

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Prindal 4 mg/1,25 mg/5 mg comprimate

Prindal 4 mg/1,25 mg/10 mg comprimate

Prindal 8 mg/2,5 mg/5 mg comprimate

Prindal 8 mg/2,5 mg/10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Prindal 4 mg/1,25 mg/5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține perindopril terț-butilamină 4 mg, echivalent cu perindopril 3,338 mg, indapamidă 1,25 mg și amlodipină 5 mg, sub formă de besilat de amlodipină.

Prindal 4 mg/1,25 mg/10 mg comprimate

Fiecare comprimat conține perindopril terț-butilamină 4 mg, echivalent cu perindopril 3,338 mg, indapamidă 1,25 mg și amlodipină 10 mg, sub formă de besilat de amlodipină.

Prindal 8 mg/2,5 mg/5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține perindopril terț-butilamină 8 mg, echivalent cu perindopril 6,676 mg, indapamidă 2,5 mg și amlodipină 5 mg, sub formă de besilat de amlodipină.

Prindal 8 mg/2,5 mg/10 mg comprimate

Fiecare comprimat conține perindopril terț-butilamină 8 mg, echivalent cu perindopril 6,676 mg, indapamidă 2,5 mg și amlodipină 10 mg, sub formă de besilat de amlodipină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Prindal 4 mg/1,25 mg/5 mg comprimate: Comprimate rotunde, marmorate, de culoare roz închis, cu diametrul de 7 mm, inscripționat cu "4 1.25 5" pe una dintre fețe.

Prindal 4 mg/1,25 mg/10 mg comprimate: Comprimate rotunde, marmorate, de culoare roz, cu diametrul de 9,4 mm, inscripționat cu "4 1.25 10" pe una dintre fețe.

Prindal 8 mg/2,5 mg/5 mg comprimate: Comprimate rotunde, marmorate, de culoare roz deschis, cu diametrul de 9,4 mm, inscripționat cu "8 2.5 5" pe una dintre fețe.

Prindal 8 mg/2,5 mg/10 mg comprimate: Comprimate rotunde, marmorate, de culoare roz închis, cu diametrul de 9,4 mm, inscripționat cu "8 2.5 10" pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prindal este indicat ca terapie de substituție în hipertensiunea arterială esențială la pacienții a căror afecțiune este deja controlată cu perindopril/indapamidă și amlodipină, administrate concomitent, în aceleași doze.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pacienții trebuie să administreze doza corespunzătoare tratamentului lor anterior.

Doza recomandată de Prindal este de un comprimat pe zi în doză unică.

Vârstnici (vezi pct. 4.4)

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

Tratamentul se va iniția după evaluarea efectului asupra tensiunii arteriale și a funcției renale.

Insuficiență renală (vezi pct. 4.4)

Legate de perindopril/indapamină

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

Prindal 8 mg/2,5 mg/5 mg și Prindal 8 mg/2,5 mg/10 mg este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-60 ml/min) (vezi pct. 4.3).

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu clearance al creatininei mai mare sau egal cu 60 ml/min. Urmărirea medicală de rutină va include monitorizarea frecventă a a creatininemiei și kaliemiei.

Legate de amlodipină

Modificările concentrației plasmatice ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul afectării renale, prin urmare se recomandă administrarea dozei obișnuite. Amlodipina nu este dializabilă (vezi pct. 5.2).

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

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Prindal la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Prindal nu trebuie administrat la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Comprimatul trebuie administrat, de preferat dimineața și înainte de masă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la alte sulfonamide, la derivați de dihidropiridină și la oricare 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).
- Administrarea concomitentă cu sacubitril/valsartan. Prindal nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze a combinației sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.4 și 4.5).
- Angioedem ereditar sau idiopatic.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Pacienți cu tratamente extracorporale care determină contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5).

- Pacienți cu stenoză semnificativă de arteră renală bilaterală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional (vezi pct. 4.4).
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min).
- Insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei sub 60 ml/min), pentru dozele de Prindal care conțin combinația perindopril/indapamidă 8 mg/2,5 mg (adică Prindal 8 mg/2,5 mg/5 mg și Prindal 8 mg/2,5 mg/10 mg).
- Encefalopatie hepatică.
- Insuficiență hepatică severă.
- Hipokaliemie.
- Asocierea cu medicamente care nu sunt antiaritmice și care determină torsada vârfurilor (vezi pct. 4.5)
- Alăptare (vezi pct. 4.6).
- Pacienți care efectuează ședințe de dializă.
- Pacienți cu insuficiență cardiacă decompensată netratată.
- 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.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toate atenționările legate de fiecare componentă în parte, prezentate mai jos, trebuie luate în considerare și pentru combinația în doză fixă Prindal.

Atenționări

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

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocante ale 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, blocante ale 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 a tensiunii arteriale.

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

Litiu

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

Neutropenie/agranulocitoză/trombocitopenie/anemie

Neutropenia/agranulocitoza, trombocitopenia și anemia au fost raportate la pacienții cărora li se administrează inhibitori ai ECA. La pacienții cu funcție renală normală și fără alți factori de risc, neutropenia apare rar. Perindoprilul trebuie utilizat cu mare atenție la pacienții cu boală vasculară de collagen care urmează tratament imunosupresor, tratament cu alopurinol sau procainamidă sau la care există o combinație a acestor factori de risc, în special dacă în prealabil a fost diagnosticată disfuncția renală. Unii dintre acești pacienți au dezvoltat infecții grave, care în câteva cazuri nu au răspuns la tratamentul antibiotic intensiv. Dacă perindoprilul este utilizat la acești pacienți, este recomandată monitorizarea periodică a numărului de leucocite și pacienții trebuie instruiți să raporteze orice semn de infecție (cum ar fi dureri în gât, febră) (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Hipertensiune renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială și insuficiență renală atunci când pacienților cu stenoză de arteră renală bilaterală sau cu stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional li se administrează 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

Angioedemul localizat 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 (vezi pct. 4.8). Acesta poate să apară în orice moment pe parcursul tratamentului. În astfel de cazuri, tratamentul cu perindopril trebuie imediat întrerupt și trebuie inițiată și continuată monitorizarea adecvată până la remiterea completă a simptomelor. În situațiile în care edemul a fost limitat la față și buze, afecțiunea a fost rezolvată în general fără tratament, deși antihistaminicele au fost utile în 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 cărora li se administrează 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 ECA, pot prezenta un risc crescut de angioedem în timpul tratamentului cu inhibitori ECA (vezi pct. 4.3).

Un risc crescut de angioedem este posibil la utilizarea concomitentă a altor medicamente care cauzează angioedem (vezi pct. 4.3 și pct. 4.5).

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

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori ai racecadotrilului, inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptină poate determina un risc crescut de angioedem (de exemplu, umflarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără tulburări respiratorii) (vezi pct. 4.5). Se recomandă prudență la inițierea racecadotrilului, inhibitorilor mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptină la un pacient la care deja se administrează un inhibitor ECA.

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 plasmatiche ale esterazei C1 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.

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 mica (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 Prindal la acești pacienți nu este recomandată.

Sarcina

Tratamentul cu inhibitori ai ECA nu trebuie început în timpul sarcinii. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu inhibitori ai ECA 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. Dacă aceasta apare, administrarea diureticului trebuie întreruptă imediat.

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

Sulfonamidele sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție de tip idiosincrazic, care are drept rezultat efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ un debut acut al scăderii acuității vizuale sau al durerii oculare și se manifestă, de obicei, într-un interval de ore până la săptămâni de la inițierea tratamentului medicamentos. Glaucomul cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Tratamentul principal este întreruperea administrării medicamentului în cel mai scurt timp posibil. În cazul în care presiunea intraoculară nu poate fi controlată, există posibilitatea de a lua în considerare inițierea promptă a unui tratament medicamentos sau chirurgical. Factorii de risc pentru apariția unui glaucom cu unghi închis pot include antecedente de alergii la penicilină sau sulfonamidă.

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.

Sportivi

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

Precauții pentru utilizare

Funcția renală

- În cazurile de insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), tratamentul cu combinația de perindopril/indapamidă este contraindicat.
- La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei < 60 ml/min), tratamentul este contraindicat la dozele de Prindal care conțin combinația perindopril/indapamidă 8 mg/2,5 mg (adică Prindal 8 mg/2,5 mg/5 mg și Prindal 8 mg/2,5 mg/10 mg).

- La anumiți pacienți hipertensivi fără leziuni renale aparente pre-existente și la care testele renale arată apariția insuficienței renale funcționale, 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 boală renală preexistentă, inclusiv stenoză a arterei renale.
- De obicei, medicamentul nu este recomandat în caz de stenoză bilaterală a arterei renale sau de rinichi unic funcțional.
- Tiazidele și diureticele tiazidice au eficacitate maximă la funcție renală normală sau ușor scăzută (creatinemie sub aproximativ 25 mg/l, adică 220 μmol/l în cazul unui adult).
- La pacienții vârstnici, valorile creatininemiei trebuie ajustate în funcție de vârstă, greutate corporală și sexul pacientului, conform formulei Cockcroft:

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

cu: vârstă exprimată în ani
 greutatea corporală exprimată în kg
 creatininemia exprimată în μmol/l

Această formulă este valabilă pentru pacientul vârstnic bărbat și trebuie adaptată la femei, înmulțind rezultatul cu 0,85.

- Hipovolemia, rezultată din pierderea apei și sodiului cauzată de diuretic la începutul tratamentului, determină reducerea filtrării glomerulare. Aceasta poate determina creșterea uremiei și creatininemiei. Această insuficiență renală tranzitorie nu determină reacții adverse la pacienții cu funcție renală normală, însă poate agrava o insuficiență renală preexistentă.
- Amlodipina poate fi utilizată în doze normale la pacienții cu insuficiență renală. Modificările concentrațiilor plasmatiche ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul insuficienței renale.
- Amlodipina nu este dializabilă.

Hipotensiune arterială și depleție hidro-electrolitică

- Pacienții tratați cu perindopril/indapamidă sunt la risc de hipotensiune arterială apărută brusc în prezența de depleție de sodiu preexistentă (în special la persoanele cu stenoză de arteră renală). 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.
- 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 ECA 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.
- Nivelurile de sodiu trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului cu indapamidă și apoi la intervale regulate. Scăderea concentrației plasmatiche de sodiu poate fi inițial asimptomatică și, prin urmare, este necesară determinarea periodică. Testele trebuie efectuate mai frecvent la pacienții vârstnici și 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 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.
- Inhibitorii ECA pot cauza hiperkalemie, deoarece inhibă eliberarea de aldosteron. De regulă, acest efect nu este semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Totuși, la pacienții cu disfuncție renală și/sau la pacienții care utilizează suplimente cu potasiu (incluzând substituenți de sare), diuretice care economisesc potasiul, trimetoprim sau co-trimoxazol, cunoscut și ca trimetoprim/sulfametoxazol și, în mod special, antagoniști de aldosteron sau blocante ale receptorilor de angiotensină poate să apară hiperkalemie. Diureticele care economisesc potasiul și blocantele receptorilor de angiotensină trebuie utilizate cu precauție la pacienții cărora li se administrează inhibitori ECA, iar kaliemia și funcția renală trebuie monitorizate (vezi pct. 4.5).
- La unii pacienți cărora li se administrează inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril, a fost observată creșterea kaliemiei. 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, co-trimoxazol, cunoscut și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol, alți inhibitori ECA, blocanților receptorilor de angiotensină II, acid acetilsalicilic ≥ 3 g/zi, inhibitori ai COX-2 și AINS neselectivi, agenți imunosupresori, cum sunt ciclosporină sau tacrolimus, trimetoprim). 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. 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.
- Riscul apariției valorilor scăzute ale concentrațiilor plasmatiche 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 plasmatiche ale potasiului, este necesară corectarea acestora.

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.

Acid uric

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

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 Prindal 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.

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 de perindopril cu o doză mică.

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.

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 (vezi pct. 5.1). 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 cu perindopril 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.

Stenoză aortică sau mitrală/cardiomiopatie hipertrofică

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

Criza hipertensivă

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

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 (vezi pct. 4.5) sau în timpul tratamentului cu indapamidă, mai ales atunci când kaliemia este mică.

Diferențe etnice

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

Tuse

Tusea seacă a fost raportată în cazul utilizării de inhibitori ai ECA. 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.

Vârstnici

Funcția renală și kaliemia trebuie evaluate înaintea începerii tratamentului cu perindopril. 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).

Copii și adolescenți

Eficacitatea și tolerabilitatea Prindal la copii și adolescenți nu au fost încă determinate.

Excipienți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului 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 pot determina hiperkaliemie

Anumite medicamente sau clase terapeutice pot crește apariția hiperkaliemiei: aliskiren, săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiu, inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, AINS, heparine, medicamente imunosupresoare cum sunt ciclosporina sau tacrolimus, trimetoprim. Asocierea acestor medicamente crește riscul de hiperkaliemie.

Administrări concomitente contraindicate (vezi pct. 4.3)

Componentă	Interacțiuni cu	Descrierea interacțiunii
perindopril	aliskiren	La pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală, risc de hiperkaliemie, agravare a funcției renale și creștere a mortalității și morbidității cardiovasculare.
	sacubitril/valsartan	Administrarea concomitentă a inhibitori ai ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată, deoarece crește riscul de apariție a angioedemului (vezi pct. 4.3 și 4.4).

	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

Componentă	Interacțiuni cu	Descrierea interacțiunii
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 edem angioneurotic (angioedemul).
	diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, triamteren, amilorid), suplimente de potasiu sau substituenți de sare cu conținut de potasiu	Cu toate că, de obicei potasemia rămâne în limite normale, la unii pacienți tratați cu perindopril poate apărea hiperkaliemie, în special corelată cu insuficiență renală (efect aditiv de creștere a kaliemiei). Diureticele care economisesc potasiu, (de exemplu, spironolactonă, triamteren sau amilorid) suplimentele de potasiu sau substituenții de sare cu conținut de potasiu pot determina creșteri semnificative ale concentrației plasmatice a potasiului. Prin urmare, asocierea dintre perindopril și medicamentele menționate mai sus, nu este recomandată. 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”.
perindopril/ indapamidă	litium	În timpul administrării concomitente de litium cu inhibitori ai ECA s-au raportat creșteri reversibile ale concentrației plasmatice a litiului și ale toxicității acestuia. Nu se recomandă utilizarea combinației de perindopril cu indapamidă în asociere cu litium, dar dacă această asociere se dovedește necesară, trebuie monitorizate cu atenție concentrațiile plasmatice ale litiului (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.
--	--	---

Administrări concomitente care necesită prudență deosebită

Componentă	Interacțiuni cu	Descrierea interacțiunii
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 efectelor 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. <i>În caz de hipertensiune arterială</i> , 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. <i>În caz de insuficiență cardiacă congestivă</i> 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 de începerea 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.
	raccadotril, inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus)	Utilizarea concomitentă a inhibitori ECA de raccadotril cu inhibitori ai mTOR pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului (vezi pct. 4.4).
	trimetoprim cotrimoxazol	Trebuie avute în vedere precauții când se administrează concomitent perindopril cu alte medicamente care cresc kaliemia, așa cum sunt trimetoprim și cotrimoxazol

	(trimetoprim/sulfametoxazol)	(trimetoprim/sulfametoxazol) întrucât este cunoscut că trimetoprim acționează ca un diuretic care economisește potasiu precum amiloridul (vezi pct. 4.4).
	ciclosporină	Poate să apară hiperkaliemie în timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu ciclosporină. Este recomandată monitorizarea concentrațiilor plasmatiche ale potasiului.
	heparină	Poate să apară hiperkaliemie în timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu heparină. Este recomandată monitorizarea concentrațiilor plasmatiche ale potasiului.
indapamidă	medicamente care determină torsada vârfurilor	Din cauza riscului de hipokaliemie, indapamida trebuie administrată cu prudență în asociere cu medicamente care pot induce torsada vârfurilor, cum sunt: medicamente antiaritmice de clasă IA (chinidină, hidrochinidină, disopiramidă); medicamente antiaritmice de clasă III (amiodaronă, dofetilidă, ibutilidă, bretilium, sotalol); unele neuroleptice (clorpromazină, ciamemazină, levomepromazină, tioridazină, trifluoperazină), benzamide (amisulpridă, sulpiridă, sultopridă, tiapridă), butirofenone (droperidol, haloperidol), alte neuroleptice (pimozidă); alte substanțe, cum sunt bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină i.v., halofantrină, mizolastină, moxifloxacină, pentamidină, sparfloxacină, vincamină i.v., metadonă, astemizol, terfenadin. Se recomandă prevenirea scăderii potasemiei și corecția acesteia; dacă este necesară, se face monitorizarea intervalului QT.
	medicamente care determină hipopotasemie	Amfotericină B i.v., glucocorticoizi și mineralocorticoizi (administrare sistemică), tetracosactidă, laxative stimulante: Risc crescut de hipokaliemie (efect aditiv). Monitorizarea potasemiei și corecție medicamentoasă, dacă este cazul; prudență specială în cazul tratamentului cu glicozide cardiace. Trebuie utilizate laxative nestimulante.
	glicozide cardiace	Hipokaliemia favorizează efectele toxice ale glicozidelor cardiace. Kaliemia și ECG-ul trebuie monitorizate și, dacă este necesar, se recomandă reevaluarea tratamentului.
	alopurinol	Administrarea concomitentă cu indapamidă poate crește incidența reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.
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 \geq 3 g/zi)	Când inhibitorii ECA sunt administrați concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (adică acid acetilsalicilic în dozele corespunzătoare schemelor terapeutice antiinflamatoare, inhibitori de COX2 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.

amlodipină	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.
	tacrolimus	Există un risc de creștere a concentrației plasmatice a tacrolimus atunci când este administrat în asocieră 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.

Administrări concomitente care trebuie luate în considerare

Componentă	Interacțiuni cu	Descrierea interacțiunii
perindopril	medicamente antihipertensive și vasodilatatoare	Utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectele hipotensive ale perindoprilului. 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 (vezi pct. 4.4).
	medicamente anestezice	Inhibitorii ECA pot crește efectul de scădere a tensiunii arteriale al anumitor medicamente anestezice (vezi pct. 4.4).
	gliptine (linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină)	Risc crescut de angioedem, din cauza scăderii activității dipeptidil-peptidazei IV (DPP-IV) de către gliptine, la pacienții tratați concomitent cu un inhibitor al ECA.
	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	diureticelor care economisesc potasiu (amilorid,	Deși combinațiile raționale sunt utile la anumiți pacienți, poate apărea totuși hipokaliemie sau hiperkaliemie (în special la pacienții cu insuficiență renală sau diabet

	spironolactonă, triamteren)	zaharat). Kaliemia și ECG trebuie monitorizate și, dacă este necesar, tratamentul trebuie reevaluat.
	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 μmol/l) la bărbați și 12 mg/l (110 μmol/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, tacrolimus	Risc de creștere a concentrației plasmatică a creatininei, fără modificarea concentrației plasmatică a ciclosporinei, chiar în absența depleției hidrosaline.
	corticosteroizi, tetracosactidă (administrare sistemică)	Efect antihipertensiv diminuat (retenție de apă/sodiu determinată de corticosteroizi).
perindopril/indapamidă	antidepresive cu structură asemănătoare imipraminei (tricyclice), neuroleptice	Creștere a efectului antihipertensiv și risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică (efect aditiv).
amlodipină	inductori ai CYP3A4	La administrarea concomitentă de inductori cunoscuți ai CYP3A4, concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia. Prin urmare, tensiunea arterială trebuie monitorizată și reglarea dozei luată în considerare atât în timpul cât și după medicația concomitentă, în special cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, sunătoare/ <i>Hypericum perforatum</i>). Administrare amlodipinei cu grepfrut sau suc de grepfrut nu este recomandată, deoarece biodisponibilitatea acesteia poate crește la unii pacienți, determinând accentuarea efectului antihipertensiv.
	alte medicamente antihipertensive	Efectele de scădere a tensiunii arteriale ale amlodipinei se cumulează cu efectele de scădere a tensiunii arteriale ale altor medicamente cu proprietăți antihipertensive.
	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. La pacienții

		tratați cu amlodipină se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg pe zi.
	atorvastatină, digoxina, warfarină	În studiile clinice privind interacțiunile, amlodipina nu a modificat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei sau warfarinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Prindal nu este recomandat în primul trimestru de sarcină. Prindal este contraindicat în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină.

Prindal nu este recomandat pe perioada alăptării. În consecință, trebuie luată decizia întreruperii alăptării sau a întreruperii tratamentului cu Prindal, luându-se în considerare cât de importantă este această terapie pentru mamă.

Sarcina

Legate de perindopril

Utilizarea inhibitorilor ECA nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea inhibitorilor ECA în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (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 cazului în care continuarea tratamentului 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.

Se cunoaște faptul că tratamentul cu inhibitor al ECA în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scădere a funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la inhibitor al ECA a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Nou născuții și sugarii ale căror mame au utilizat inhibitori ai ECA trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Legate de 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.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea indapamidei în timpul sarcinii.

Legate de amlodipină

Siguranța amlodipinei în cursul 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). Utilizarea în timpul sarcinii este recomandată numai atunci când nu există o alternativă mai sigură și atunci când boala însăși prezintă un risc mai mare pentru mamă și făt.

Alăptarea

Prindal este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Legate de perindopril

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea perindoprilului în timpul alăptării, nu se recomandă perindoprilul și este de preferat ca în această perioadă să se utilizeze tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite, în special în cazul alăptării nou-născutului sau prematurului.

Legate de 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.

Indapamida este contraindicat în timpul alăptării.

Legate de amlodipină

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

Fertilitatea

Legate de perindopril și indapamidă

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.

Legate de 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

Prindal are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Dacă pacienții care iau Prindal prezintă amețală, cefalee, oboseală sau greață, capacitatea de a reacționa poate fi afectată. Se recomandă precauție, în special la începutul tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Legate de perindopril/indapamidă

Rezumatul profilului de siguranță

Administrarea perindoprilului inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron și tinde să reducă pierderile de potasiu cauzate de indapamidă.

4% dintre pacienții în tratament cu 5 mg perindopril arginină/1,25 mg indapamidă prezintă hipokaliemie (concentrația plasmatică a potasiului < 3,4 mmol/l).

6% dintre pacienții în tratament cu 10 mg perindopril arginină /2,5 mg indapamidă prezintă hipokaliemie (concentrația plasmatică a potasiului < 3,4 mmol/l).

Cele mai frecvent raportate reacții adverse observate sunt:

- la perindopril: amețeli, cefalee, parestezii, disgeuzie, afectare a vederii, vertij, tinitus, hipotensiune arterială, tuse, dispnee, dureri abdominale, constipație, dispepsie, diaree, greață, vărsături, prurit, erupție cutanată tranzitorie, spasme musculare și astenie.
- la indapamidă: reacții de hipersensibilitate, în principal dermatologice, la subiecții cu predispoziție la reacții alergice și astmatice și erupții maculopapulare.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul tratamentului cu perindopril/indapamidă 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).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență	
		Perindopril	Indapamidă
Infecții și infestări	Rinită	Foarte rare	-
Tulburări hematologice și limfatice	Eozinofilie	Mai puțin frecvente*	-
	Agranulocitoză (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Foarte rare
	Anemie aplastică	-	Foarte rare
	Pancitopenie	Foarte rare	-
	Leucopenie	Foarte rare	Foarte rare
	Neutropenie (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Anemie hemolitică	Foarte rare	Foarte rare
	Trombocitopenie (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate (reacții, mai ales dermatologice, la persoane cu predispoziție la reacții alergice și astmatice)	-	Frecvente
Tulburări endocrine	Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)	Rare	-
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie (vezi pct. 4.4 și 4.5)	Mai puțin frecvente*	-
	Hiperkaliemie, reversibilă la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente*	-
	Hiponatremie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută
	Hipercalcemie	-	Foarte rare
	Depleție de potasiu cu hipokaliemie, în special la anumite grupe de populație cu risc înalt (vezi pct. 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări psihice	Tulburări de dispoziție	Mai puțin frecvente	-
	Tulburări de somn	Mai puțin frecvente	-
	Depresie	Mai puțin frecvente	-
	Confuzie	Foarte rare	-
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli	Frecvente	-
	Cefalee	Frecvente	Rare
	Parestezie	Frecvente	Rare
	Disgeuzie	Frecvente	-
	Somnolență	Mai puțin frecvente*	-
	Sincopă	Mai puțin frecvente*	Cu frecvență necunoscută
	Accident vascular cerebral, posibil secundar unei hipotensiuni arteriale excesive la pacienții cu risc înalt (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-

	Posibilitate de debut al unei encefalopatii hepatice în cazul insuficienței hepatice (vezi pct 4.3 și 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Afectarea vederii	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Miopie (vezi pct. 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută
	Vedere încețoșată	-	Cu frecvență necunoscută
	Efuziune coroidiană	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare	Vertij	Frecvente	Rare
	Tinitus	Frecvente	-
Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente*	-
	Tahicardie	Mai puțin frecvente*	-
	Angină pectorală (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Aritmii (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară, fibrilație atrială)	Foarte rare	Foarte rare
	Infarct miocardic posibil secundar unei hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc înalt (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Torsada vârfulor (potențial letală) (vezi pct. 4.4 și 4.5)	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială (și efecte legate de hipotensiunea arterială) (vezi pct. 4.4)	Frecvente	Foarte rare
	Vasculită	Mai puțin frecvente*	-
	Eritem facial tranzitoriu	Rare	-
	Sindrom Raynaud	Cu frecvență necunoscută	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse (vezi pct. 4.4)	Frecvente	-
	Dispnee	Frecvente	-
	Bronhospasm	Mai puțin frecvente	-
	Pneumonie eozinofilică	Foarte rare	-
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală	Frecvente	-
	Constipație	Frecvente	Rare
	Diaree	Frecvente	-
	Dispepsie	Frecvente	-
	Greață	Frecvente	Rare
	Vărsături	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Xerostomie	Mai puțin frecvente	Rare
Pancreatită	Foarte rare	Foarte rare	
Tulburări hepatobiliare	Hepatită (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	Disfuncție hepatică	-	Foarte rare
	Prurit	Frecvente	-

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente	-
	Erupție cutanată tranzitorie maculopapulară	-	Frecvente
	Urticarie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente	Foarte rare
	Angioedem (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente	Foarte rare
	Purpură	-	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente	-
	Reacție de fotosensibilitate	Mai puțin frecvente *	Cu frecvență necunoscută
	Pemfigoid	Mai puțin frecvente*	-
	Agravare a psoriazisului	Rare*	-
	Eritem polimorf	Foarte rare	-
	Necroliză epidermică toxică	-	Foarte rare
	Sindrom Stevens Johnson	-	Foarte rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare	Frecvente	-
	Posibilă agravare a unui lupus eritematos sistemic pre-existent	-	Cu frecvență necunoscută
	Artralgie	Mai puțin frecvente*	-
	Mialgie	Mai puțin frecvente*	-
Tulburări renale și ale căilor urinare	Insuficiență renală	Mai puțin frecvente	-
	Anurie/oligurie	Rare	-
	Insuficiență renală acută	Foarte rare	Foarte rare
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente	-
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Frecvente	-
	Durere toracică	Mai puțin frecvente*	-
	Indispoziție	Mai puțin frecvente*	-
	Edem periferic	Mai puțin frecvente*	-
	Hipertermie	Mai puțin frecvente*	-
	Fatigabilitate	-	Rare
Investigații diagnostice	Creștere a uremiei	Mai puțin frecvente*	-
	Creștere a creatininemiei	Mai puțin frecvente*	-
	Creștere a bilirubinemiei	Rare	-
	Creștere a concentrațiilor enzimelor hepatice	Rare	Cu frecvență necunoscută
	Scădere a hemoglobinemiei și a hematocritului (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Creștere a glicemiei	-	Cu frecvență necunoscută

	Creștere a uricemiei	-	Cu frecvență necunoscută
	Prelungire a intervalului QT pe ECG (vezi pct. 4.4 și 4.5)	-	Cu frecvență necunoscută
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Cădere	Mai puțin frecvente*	-

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

Legate de amlodipină

Rezumat al profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului sunt: somnolență, amețeli, cefalee, palpitații, eritem facial tranzitoriu, dureri abdominale, greață, tumefiere la nivel maleolar, edem și fatigabilitate.

Listă tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost observate și raportate în timpul tratamentului cu amlodipină, cu următoarele frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	Leucocitopenie, trombocitopenie	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții alergice	Foarte rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperglicemie	Foarte rare
Tulburări psihice	Depresie, modificări ale dispoziției (incluzând anxietate), insomnie	Mai puțin frecvente
	Confuzie	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență, amețeli, cefalee (în special la începutul tratamentului)	Frecvente
	Tremor, disgeuzie, sincopă, hipoestezie, parestezie	Mai puțin frecvente
	Hipertonie, neuropatie periferică	Foarte rare
	Tulburare extrapiramidală	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Tulburări de vedere (incluzând diplopie)	Frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Tinitus	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Palpitații	Frecvente
	Aritmie (incluzând bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)	Mai puțin frecvente
	Infarct miocardic	Foarte rare
Tulburări vasculare	Hiperemie facială	Frecvente
	Hipotensiune arterială	Mai puțin frecvente
	Vasculită	Foarte rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Frecvente
	Tuse, rinită	Mai puțin frecvente

Tulburări gastrointestinale	Durere abdominală, greață, dispepsie, tulburări de tranzit intestinal (incluzând diaree și constipație)	Frecvente
	Vărsături, xerostomie	Mai puțin frecvente
	Pancreatită, gastrită, hiperplazie gingivală	Foarte rare
Tulburări hepatobiliare	Hepatită, icter, creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice*	Foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie, purpură, modificări de culoare ale tegumentelor, hiperhidroză, prurit, erupție cutanată tranzitorie, exantem, urticarie	Mai puțin frecvente
	Angioedem, eritem polimorf, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, edem Quincke, fotosensibilitate	Foarte rare
	Necroliză toxică epidermică	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Tumefiere a gleznei, crampe musculare	Frecvente
	Artralgie, mialgie, durere de spate	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Tulburări de micțiune, nicturie, creșterea frecvenței micțiunilor	Mai puțin frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Impotență, ginecomastie	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem	Foarte frecvente
	Fatigabilitate, astenie	Frecvente
	Durere toracică, durere, stare generală de rău	Mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Creștere ponderală, scădere ponderală	Mai puțin frecvente

*majoritatea în relație cu colestaza.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există informații în ceea ce privește supradozajul cu Prindal.

Simptome

Legate de perindopril/indapamidă

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).

Legate de amlodipină

Experiența privind supradozajul intențional la om este limitată.

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.

Tratament

Legate de perindopril/indapamidă

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).

Legate de amlodipină

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 plasmatiche, este puțin probabil ca dializa să fie utilă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Prindal este o combinație de trei substanțe active cu proprietăți antihipertensive, cu mecanisme de acțiune complementare pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune arterială: perindopril, un inhibitor al ECA, indapamida, un diuretic clorosulfamidic și amlodipina, un inhibitor al influxului de ioni de calciu aparținând grupei dihidropiridinelor.

Asocierea acestor trei substanțe active are un efect antihipertensiv aditiv, scăzând tensiunea arterială într-o măsură mai mare decât fiecare componentă utilizat în monoterapie.

Mecanism de acțiune

Legate de perindopril

Perindoprilul este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitor ECA) care transformă angiotensina I în angiotensină II, care este o substanță vasoconstrictoare; adițional, enzima stimulează secreția de aldosteron din cortexul suprarenalei și stimulează degradarea bradikininei, care este o substanță vasodilatoare, în heptapeptide inactive.

Consecințele sunt:

- reducerea secreției de aldosteron,
- creșterea activității reninei plasmatiche, 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 reniniei. Perindoprilul acționează prin intermediul metabolitului său activ, perindoprilat. Cealți 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:

- 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.

Legate de 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.

Legate de 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.

Mecanismul acțiunii antihipertensive a amlodipinei se datorează unui efect de relaxare directă asupra mușchiului neted vascular. Mecanismul precis prin care amlodipina ameliorează angina nu a fost complet determinat, dar este determinat prin următoarele două acțiuni:

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).

Efecte farmacodinamice

Legate de 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.

Întreruperea 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.

Legate de 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.

Legate de perindopril/indapamidă

La pacienții hipertensivi, indiferent de vârstă, combinația perindopril arginină 5 mg/indapamidă 1,25 mg exercită un efect antihipertensiv dependent de doză, atât asupra tensiunii arteriale sistolice, cât și diastolice, în ortostatism sau clinostatism. Acest efect antihipertensiv durează 24 de ore. Reducerea tensiunii arteriale este obținută în mai puțin de o lună, fără tahifilaxie; oprirea tratamentului nu are efect de rebound. În timpul studiilor clinice, administrarea concomitentă a perindoprilului și indapamidei a determinat efecte antihipertensive de natură sinergică, legate de fiecare substanță activă administrată în monoterapie.

Legate de amlodipină

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.

Eficacitate și siguranță clinică

Legate de perindopril

Date din studii clinice privind blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

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, efectuat 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 criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul

adăgării 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.

Legate de 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/m² la bărbați și > 100 g/m² 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/m²), comparativ cu grupul de tratament cu enalapril (-1,1 g/m²), la toți pacienții randomizați. Diferența între grupuri privind modificarea IMVS a fost de -8,3 (95% ÎI (-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% ÎI (-7,9;-3,7), p < 0,0001) pentru tensiunea arterială sistolică și de - 2,3 mmHg (95% ÎI (-3,6;-0,9), p=0,0004) pentru tensiunea arterială diastolică, în favoarea grupului de tratament cu perindopril/indapamidă.

Legate de amlodipină

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Absorbție și biodisponibilitate	perindopril	Perindoprilul se absoarbe rapid după administrare orală și atinge concentrația plasmatică maximă în decurs de 1 oră. 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 terț-butilamină trebuie administrată oral, în doză unică zilnică, dimineața, înainte de masă.
	indapamidă	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.
	amlodipină	După administrarea orală a dozelor terapeutice, amlodipina este bine absorbită, cu concentrații plasmatic 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	perindopril	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.
	indapamidă	Legarea de proteinele plasmatică este de 79%.
	amlodipină	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 și eliminare	perindopril	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. 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.
	indapamidă	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.
	amlodipină	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. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 de ore și corespunde unei doze zilnice unice.
Linearitate/non-linearitate	perindopril	S-a demonstrat o relație liniară între doza de perindopril și expunerea plasmatică.

Grupe speciale de pacienți

Grupe speciale de pacienți	Componenta produsului	Proprietăți farmacocinetice
Vârstnici	perindopril	Eliminarea perindoprilatului este redusă la vârstnici, precum și la pacienții cu insuficiență cardiacă sau renală.
	amlodipină	Timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatică maxime de amlodipină este similar la vârstnici și la tineri. Clearance-ul amlodipinei tinde să fie scăzut, având ca rezultat creșteri 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.
Insuficiență renală	perindopril	Ajustarea dozei este necesară în caz de insuficiență renală și se va face în funcție de gradul afectării (clearance-ul creatininei). Clearance-ul perindoprilatului este de 70 ml/min.
	indapamida	Farmacocinetica nu este modificată la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică severă	perindopril	Cinetica perindoprilului este modificată la pacienții cu ciroză: 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).
	amlodipină	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

Legate de perindopril

În studiile de toxicitate după administrarea orală de doze repetate (efectuate la șobolani și maimuțe), organul țintă a fost rinichiul, cu afectare reversibilă. În studiile *in vitro* sau *in vivo* nu s-au observat efecte mutagene.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere (efectuate la șobolani, șoareci, iepuri și maimuțe) nu au arătat semne de embriotoxicitate sau teratogenitate. Totuși, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, ca și clasă terapeutică, au arătat că determină reacții adverse asupra dezvoltării fetale tardive, determinând moarte fetală și afecțiuni congenitale la rozătoare și iepuri: au fost observate leziuni renale și o creștere a mortalității peri- și postnatale.

Nu s-au observat efecte carcinogene în studiile pe termen lung efectuate la șobolani și șoareci.

Legate de 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.

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

Legate de 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 apar la doze mult mai mari decât cele terapeutice.

Studiile preclinice efectuate pentru perindopril și indapamidă administrate separate nu au evidențiat potențial genotoxic, carcinogen sau teratogen. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere nu au evidențiat efect embriotoxic sau teratogen și fertilitatea nu a fost afectată.

Legate de amlodipină

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile privind reproducerea efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârziere a parturii, prelungire a travaliului și supraviețuire redusă a puilor, la doze de aproximativ 50 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, calculate în funcție de raportul mg/kg.

Afectare a fertilității

Nu s-a observat niciun efect asupra fertilității la șobolanii tratați cu amlodipină (masculii timp de 64 zile și femelele timp de 14 zile înaintea împerecherii) în doze până la 10 mg/kg și zi (de 8 ori* doza maximă de 10 mg recomandată la om, pe baza raportului mg/m²). În alt studiu efectuat la șobolani, în care masculii au fost tratați cu amlodipină besilat timp de 30 zile, în doză comparabilă cu doza la om bazată pe raportul mg/kg, s-a observat o scădere a concentrațiilor plasmatice ale hormonului foliculo-stimulant și testosteronului, precum și scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoi mature și celule Sertoli.

Carcinogenitate, mutagenitate

Șobolani și șoarecii tratați zilnic cu amlodipină timp de doi ani, la concentrații calculate să asigure valori ale dozei de 0,5, 1,25 și 2,5 mg/kg și zi, nu au prezentat dovezi de carcinogenitate. Doza cea mai mare (pentru șoareci, similară, și pentru șobolani de două ori* doza clinică de 10 mg recomandată pe baza raportului mg/m²) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu pentru șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au arătat niciun efect al medicamentului la nivelul genelor sau cromozomilor.

*Pentru o greutate a pacientului de 50 kg

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină, PH 112
Hidrogenofosfat de calciu anhidru
Oxid roșu de fer (E 172)
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere din OPA-Al-PVC/Al.
Marime de ambalaj: 30, 60, 90 comprimate.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale pentru eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy,
102 37, Praga 10,
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14129/2021/01-02-03
14130/2021/01-02-03

14131/2021/01-02-03

14132/2021/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări Octombrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2022