte rare
	Gastrită	-	-	Foarte rare
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Hepatită (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută	Foarte rare
	Icter	-	-	Foarte rare
	Tulburări ale funcției hepatice	-	Foarte rare	-
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Prurit	Frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Erupecie cutanată tranzitorie	Frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Erupecii maculopapulare	-	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
	Decolorare cutanată	-	-	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Exantemă	-	-	Mai puțin frecvente
	Reacții de fotosensibilitate	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
	Agravare a psoriazisului	Rare	-	-
	Pemfigus	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	Cu frecvență necunoscută
	Edem Quincke	-	-	Foarte rare
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Spasme musculare	Frecvente	Cu frecvență necunoscută	Frecvente
	Umflare a gleznelor	-	-	Frecvente
	Artralгии	Mai puțin frecvente*	-	Mai puțin frecvente
	Slăbiciune musculară	-	Cu frecvență necunoscută	-

	Mialgii	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută	Mai puțin frecvente
	Rabdomioliză	-	Cu frecvență necunoscută	-
	Dureri lombare	-	-	Mai puțin frecvente
	Posibilitatea agravării lupusului eritematos sistemic pre-existent	-	Cu frecvență necunoscută	-
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	Tulburări 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	-
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	Disfuncții erectile	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Ginecomastie	-	-	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Astenie	Frecvente	-	Frecvente
	Fatigabilitate	-	Rare	Frecvente
	Edem	-	-	Foarte frecvente
	Dureri toracice	Mai puțin frecvente*	-	Mai puțin frecvente
	Durere	-	-	Mai puțin frecvente
	Stare generală de rău	Mai puțin frecvente*	-	Mai puțin frecvente
	Edem periferic	Mai puțin frecvente*	-	-
	Pirexie	Mai puțin frecvente*	-	-
<b>Investigații diagnostice</b>	Creștere a greutateii corporale	-	-	Mai puțin frecvente
	Scădere a greutateii corporale	-	-	Mai puțin frecvente
	Creștere a uremiei	Mai puțin frecvente*	-	-
	Creștere a creatininemiei	Mai puțin frecvente*	-	-
	Creștere a valorilor serice ale bilirubinei	Rare	-	Foarte rare
	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice	Rare	Cu frecvență necunoscută	-
	Scăderi ale valorilor hemoglobinei și hematocritului (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-	-
	Interval QT prelungit pe electrocardiogramă (vezi pct. 4.4 and 4.5)	-	Cu frecvență necunoscută	-
	Creștere a glicemiei	-	Cu frecvență necunoscută	-
	Creștere a valorilor serice ale acidului uric	-	Cu frecvență necunoscută	-

<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>	Căderi	Mai puțin frecvente*	-	-
--	--------	----------------------	---	---

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate:

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

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

- Indapamidă 2,5 mg: Concentrația plasmatică a potasiului <3,4 mmol/l a fost observată la 25% dintre pacienți și o concentrație plasmatică a potasiului <3,2 mmol/l a fost observată la 10% dintre pacienți, după 4 până la 6 săptămâni de tratament. După 12 săptămâni de tratament, scăderea medie a concentrației plasmatică a potasiului a fost de 0,41 mmol/l.

#### 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](mailto:adr@anm.ro).

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

Nu există informații în ceea ce privește supradozajul cu Norplexam la om.

#### *Pentru combinația perindopril/indapamidă*

##### Simptome

Cea mai frecventă reacție adversă în caz de supradozaj este hipotensiunea arterială, uneori asociată cu greață, vărsături, crampe, amețeli, somnolență, confuzie mentală, oligurie care poate progresa către anurie (determinată de hipovolemie). Pot să apară tulburări hidroelectrolitice (hiponatriemie, hipokaliemie).

##### Tratament

Primele măsuri terapeutice constau în eliminarea rapidă a medicamentului ingerat prin lavaj gastric și/sau administrare de cărbune activat, urmate de restabilirea echilibrului hidroelectrolitic într-o unitate medicală specializată, până la normalizare.

În cazul apariției hipotensiunii arteriale marcate, aceasta poate fi tratată prin așezarea pacientului în supinație, având capul sub nivelul corpului. Dacă este necesar, se va administra soluție salină izotonă în perfuzie intravenoasă sau se poate utiliza oricare altă metodă de expansiune volemică.

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

#### *Pentru amlodipină*

Experiența privind supradozajul intenționat la om este limitată.

##### Simptome

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

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

#### Tratament

Hipotensiunea arterială semnificativă clinic din cauza supradozajului cu amlodipină necesită monitorizare cardiovasculară, inclusiv monitorizarea frecvență a funcției respiratorii și cardiace, ridicarea membrelor inferioare ale pacientului și supravegherea volumului circulant și a excreției urinare.

Dacă nu există contraindicații, un vasoconstrictor poate fi util pentru refacerea tonusului vascular și a tensiunii arteriale. Perfuzia cu gluconat de calciu poate fi benefică pentru înlăturarea efectelor blocării canalelor de calciu.

În unele cazuri, lavajul gastric poate fi util. La voluntarii sănătoși s-a demonstrat că utilizarea cărbunelui la cel mult 2 ore după administrarea a 10 mg amlodipină reduce rata de absorbție a amlodipinei.

Deoarece amlodipina se leagă puternic de proteinele plasmatică, este puțin probabil ca dializa să fie utilă.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

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

#### Mecanism de acțiune

##### *Perindopril:*

Perindoprilul este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitor al ECA), enzima care transformă angiotensina I în angiotensină II, o substanță vasoconstrictoare; în plus, enzima stimulează secreția de aldosteron de către corticala suprarenală și degradarea bradikininei, o substanță vasodilatatoare, în heptapeptide inactive.

Consecințele sunt:

- reducerea secreției de aldosteron,
- creșterea activității reninei plasmatică, deoarece aldosteronul nu mai exercită feed-back negativ,
- scăderea rezistenței periferice totale, cu acțiune preferențială asupra patului vascular de la nivel muscular și renal, fără depleție hidrosalină concomitentă sau tahicardie reflexă, în cazul tratamentului cronic.

Acțiunea antihipertensivă a perindoprilului apare, de asemenea, la pacienții cu valori mici sau normale ale reninemiciei.

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

Perindoprilul reduce activitatea cardiacă:

- prin efect vasodilatator asupra venelor, determinat probabil de modificări ale metabolismului prostaglandinelor: scăderea presarcinii,
- prin scăderea rezistenței periferice totale: scăderea postsarcinii.

Studiile efectuate la pacienții cu insuficiență cardiacă au arătat:

- o scădere a presiunilor de umplere la nivelul ventriculului stâng și ventriculului drept,
- o scădere a rezistenței periferice totale,
- o creștere a debitului cardiac și o îmbunătățire a indexului cardiac,
- o creștere a fluxului sanguin regional la nivel muscular.

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

#### *Indapamidă:*

Indapamida este un derivat de sulfonamidă cu un inel indolic, înrudită farmacologic cu grupul diureticelor tiazidice. Indapamida inhibă reabsorbția sodiului în segmentul cortical de diluție. Crește excreția urinară a sodiului și clorului și, într-o măsură mai mică, excreția potasiului și magneziului, crescând astfel excreția urinară și având un efect antihipertensiv.

#### *Amlodipină:*

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

#### Efecte farmacodinamice

##### *Perindopril/indapamidă:*

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

##### *Perindopril:*

Perindoprilul acționează în toate stadiile hipertensiunii arteriale: ușoară până la moderată sau severă. Scăderea tensiunii arteriale sistolice și diastolice este observată atât în clinostatism, cât și în ortostatism. Efectul antihipertensiv este maxim între 4 și 6 ore după administrarea unei doze unice și se menține peste 24 ore.

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

La pacienții care răspund la tratament, normalizarea tensiunii arteriale este atinsă după o lună și este menținută fără risc de tahifilaxie.

Înteruperea tratamentului nu are efect de rebound asupra hipertensiunii arteriale.

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

Dacă este necesară, asocierea unui diuretic tiazidic determină un efect sinergic aditiv.

Asocierea dintre un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei și un diuretic tiazidic scade riscul de hipokaliemie determinat de administrarea diureticului în monoterapie.

##### *Indapamidă:*

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

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

Indapamida reduce hipertrofia ventriculară stângă.

În cazul în care sunt depășite dozele recomandate de diuretice tiazidice sau de diuretice cu proprietăți farmacologice asemănătoare tiazidelor, efectul de scădere a tensiunii arteriale atinge un platou, în timp

ce riscul de reacții adverse continuă să crească. Dacă tratamentul nu este eficace, nu trebuie crescute dozele.

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

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

#### *Amlodipină:*

Mecanismul acțiunii antihipertensive a amlodipinei se datorează unui efect de relaxare directă asupra mușchiului neted vascular. Mecanismul precis prin care amlodipina ameliorează angina nu a fost complet determinat, dar 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 a amlodipinei implică probabil și dilatarea arterelor coronare mari și a arteriolelor coronare, atât în zonele normale, cât și în cele ischemice. Această dilatare crește cantitatea de oxigen eliberat la nivel miocardic la pacienții cu spasm coronarian (angină Prinzmetal sau angină vasospastică).

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

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

#### Eficacitate și siguranță clinică

Norplexam nu a fost studiat din punct de vedere al morbidității și mortalității.

#### *Perindopril/indapamidă:*

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

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

La sfârșitul tratamentului, IMVS a scăzut semnificativ, mai mult în grupul de tratament cu perindopril/indapamidă (-10,1 g/m<sup>2</sup>), comparativ cu grupul de tratament cu enalapril (-1,1 g/m<sup>2</sup>), la toți pacienții randomizați. Diferența între grupuri privind modificarea IMVS a fost de -8,3 (95% ÎÎ (-11,5;-5,0), p < 0,0001).

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

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

Studiul ADVANCE a fost un studiu multicentric, internațional, randomizat, cu design 2x2 factorial, al cărui obiectiv a fost să determine beneficiile reducerii tensiunii arteriale cu combinația fixă perindopril/indapamidă comparativ cu placebo, în plus față de terapia standard curentă (evaluare dublu-orb), precum și beneficiile strategiei de control intensiv al glicemiei cu gliclazidă MR (valoarea țintă a HbA1c < 6,5%) comparativ cu controlul standard al glicemiei (design PROBE [Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation]), asupra evenimentelor majore cardiovasculare și microvasculare la pacienți cu diabet zaharat de tip 2.

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

În total, 11.140 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (valori medii: vârsta=66 ani, IMC=28 kg/m<sup>2</sup>, durata diabetului=8 ani, HbA1c=7,5% și TAS/TAD=145/81 mmHg) au fost incluși în studiu. Dintre aceștia, 83% aveau hipertensiune arterială, 32% și 10% aveau antecedente de boală macrovasculară și, respectiv, microvasculară, iar 27% aveau microalbuminurie. Terapiile concomitente au inclus medicamente pentru scăderea TA (75%), medicamente hipolipemiante (35%, în special statine 28%), aspirină sau alte antiagregante plachetare (47%).

După o perioadă de includere de 6 săptămâni, în care au urmat tratament deschis cu combinația perindopril/indapamidă și tratament uzual pentru scăderea glicemiei, pacienții au fost randomizați să primească placebo (n=5.571) sau tratament bazat pe combinația perindopril/indapamidă (n=5.569).

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

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

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

#### *Amlodipină:*

Un studiu dublu-orb randomizat, pentru investigarea morbidității și mortalității, denumit Studiul privind Prevenirea Ischemiei Miocardice Acute prin Tratament Antihipertensiv și Hipolipemiant (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT), a fost efectuat pentru a compara medicamente mai noi, și anume amlodipină 2,5-10 mg/zi (blocant al canalelor de calciu) sau lisinopril 10-40 mg/zi (inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei) ca tratamente de primă linie, cu un diuretic tiazidic, clortalidonă 12,5-25 mg/zi, în hipertensiunea arterială ușoară și moderată.

A fost randomizat un număr total de 33.357 pacienți hipertensivi cu vârsta de 55 ani sau mai mare, urmăriți pe o perioadă medie de 4,9 ani. Pacienții au prezentat cel puțin un factor de risc suplimentar pentru boala coronariană: infarct miocardic sau accident vascular cerebral în antecedente (> 6 luni anterior înrolării în studiu) sau altă boală cardiovasculară aterosclerotică documentată (un total de 51,5%), diabet zaharat tip 2 (36,1%), HDL-colesterol < 35 mg/dL (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată electrocardiografic sau ecocardiografic (20,9%), statut de fumător în momentul înrolării (21,9%).

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



cu 7,7%; RR 1,38; Î 95% [1,25-1,52]; p<0,001). Cu toate acestea, nu au existat diferențe semnificative privind mortalitatea de orice cauză între grupul tratat cu amlodipină și cel tratat cu clortalidonă: RR 0,96; Î 95% [0,89-1,02]; p=0,20.

#### *Date din studii clinice privind blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron:*

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

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

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

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

#### *Copii și adolescenți:*

Nu sunt disponibile date privind utilizarea Norplexam la copii și adolescenți.

Agenția Europeană a Medicamentelor a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Norplexam la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipertensiune arterială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### *Norplexam:*

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

#### *Perindopril:*

##### Absorbție și biodisponibilitate

Perindoprilul se absoarbe rapid după administrare orală și atinge concentrația plasmatică maximă în decurs de 1 oră (perindoprilul este un promedicament, iar perindoprilatul este metabolitul activ). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este egal cu 1 oră. Deoarece ingestia de alimente scade conversia la perindoprilat, prin urmare și biodisponibilitatea, sarea perindopril arginină trebuie administrată oral, în doză unică zilnică, dimineața, înainte de masă.

##### Distribuție

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

#### Metabolizare

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

#### Eliminare

Perindoprilatul este eliminat pe cale urinară, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fracțiunii libere este de aproximativ 17 ore, atingând starea de echilibru în decurs de 4 zile.

#### Linearitate/non-linearitate

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

#### Grupe speciale de pacienți

- *Vârstnici*: Eliminarea perindoprilatului este redusă la vârstnici, precum și la pacienții cu insuficiență cardiacă sau renală.
- *Insuficiență renală*: Ajustarea dozei este necesară în caz de insuficiență renală și se va face în funcție de gradul afectării (clearance-ul creatininei).
- *În caz de dializă*: clearance-ul perindoprilatului este de 70 ml/min.
- *Pacienți cu ciroză*: Cinetica perindoprilului este modificată, clearance-ul hepatic al substanței nemodificate este redus la jumătate. Cu toate acestea, cantitatea de perindoprilat formată nu este redusă și, prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### *Indapamidă:*

#### Absorbție

Indapamida este complet și rapid absorbită din tractul digestiv.

La om, concentrația plasmatică maximă este atinsă după aproximativ o oră după administrarea orală a medicamentului.

#### Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este de 79%.

#### Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este cuprins între 14-24 ore (cu o medie de 18 ore). Administrarea repetată nu determină acumularea medicamentului.

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

#### Grupe special de pacienți

Farmacocinetica nu este modificată la pacienții cu insuficiență renală.

#### *Amlodipină:*

#### Absorbție și biodisponibilitate

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

Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de alimente.

#### Distribuție

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

### Metabolizare

Amlodipina este metabolizată extensiv la nivel hepatic în metaboliți inactivi și excretată pe cale urinară în proporție de 10% ca amlodipină nemodificată și 60% sub formă de metaboliți.

### Eliminare

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

### Grupe speciale de pacienți

- Utilizarea la vârstnici: timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime de amlodipină este similar la vârstnici și la tineri. Clearance-ul amlodipinei tinde să fie scăzut, având ca rezultat creșterile ale ASC și ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții vârstnici. Creșterile ASC și timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă au fost cele anticipate pentru categoria de vârstă studiată.
- Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică: sunt disponibile date clinice foarte limitate privind administrarea amlodipinei la pacienți cu insuficiență hepatică. Clearance-ul amlodipinei este mai scăzut la pacienții cu insuficiență hepatică, având ca rezultat un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare prelungit și o creștere de aproximativ 40-60% a ASC.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

### *Perindopril:*

În studiile de toxicitate după administrarea orală de doze repetate (șobolan și maimuță), organul țintă a fost rinichiul, cu afectare reversibilă.

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

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere (șobolan, șoarece, iepure și maimuță) nu au arătat semne de embriotoxicitate sau teratogenitate. Cu toate acestea, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, ca și clasă terapeutică, au arătat că determină reacții adverse asupra dezvoltării tardive a fetoșilor, determinând moartea fetoșilor și malformații congenitale la rozătoare și iepuri: s-au observat leziuni renale și o creștere a mortalității peri- și postnatale. Fertilitatea nu a fost afectată la masculii sau femelele de șobolan.

La șobolan și șoarece, în studiile de lungă durată, nu s-au observat efecte carcinogene.

### *Indapamidă:*

Cele mai mari doze administrate oral la diverse specii de animale (de 40 - 8000 ori mai mari decât doza terapeutică) au evidențiat o exacerbare a proprietăților diuretice ale indapamidei. Principalele simptome ale intoxicației în timpul studiilor de toxicitate acută cu indapamidă administrată intravenos sau intraperitoneal au fost legate de acțiunea farmacologică a indapamidei, și anume bradipnee și vasodilatație periferică.

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

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

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

### *Perindopril/indapamidă:*

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

Cu toate acestea, aceste reacții adverse sunt prezentate la niveluri de doză corespunzătoare unei marje de siguranță foarte marcate în comparație cu dozele terapeutice utilizate. Studiile preclinice efectuate pentru perindopril și indapamidă administrate separate nu au evidențiat potențial genotoxic, carcinogen sau teratogen.

### *Amlodipină:*

Studiile privind funcția de reproducere la șobolani și șoareci au evidențiat întârzierea nașterii, prelungirea duratei travaliului și scăderea supraviețuirii puilor, la doze de aproximativ 50 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

La șobolanii tratați cu amlodipină (masculi tratați 64 zile și femele tratate 14 zile anterior împerecherii) la doze de până la 10 mg/kg și zi (de 8 ori\* doza maximă recomandată la om de 10 mg, exprimată în mg/m<sup>2</sup>) nu s-a evidențiat niciun efect asupra fertilității. Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în care masculii au primit amlodipină besilat timp de 30 zile, în doze comparabile cu doza la om exprimată în mg/kg, s-a observat scăderea concentrației plasmatice a hormonului de stimulare foliculară și a testosteronului, precum și scăderi ale densității spermei, ale numărului de spermatozoizi maturi și ale celulelor Sertoli.

La șobolanii și șoarecii tratați cu amlodipină pe cale orală timp de doi ani, la concentrații echivalente cu o doză zilnică de 0,5, 1,25 sau 2,5 mg/kg și zi, nu au fost observate efecte carcinogene. Cea mai mare doză (la șoareci, similară cu, iar la șobolani de două ori mai mare\* decât doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, exprimată în mg/m<sup>2</sup>) a fost apropiată de doza maximă tolerată la șoareci, dar nu și de doza maximă tolerată la șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au evidențiat efecte ale amlodipinei la nivelul genelor sau cromozomilor.

\*Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu:*

Calciu carbonat amidon format din: carbonat de calciu 90%, amidon de porumb pregelatinizat 10%

Celuloză microcristalină (E460)

Croscarmeloză sodică (E468)

Stearat de magneziu (E572)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Amidon pregelatinizat

#### *Film:*

Glicerol (E422)

Hipromeloză 6mPa.s (E464)

Macrogol 6000

Stearat de magneziu (E572)

Dioxid de titan (E171)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

Pentru flaconul cu 30 comprimate filmate, stabilitatea pentru utilizare este de 30 de zile de la prima deschidere a flaconului.

Pentru flaconul cu 100 comprimate filmate, stabilitatea pentru utilizare este de 100 de zile de la prima deschidere a flaconului.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

10, 28 sau 30 comprimate filmate ambalate în flacon de polipropilenă prevăzut cu reductor de flux din polietilenă de joasă densitate și capac din polietilenă de joasă densitate ce conține desicant.

100 comprimate filmate ambalate în flacon din polietilenă de înaltă densitate prevăzut cu capac din polipropilenă ce conține desicant.

Cutie cu 10, 28, 30, 60 (2 flacoane a 30 comprimate), 84 (3 flacoane a 28 comprimate), 90 (3 flacoane a 30 comprimate), 100, 500 comprimate (5 flacoane a 100 comprimate).

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

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.  
Ul. Annopol 6B, 03-236 Warszawa, Polonia

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11974/2019/01-08  
11975/2019/01-08  
11976/2019/01-08  
11977/2019/01-08

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Noiembrie 2014  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2023