

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Viacorlix 7 mg/5 mg/2,5 mg comprimate filmate


2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține perindopril 4,75 mg echivalent cu perindopril arginină 7 mg, besilat de amlodipină 6,935 mg echivalent cu amlodipină 5 mg și indapamidă 2,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Viacorlix sunt comprimate filmate de culoare albă, oblongi, cu lungime de 11,5 mm și lățime de 6,09 mm, marcate cu  pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Combinația 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):

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

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

Insuficiență hepatică (vezi pct 4.3 și 4.4):

Viacorlix este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Vârstnici (vezi pct. 4.4 și 5.2):

Pacienții vârstnici pot fi tratați cu Viacorlix dacă funcția renală este normală sau doar ușor alterată. Urmărirea medicală de rutină va include monitorizarea valorilor creatininei și potasiului.

Copii și adolescenți:

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

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active, la orice alt inhibitor al ECA, la derivați dihidropiridinici, la alte sulfonamide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) (vezi pct. 4.2 și 4.4),
- Encefalopatie hepatică sau insuficiență hepatică severă,
- Hipokaliemie,
- Antecedente de angioedem asociat cu terapia anterioară cu inhibitor al ECA,
- Angioedem ereditar/idiopatic,
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6),
- Hipotensiune arterială severă,
- Șoc, inclusiv șoc cardiogen,
- Obstrucție a tractului de eiecție al ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad mare),
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic după infarct miocardic acut,
- Administrarea concomitentă a Viacorlix cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1),
- Administrare concomitentă cu combinația în doză fixă sacubitril/valsartan. Tratamentul cu Viacorlix 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

Atenționări speciale

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 cu Viacorlix, acesta trebuie oprit. Dacă este absolut necesară reluarea tratamentului cu diuretic, se recomandă protejarea zonelor expuse la soare sau la radiațiile UVA artificiale.

Hipersensibilitate/Angioedem:

Angioedem la nivelul feței, extremităților, buzelor, membranelor mucoase, 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 în timpul tratamentului. În astfel de cazuri trebuie întreruptă imediat administrarea Viacorlix și trebuie instituită monitorizarea adecvată pentru a se asigura dispariția completă a simptomelor. 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 afectarea limbii, glotei sau laringelui, care poate determina obstrucția căilor aeriene, trebuie administrat imediat tratamentul de

urgență. Acesta poate include administrarea de soluție de adrenalină și/sau măsuri care să asigure permeabilitatea căilor respiratorii. Pacientul trebuie monitorizat atent până la dispariția susținută și completă a simptomelor.

Pacienții cu antecedente de angioedem, fără legătură cu terapia cu inhibitor al ECA, pot prezenta un risc crescut de angioedem în timpul tratamentului cu Viacorlix (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 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 (vezi pct. 4.8).

Asocierea perindoprilului cu combinația sacubitril/valsartan este contraindicată din cauza riscului crescut de apariție a angioedemului (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu combinația sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze de Viacorlix. Dacă tratamentul cu sacubitril/valsartan este întrerupt, terapia cu Viacorlix 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, edemul căilor respiratorii sau al 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 aflat deja în tratament cu inhibitori ECA.

Reacții anafilactoidice în timpul desensibilizării:

Pacienții care primesc tratament cu inhibitori ai ECA în timpul tratamentului de desensibilizare (de exemplu, cu venin de himenoptere) au prezentat reacții anafilactoidice. La acești pacienți, aceste reacții au fost evitate când tratamentul cu inhibitori ai ECA a fost temporar întrerupt, dar au reapărut la reluarea inadecvată a tratamentului.

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. Viacorlix 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 Viacorlix 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).

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

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

Dacă terapia de 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 blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

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 Viacorlix nu trebuie început în timpul sarcinii. În cazul în care continuarea tratamentului cu Viacorlix 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 Viacorlix trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Insuficiență renală:

Tratamentul cu Viacorlix este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) (vezi pct. 4.3).

Urmărirea medicală de rutină va include monitorizarea frecventă a kaliemiei și creatininemiei (vezi pct. 4.2).

La anumiți pacienți cu stenoză de arteră renală bilaterală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic, tratați cu inhibitori ai ECA, s-au observat creșteri ale valorilor serice ale ureei și creatininei, de obicei reversibile după întreruperea tratamentului. Această situație este mai posibil să apară la pacienții cu insuficiență renală. Dacă hipertensiunea renovasculară este, de asemenea, prezentă, există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală. La anumiți pacienți hipertensivi fără afecțiuni vasculare renale pre-existente diagnosticate s-au observat creșteri ale uremiei și creatininemiei, de obicei minore și tranzitorii, mai ales atunci când perindoprilul a fost administrat concomitent cu un diuretic. Această situație este mai posibil să apară la pacienți cu insuficiență 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. Amlodipina nu este dializabilă.

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.

Transplant renal:

Nu există experiență în ceea ce privește administrarea Viacorlix la pacienții cu transplant renal recent. Prin urmare, tratamentul cu Viacorlix nu este recomandat.

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.

Insuficiență hepatică:

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

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.

La pacienții cu funcția hepatică alterată, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amlodipinei este prelungit iar valorile ASC sunt mai mari.

Pacienții tratați cu Viacorlix, care dezvoltă icter, creșteri marcate ale valorilor serice ale enzimelor hepatice sau encefalopatie hepatică, trebuie să întrerupă administrarea Viacorlix și să fie supravegheați medical în mod corespunzător (vezi pct. 4.8).

Vârstnici:

Funcția renală și kaliemia trebuie evaluate înaintea începerii tratamentului. Urmărirea medicală trebuie să includă monitorizarea kaliemiei și creatininemiei (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Precauții pentru utilizare

Criza hipertensivă:

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

Insuficiență cardiacă:

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție.

Viacorlix trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece amlodipina poate crește riscul de evenimente cardiovasculare ulterioare și de mortalitate.

Hipotensiune arterială și depleție hidro-electrolitică:

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

Aceste recomandări sunt valabile și pentru pacienții cu boală cardiacă ischemică sau cu boală cerebrovasculară, la care o scădere excesivă a tensiunii arteriale poate determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Dacă apare hipotensiunea arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism și, dacă este necesar, va primi perfuzie intravenoasă cu soluție salină 9 mg/ml (0,9%). Un răspuns hipotensiv tranzitor nu reprezintă o contraindicație pentru dozele următoare, care pot fi administrate fără dificultate de îndată ce valorile tensionale au crescut după expansiunea volemică.

Concentrația plasmatică a sodiului trebuie monitorizată la începutul tratamentului și, ulterior, la intervale regulate. Scăderea bruscă a natriemiei poate fi inițial asimptomatică și, prin urmare, determinarea periodică este esențială iar la pacienții vârstnici și la pacienții cu ciroză testarea trebuie efectuată chiar și mai frecvent (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.

Stenoză valvulară aortică sau mitrală/cardiomiopatie hipertrofică:

Inhibitorii ECA trebuie utilizați cu precauție la pacienții cu stenoză mitrală și obstrucție a tractului de eiecție al ventriculului stâng, cum sunt stenoza aortică sau cardiomiopatia hipertrofică.

Rasă:

Inhibitorii ECA determină o frecvență mai mare a angioedemului la pacienții din rasa neagră decât la cei din celelalte rase.

Inhibitorii ECA pot fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la populația din rasa neagră decât la populația din celelalte rase, posibil din cauza unei prevalențe mai mari a hipotensiunii la populația hipertensivă de rasă neagră.

Tuse:

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

Chirurgie/Anestezie:

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

Pacienți cu diabet zaharat:

La pacienții cu diabet zaharat tratați cu antidiabetice orale sau insulină, controlul glicemiei trebuie monitorizat strict în prima lună de tratament cu Viacorlix, mai ales dacă este prezentă hipokaliemia (vezi pct. 4.5).

Medicamente care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu:

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

Hiperkaliemie:

La unii pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril, s-au observat creșteri ale 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 insuficiența renală, alterarea funcției renale, vârsta (>70 ani), diabetul zaharat, evenimente intercurrente, în special deshidratarea, decompensarea cardiacă acută, acidoza metabolică și utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid, utilizate în monoterapie sau în asociere), a suplimentelor de potasiu sau a înlocuitorilor de sare ce conțin potasiu; sau pacienți care utilizează alte medicamente asociate cu creșterea kaliemiei (de exemplu, heparina, co-trimoxazol cunoscut și sub denumirea trimetoprim/sulfametoxazol, alți inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, acid acetilsalicilic ≥ 3 g/zi, inhibitori de COX-2 și AINS neselective, medicamente imunosupresoare cum sunt ciclosporina sau tacrolimus, trimetoprim) și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocați ai receptorilor de angiotensină. Utilizarea suplimentelor de potasiu, a diureticelor care economisesc potasiu sau a înlocuitorilor de sare ce conțin potasiu, în special la pacienții cu funcție renală alterată, poate duce la o creștere semnificativă a potasiului seric. Hiperkaliemia poate produce aritmii grave, uneori letale. Diureticele care economisesc potasiu și blocații receptorilor de angiotensină trebuie utilizate cu prudență la pacienți la care se administrează inhibitori ECA și este necesară monitorizarea potasemiei și a funcției renale. Dacă utilizarea concomitentă a Viacorlix cu oricare dintre medicamentele de mai sus este considerată justificată, aceasta trebuie făcută cu precauție și cu monitorizarea frecventă a kaliemiei (vezi pct. 4.5).

Hipokaliemie:

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 rhabdomioliză, în special în contextul hipokaliemiei severe. Riscul apariției hipokaliemiei (< 3,4 mmol/l) trebuie prevenit la anumiți pacienți cu risc crescut, cum sunt pacienții vârstnici cu malnutriție și / sau tratamente medicamentoase multiple, pacienții cu ciroză cu edeme și ascită, pacienții cu boală coronariană și insuficiență cardiacă. În aceste cazuri, hipokaliemia crește toxicitatea cardiacă a medicamentelor digitale și riscul aritmiilor.

De asemenea, pacienții cu sindrom QT lung sunt la risc, indiferent dacă etiologia este congenitală sau iatrogenă. Hipokaliemia, dar și bradicardia, acționează ca un factor favorizant pentru apariția aritmiilor severe, în special *torsada vârfurilor* cu potențial letal.

În toate situațiile indicate mai sus este necesară monitorizarea mai frecventă a kaliemiei. Prima determinare a kaliemiei trebuie realizată în cursul primei săptămâni după începerea tratamentului.

Detectarea hipokaliemiei necesită corectarea acesteia. Hipokaliemia identificată în asociere cu hipomagneziemie poate fi refractară la tratament, cu excepția cazului în care concentrația plasmatică de magneziu este corectată.

Hipercalcemie:

Diureticele tiazidice și cele înrudite cu tiazidele pot reduce excreția urinară a calciului și pot determina o creștere ușoară și tranzitorie a calcemiei. Hipercalcemia brutală poate fi legată de existența unui hiperparatiroidism nedignosticat.

În aceste cazuri, tratamentul trebuie întrerupt înaintea investigării funcției glandelor 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).

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

Sulfonamidele sau derivații de sulfonamidă sunt medicamente ce pot provoca o reacție idiosincritică, 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.

Acid uric:

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

Sportivi:

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

Natriemie:

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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 medicamentul combinat 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 induc hiperkaliemie:

Deși potasiul seric rămâne de obicei în limite normale, la anumiți pacienți tratați cu Viacorlix poate apărea hiperkaliemie. Anumite medicamente sau clase terapeutice pot intensifica apariția hiperkaliemiei: aliskiren, săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiul (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 trimetoprim este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiul, cum este amiloridul. Asocierea Viacorlix cu aceste medicamente crește riscul de hiperkaliemie. Prin urmare, utilizarea concomitentă a Viacorlix 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 poli(acrilonitril)), 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 (vezi pct. 4.4):

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).

Estramustină:

Risc de creștere a reacțiilor adverse cum este edemul angioneurotic (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). Inhibitorii ECA nu trebuie asociați cu medicamente care cresc potasiul seric, cu excepția cazurilor de hipokaliemie.

Asocierea Viacorlix 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 informațiile de mai jos.

Litiu:

În timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai ECA s-au raportat creșteri reversibile ale concentrației plasmatice a litiului și ale toxicității acestuia. Nu se recomandă utilizarea Viacorlix în

asociere cu litiu, dar dacă această asociere se dovedește necesară, trebuie monitorizate cu atenție concentrațiile plasmatice ale litiului (vezi pct. 4.4).

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 Viacorlix, medicament ce conține amlodipină, un blocant al canalelor de calciu, la pacienții susceptibili de hipertermie malignă sau în timpul tratamentului pentru hipertermie malignă.

Administrări concomitente care necesită prudență:

Medicamente care determină torsada vârfurilor, cum sunt, dar fără a se limita la:

- medicamente antiaritmice din clasa Ia (de exemplu, chinidină, hidrochinidină, disopiramidă),
- medicamente antiaritmice din clasa III (de exemplu, amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă, bretiliu);
- unele antipsihotice:
 - fenotiazine (de exemplu, clorpromazină, ciamemazină, levomepromazină, tioridazină, trifluoperazină),
 - benzamide (de exemplu, amisulpridă, sulpiridă, sultopridă, tiapridă),
 - butirofenone (de exemplu, droperidol, haloperidol),
 - alte antipsihotice (de exemplu, pimozidă),
- alte substanțe (de exemplu, bepridil, cisapridă, difemanil, eritromicină administrată i.v., halofantrină, mizolastină, pentamidină, sparfloxacină, moxifloxacină, vincamină administrată i.v., metadonă, astemizol, terfenadină).

Risc crescut de aritmii ventriculare, în special *torsada vârfurilor* (hipokaliemia este un factor de risc).

Se recomandă monitorizarea pentru depistarea hipokaliemiei și corectarea acesteia, dacă este necesar, înainte de a introduce această combinație. Se recomandă monitorizarea clinică, a electroliților serici și a ECG.

Utilizați medicamente care nu prezintă dezavantajul de a induce torsada vârfurilor în prezența hipokaliemiei.

Alte medicamente care pot determina hipokaliemie: amfotericină B (în administrare i.v.), glucocorticoizi și mineralocorticoizi (în administrare sistemică), tetracosactidă, laxative stimulante

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 concomitent cu glicozide cardiace. Trebuie utilizate laxative non-stimulante.

Medicamente antidiabetice (insulină, antidiabetice orale):

Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a medicamentelor antidiabetice (insulină, antidiabetice orale) poate intensifica 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.

Baclofen:

Efect antihipertensiv crescut. Monitorizați tensiunea arterială, funcția renală și, dacă este necesar, ajustați doza medicamentului antihipertensiv.

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 Viacorlix.

În hipertensiunea arterială, atunci când tratamentul anterior cu diuretic a produs depleție de volum/sare, diureticul trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu Viacorlix, situație în care tratamentul cu un diuretic care nu economisește potasiu poate fi reluat ulterior.

Funcția renală (creatininemia) trebuie monitorizată în timpul primelor săptămâni de tratament cu Viacorlix.

Diuretice care economisesc potasiu (eplerenonă, spironolactonă, triamteren, amilorid):

Cu eplerenonă și spironolactonă la doze cuprinse între 12,5 mg și 50 mg pe zi în asociere cu doze mici de inhibitori ai 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.

Deși asocierile medicamentoase judicioase sunt utile pentru unii dintre pacienți, cu toate acestea poate apărea hipokaliemie sau hiperkaliemie, în special la pacienții cu insuficiență renală sau diabet zaharat. Potasiul seric și ECG trebuie monitorizate și, dacă este necesar, se recomandă reevaluarea tratamentului.

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

Atunci când inhibitorii ECA și indapamida sunt administrați concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu, 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 Viacorlix cu AINS poate duce la un risc crescut de deteriorare a funcției renale, inclusiv posibilitatea apariției insuficienței renale acute și o creștere a potasiului seric, 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.

Inductori ai CYP3A4:

Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 poate determina variații ale concentrațiilor plasmatiche ale 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 de Viacorlix.

Există un risc crescut de hipotensiune arterială la pacienții care sunt tratați cu claritromicină în asociere cu amlodipină. Se recomandă atenta monitorizare a pacienților atunci când amlodipina este asociată cu claritromicină.

Digitalice:

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.

Administrări concomitente care necesită oarecare prudență:

Medicamente antihipertensive (cum sunt beta-blocantele), vasodilatatoare, antidepresive cu structură asemănătoare imipraminei, neuroleptice :

Administrarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectul hipotensiv al Viacorlix și riscul de hipotensiune arterială ortostatică (efect aditiv).

Administrarea concomitentă cu nitroglicerină, alți nitrați sau alte medicamente vasodilatatoare poate reduce suplimentar tensiunea arterială și, prin urmare, se recomandă precauție la utilizare.

Metformin:

Risc crescut de acidoză lactică indusă de metformin, determinată de o posibilă insuficiență renală funcțională asociată cu 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.

Antidepresive triciclice/Antipsihotice/Anestezice:

Utilizarea concomitentă a unor anumite anestezice, antidepresive triciclice și antipsihotice cu Viacorlix poate determina o scădere mai accentuată a valorilor tensionale.

Simpatomimetice:

Simpatomimeticele pot diminua efectul antihipertensiv al Viacorlix.

Corticosteroizi, tetracosactidă:

Scădere a efectului antihipertensiv (retenție de apă și sare determinată de corticosteroizi).

Alfa-blocante (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin):

Efect antihipertensiv crescut și risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică.

Inhibitori ai mTOR:

Inhibitorii mTOR, cum sunt sirolimus, temsirolimus și everolimus, sunt substraturi ale CYP3A. Amlodipina este un inhibitor slab al CYP3A. Utilizarea concomitentă inhibitorilor mTOR și amlodipinei poate crește expunerea la inhibitorii mTOR.

Amifostină:

Poate potența efectul antihipertensiv al amlodipinei.

Aur:

Reacțiile nitritoide (cu simptome care includ eritem facial tranzitor, greață, vărsături și hipotensiune arterială) au fost raportate rar la pacienții cărora li s-a administrat aur injectabil (aurotiomalat de sodiu) concomitent cu inhibitorii ai ECA, inclusiv perindopril.

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.

Tacrolimus:

Există un risc de creștere a concentrației plasmatică a tacrolimus atunci când este administrat în asociere cu amlodipină și de creștere a creatininemiei, fără nici o modificare a concentrațiilor

ciclosporinei, atunci când este administrat în asociere cu indapamidă, chiar în absența depleției hidrosaline.

Pentru a evita toxicitatea tacrolimus, administrarea Viacorlix la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrației plasmatice a tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus, atunci când este necesar.

Ciclosporină:

Risc de creștere a concentrației plasmatice a creatininei, fără modificarea concentrației plasmatice a ciclosporinei, atunci când este administrată în asociere cu indapamidă, chiar în absența depleției hidrosaline.

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 minime a ciclosporinei (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.

Grepfrut:

Administrarea Viacorlix împreună cu grepfrut sau suc de grepfrut nu este recomandată deoarece biodisponibilitatea amlodipinei poate fi crescută la unii pacienți, ceea ce accentuează efectul de scădere a tensiunii arteriale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Datorită efectelor fiecărui medicament din această combinație cu doze fixe asupra sarcinii și alăptării, Viacorlix nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină. Viacorlix este contraindicat în timpul trimestrului al doilea și al treilea de sarcină.

Viacorlix nu este recomandat în timpul alăptării. Decizia de întrerupere a alăptării sau de întrerupere a tratamentului cu Viacorlix 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 să urmeze 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 adecvat, 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 privind utilizarea indapamidei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate privind utilizarea în sarcină). 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 intrauterină a feților cu vârste gestaționale în apropierea termenului, s-au raportat cazuri rare de hipoglicemie și trombocitopenie la nou-născuți.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Alăptare

Viacorlix 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.

Amlodipină:

Amlodipina se excretă în laptele uman. Din doza maternă sugarul primește un procent estimat la un interval intercuartil de 3 – 7%, cu un maximum de 15%. Efectul amlodipinei asupra sugarilor nu este cunoscut.

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, administrate în timpul alăptării, au condus la reducerea sau chiar supresia lactației.

Fertilitate

Comune perindoprilului și indapamidei:

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere nu au evidențiat nici un efect asupra fertilității la șobolani de ambele sexe (vezi pct. 5.3). Nu se anticipează nici un 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 Viacorlix asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Perindoprilul, amlodipina și indapamida pot avea influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă pacienții manifestă amețeli, cefalee, fatigabilitate, oboseală 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 cu Viacorlix.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent după administrarea separată a perindoprilului, amlodipinei și indapamidei sunt: hipokaliemie, edeme, amețeli, cefalee, parestezii, somnolență, disgeuzie, afectare a vederii, diplopie, tinitus, vertij, palpitații, eritem facial tranzitoriu, hipotensiune arterială (și efecte datorate hipotensiunii arteriale), tuse, dispnee, tulburări gastro-intestinale (dureri abdominale, constipație, diaree, greață, dispepsie, vărsături), modificări ale tranzitului intestinal, prurit, erupție cutanată tranzitorie, erupții cutanate maculopapulare, spasme musculare, edem al articulațiilor (edem al gleznelor), astenie, fatigabilitate.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel:

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul tratamentului cu perindopril, amlodipină sau indapamidă administrate separat 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	Amlodipină	Indapamidă
Infecții și infestări	Rinită	Foarte rare	Mai puțin frecvente	-
Tulburări endocrine	Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)	Rare	-	-
Tulburări hematologice și limfatică	Eozinofilie	Mai puțin frecvente*	-	-
	Agranulocitoză (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-	Foarte rare
	Anemie aplastică	-	-	Foarte rare
	Pancitopenie	Foarte rare	-	-
	Leucopenie (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Foarte rare	Foarte rare
	Neutropenie (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-	-
	Anemie hemolitică	Foarte rare	-	Foarte rare
	Trombocitopenie (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Foarte rare	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	-	Foarte rare	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	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	Cu frecvență necunoscută
	Hipercalcemie	-	-	Foarte rare
	Insomnie	-	Mai puțin frecvente	-

Tulburări psihice	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	-
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli (în special la începutul tratamentului)	Frecvente	Frecvente	-
	Cefalee (în special la începutul tratamentului)	Frecvente	Frecvente	Rare
	Parestezii	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
	Somnolență (în special la începutul tratamentului)	Mai puțin frecvente*	Frecvente	-
	Hipoestezie	-	Mai puțin frecvente	-
	Disgeuzie	Frecvente	Mai puțin frecvente	-
	Tremor	-	Mai puțin frecvente	-
	Sincope	Mai puțin frecvente*	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Hipertonie	-	Foarte rare	-
	Neuropatie periferică	-	Foarte rare	-
	Accident vascular cerebral, posibil secundar hipotensiunii arteriale marcate la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-	-
	Tulburare extrapiramidală (simptom extrapiramidal)	-	Cu frecvență necunoscută	-
Tulburări oculare	Afectare a vederii	Frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Glaucom acut cu unghi închis	-	-	Cu frecvență necunoscută
	Efuziune coroidiană	-	-	Cu frecvență necunoscută
	Diplopie	-	Frecvente	-
	Miopie	-	-	Cu frecvență necunoscută
	Vedere încețoșată	-	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare	Tinitus	Frecvente	Mai puțin frecvente	-
	Vertij	Frecvente	-	Rare
Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente *	Frecvente	-
	Tahicardie	Mai puțin frecvente *	-	-
	Angină pectorală (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-	-
	Aritmii (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)	Foarte rare	Mai puțin frecvente	Foarte rare
	Infarct miocardic, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc	Foarte rare	Foarte rare	-

	crescut (vezi pct. 4.4)			
	Torsada vârfurilor (potențial letală) (vezi pct. 4.4 și 4.5)	-	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Eritem facial tranzitoriu	Rare*	Frecvente	-
	Hipotensiune arterială (și efecte datorate hipotensiunii arteriale) (vezi pct. 4.4)	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare
	Vasculită	Mai puțin frecvente*	Foarte rare	-
	Fenomen Raynaud	Cu frecvență necunoscută	-	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Frecvente	Mai puțin frecvente	-
	Dispnee	Frecvente	Frecvente	-
	Bronhospasm	Mai puțin frecvente	-	-
	Pneumonie eozinofilică	Foarte rare	-	-
Tulburări gastro-intestinale	Dureri abdominale	Frecvente	Frecvente	-
	Constipație	Frecvente	Frecvente	Rare
	Diaree	Frecvente	Frecvente	-
	Dispepsie	Frecvente	Frecvente	-
	Greață	Frecvente	Frecvente	Rare
	Vărsături	Frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Xerostomie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
	Modificări ale tranzitului intestinal	-	Frecvente	-
	Hiperplazie gingivală	-	Foarte rare	-
	Pancreatită	Foarte rare	Foarte rare	Foarte rare
Gastrită	-	Foarte rare	-	
Tulburări hepatobiliare	Hepatită citolitică sau colestatică (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	Icter	-	Foarte rare	-
	Tulburări ale funcției hepatice	-	-	Foarte rare
	Posibilitatea apariției encefalopatiei hepatice în caz de insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4)	-	-	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Frecvente	Mai puțin frecvente	-
	Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente	Mai puțin frecvente	-
	Exantem	-	Mai puțin frecvente	-
	Erupții maculopapulare	-	-	Frecvente
	Urticarie (vezi pct 4.4)	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare
	Angioedem al feței, extremităților, buzelor, membranelor mucoase, limbii, gotei și/sau laringelui (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Foarte rare
	Alopecie	-	Mai puțin frecvente	-
	Purpură	-	Mai puțin	Mai puțin

			frecvente	frecvente
	Modificări de culoare ale pielii	-	Mai puțin frecvente	-
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	-
	Reacții de fotosensibilitate (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente*	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	Pemfigoid	Mai puțin frecvente*	-	-
	Agravare a psoriazisului	Rare	-	-
	Eritem polimorf	Foarte rare	Foarte rare	-
	Sindrom Stevens-Johnson	-	Foarte rare	Foarte rare
	Dermatită exfoliativă	-	Foarte rare	-
	Necroliză epidermică toxică	-	Cu frecvență necunoscută	Foarte rare
	Edem Quincke	-	Foarte rare	-
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Edem al articulațiilor (edem al gleznelor)	-	Frecvente	-
	Artralгии	Mai puțin frecvente*	Mai puțin frecvente	-
	Slăbiciune musculară	-	-	Cu frecvență necunoscută
	Mialgii	Mai puțin frecvente*	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Rabdomioliză	-	-	Cu frecvență necunoscută
	Dureri lombare	-	Mai puțin frecvente	-
	Posibilitatea agravării lupusului eritematos sistemic acut diseminat pre-existent	-	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	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
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Disfuncții erectile	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Ginecomastie	-	Mai puțin frecvente	-
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Frecvente	Frecvente	-
	Fatigabilitate	-	Frecvente	Rare
	Edem	-	Foarte frecvente	-
	Edem periferic	Mai puțin frecvente*	-	-
	Dureri toracice	Mai puțin frecvente*	Mai puțin frecvente	-
	Durere	-	Mai puțin	-

			frecvente	
	Stare generală de rău	Mai puțin frecvente*	Mai puțin frecvente	-
	Pirexie	Mai puțin frecvente*	-	-
Investigații diagnostice	Creștere a greutateii corporale	-	Mai puțin frecvente	-
	Scădere a greutateii corporale	-	Mai puțin frecvente	-
	Creșterea ureei serice	Mai puțin frecvente*	-	-
	Creșterea creatininei serice	Mai puțin frecvente*	-	-
	Creșterea bilirubinei serice	Rare	-	-
	Creșterea enzimelor hepatice serice	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
	Scăderea hemoglobinei și hematocritului (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-	-
	Interval QT prelungit pe electrocardiogramă (vezi pct. 4.4 and 4.5)	-	-	Cu frecvență necunoscută
	Creșterea acidului uric seric	-	-	Cu frecvență necunoscută
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	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 plasmatice 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 plasmatice 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 plasmatice 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 direct la:

Agencia 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 Viacorlix la om.

Perindopril

Sunt disponibile date limitate privind supradozajul la om.

Simptome:

Simptomele asociate supradozajului cu inhibitori ai ECA pot include hipotensiune arterială, șoc circulator, tulburări hidroelectrolitice, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeli, anxietate și tuse.

Tratament:

Tratamentul recomandat în caz de supradozaj constă în administrarea unei soluții saline izotone în perfuzie venoasă. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în poziție de șoc. Dacă este disponibil, poate fi luat în considerare tratamentul cu angiotensină II în perfuzie și/sau administrare intravenoasă de catecolamine. Perindoprilul poate fi îndepărtat din circulația sistemică prin hemodializă (vezi pct. 4.4). Utilizarea unui stimulator cardiac extern este indicată pentru bradicardia rezistentă la tratament. Semnele vitale, nivelul electroliților plasmatici și concentrația de creatinină plasmatică trebuie monitorizate continuu.

Amlodipină

Experiența privind supradozajul intențional 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 până la și inclusiv cu șoc hipotensiv cu posibilă evoluție letală.

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.

Abordare terapeutică:

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

Dacă nu există contraindicații pentru administrare, un medicament 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.

Indapamidă

Simptome:

Indapamida nu a prezentat efecte toxice până la doza de 40 mg, adică de 16 ori doza terapeutică.

Semnele intoxicației acute sunt reprezentate de tulburările hidroelectrolitice (hiponatremie, hipokalemie). Din punct de vedere clinic, pot apărea greață, vărsături, hipotensiune arterială, crampe, vertij, somnolență, stare de confuzie, poliurie sau oligurie mergând până la anurie (determinată de hipovolemie).

Abordare terapeutică:

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.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, inhibitori ai ECA, alte combinații, perindopril, amlodipină, indapamidă. Codul ATC: C09BX01.

Viacorlix este o combinație de trei medicamente 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, amlodipina este un inhibitor al influxului de ioni de calciu aparținând grupei dihidropiridinelor, iar indapamida este un diuretic clorosulfanilamidic.

Proprietățile farmacologice ale Viacorlix derivă din cele ale fiecărui medicament în parte. Combinația acestor medicamente produce un efect antihipertensiv sinergic aditiv.

Mecanism de acțiune

Perindopril:

Perindoprilul este un inhibitor al enzimei care transformă angiotensina I în angiotensină II (enzima de conversie a angiotensinei ECA). Enzima de conversie sau kinaza este o exopeptidază care permite conversia angiotensinei I în angiotensină II vasoconstrictoare dar produce și degradarea bradikininei vasodilatatoare într-o heptapeptidă inactivă. Inhibarea ECA determină o reducere a angiotensinei II din plasmă, care conduce la creșterea activității reninei plasmatică (prin inhibarea feedback-ului negativ al eliberării de renină) și scade secreția de aldosteron. Deoarece ECA inactivează bradikinina, inhibarea ECA determină, de asemenea, creșterea activității sistemului kinină-kalikreină circulant și local (și astfel activarea sistemului prostaglandinelor). Este posibil ca acest mecanism să contribuie la acțiunea inhibitorilor ECA de scădere a tensiunii arteriale și este responsabil parțial pentru anumite reacții adverse (de exemplu, tuse).

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

Amlodipină:

Amlodipina este un inhibitor al influxului ionilor de calciu din clasa 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.

Indapamidă:

Indapamida este un derivat de sulfonamidă non-tiazidic cu un inel indolic, aparținând clasei diureticelor. La doza de 2,5 mg pe zi, indapamida exercită o activitate antihipertensivă prelungită la subiecții umani.

Efecte farmacodinamice:

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 determină o reducere a hipertrofiei ventriculare stânga.

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.

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 plasmatic și este indicată pentru utilizarea la pacienți cu astm bronșic, diabet zaharat și gută.

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 eficient, 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.

Eficacitate și siguranță clinică:

Perindopril/amlodipină:

Studiul ASCOT-BPLA a urmărit să compare două strategii de tratament antihipertensiv (amlodipină ± perindopril comparativ cu atenolol ± bendroflumetiazidă) pentru prevenția evenimentelor din boala cardiacă coronariană, la 19257 pacienți cu hipertensiune arterială și fără antecedente de boală coronariană, dar cu cel puțin alți 3 factori de risc cardiovascular.

Criteriul de evaluare finală principal combinat a fost reprezentat de infarct miocardic non-letal și boală cardiacă coronariană letală. Studiul a fost întrerupt prematur datorită unei reduceri semnificative a mortalității în brațul cu amlodipină, comparativ cu brațul cu atenolol.

Asocierea amlodipină ± perindopril a redus tensiunea arterială brahială mai eficient decât schema de tratament cu atenolol, cu o diferență medie în studiu a tensiunii arteriale sistolice de 2,7 mmHg ($p < 0,0001$) și cu o diferență a tensiunii arteriale diastolice de 1,9 mmHg ($p < 0,0001$). Comparativ cu

schema de tratament cu atenolol, asocierea amlodipină ± perindopril a redus riscul de infarct miocardic (IM) non-letal + boala cardiacă coronariană letală cu 10%, iar dacă s-a considerat și IM silențios, cu 13% ($p=0,04$); evenimente coronariene cu 13% ($p=0,007$); evenimente și proceduri cardiovasculare cu 16% ($p<0,0001$); mortalitate de orice cauză cu 11% ($p=0,02$); mortalitate cardiovasculară cu 24% ($p=0,001$); accidente vasculare cerebrale letale sau neletale cu 23% ($p=0,0003$); apariția cazurilor de diabet zaharat cu 30% ($p=0,001$); apariția insuficienței renale cu 15% ($p=0,02$); insuficiență cardiacă letală și non-letală cu 16% (NS).

Într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, cu control activ, cu durata de 6 luni, 1774 pacienți cu hipertensiune arterială ușoară spre moderată au primit fie asocierea perindopril 3,5 mg/amlodipină 2,5 mg, cu posibilitatea de creștere a dozei la 7 mg/5 mg și la 14 mg/10 mg, și apoi de asociere a dozei de 14 mg/10 mg cu indapamidă 1,5 mg, fie o asociere valsartan-amlodipină (valsartan 80 mg, cu creșterea dozei la 160 mg și apoi asocierea valsartan/amlodipină 160 mg/5 mg, până la valsartan/amlodipină 160 mg/10 mg).

După 3 luni, asocierea perindopril/amlodipină a demonstrat o reducere medie a TAS/TAD semnificativă clinic și statistic (25,9/16,9 mmHg), comparativ cu asocierea valsartan-amlodipină (23,6/15,5 mmHg) ($p<0,001$ pentru toate cazurile de comparat).

Tensiunea arterială a fost controlată la 56,4% dintre pacienții tratați cu asocierea perindopril/amlodipină, comparativ cu 49,0% dintre cei cu asocierea valsartan-amlodipină ($p=0,002$), iar rata de răspuns a fost de 87,4% comparativ cu 81,6% ($p<0,001$).

Superioritatea asocierii perindopril/amlodipină față de asocierea valsartan-amlodipină asupra scăderii tensiunii arteriale și ratelor de răspuns a fost observată din prima lună și s-a menținut la fiecare vizită, până la 6 luni.

Aceste rezultate au fost confirmate în cadrul unei monitorizări automate a tensiunii arteriale (MATA) efectuată la un subgrup de 1029 pacienți. La 3 luni și la 6 luni, scăderea TAS și TAD medii timp de 24 ore a fost mai mare pentru asocierea perindopril/amlodipină (15,5/9,4 mmHg și, respectiv, 17/10,4 mmHg), comparativ cu asocierea valsartan-amlodipină (12,7/8,0 mmHg și, respectiv, 14,7/9,2 mmHg) ($p\leq 0,001$).

În cadrul unei perioade deschise de urmărire de 8 luni, efectuată la 1554 pacienți, profilul de siguranță al asocierii perindopril/amlodipină a fost în concordanță cu profilele de siguranță ale perindoprilului și amlodipinei administrate separat.

Într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, cu control activ, cu durata de 9 luni, 3270 pacienți cu hipertensiune arterială ușoară până la severă au primit fie perindopril 3,5 mg/amlodipină 2,5 mg, cu posibilitatea de creștere a dozei la 7 mg/5 mg, 14 mg/5 mg și apoi la 14 mg/10 mg, fie o asociere irbesartan-hidroclorotiazidă (irbesartan 150 mg, apoi irbesartan/ hidroclorotiazidă 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg și 300 mg/25 mg).

Proporția pacienților cu tensiunea arterială controlată a crescut semnificativ statistic pentru fiecare dintre dozele asocierii perindopril/amlodipină, pe parcursul fiecărei perioade de evaluare ($p<0,001$ la 3 luni și $p\leq 0,003$ la 6 luni).

După 6 luni de tratament, scăderea medie a tensiunii arteriale a fost similară în grupul perindopril/amlodipină (22,0/10,1 mmHg) și în grupul irbesartan-hidroclorotiazidă (22,5/9,6 mmHg), atât pentru TAS ($p=0,116$), cât și pentru TAD ($p=0,050$).

Cele mai frecvente reacții adverse în studiile clinice au fost senzația de amețală, tusea și edemul.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice au fost în concordanță cu cele anticipate pe baza profilelor de siguranță ale fiecărui medicament perindopril și amlodipină luate separat.

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) $> 120 \text{ g/m}^2$ la bărbați și $> 100 \text{ g/m}^2$ 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% 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 macrovasculare și microvasculare la pacienți cu diabet zaharat de tip 2.

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

În total, 11140 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 (valori medii: vârsta=66 ani, IMC=28 kg/m², 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=5571) sau tratament bazat pe combinația perindopril/indapamidă (n=5569).

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% ÎÎ [0,828;0,996], p=0,041. Acest beneficiu a constat în reducerea semnificativă a riscului relativ cu 14% în privința mortalității totale (95% ÎÎ [0,75;0,98], p=0,025), cu 18% în ceea ce privește decesul cardiovascular (95% ÎÎ [0,68;0,98], p=0,027) și cu 21% în ceea ce privește evenimentele renale (95% ÎÎ [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 macrovasculare și microvasculare, pentru grupul tratat cu perindopril/indapamidă comparativ cu grupul placebo (95% ÎÎ [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% ÎÎ [0,73;0,97], p=0,019), cu 20% în privința decesului cardiovascular (95% ÎÎ [0,66;0,97], p=0,023) și cu 20% în ceea ce privește evenimentele renale totale (95% ÎÎ [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 33357 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; ÎI 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; ÎI 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 criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la 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 Viacorlix la copii și adolescenți.

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Viacorlix:

Administrarea concomitentă a combinației în doză fixă perindopril/amlodipină și indapamidă nu modifică proprietățile farmacocinetice ale acestora comparativ cu administrarea separată.

Perindopril

Absorbție

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.

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.

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

Distribuție

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

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.

Amlodipină:

Absorbție, distribuție, legare de proteinele plasmatică:

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%. 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.

Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de alimente.

Metabolizare, eliminare:

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 de ore și corespunde unei doze zilnice unice. Amlodipina este metabolizată extensiv la nivel hepatic în metaboliți inactivi și excretată pe cale urinară în proporție de 10% ca amlodipină nemodificată și 60% sub formă de metaboliți.

Indapamidă:

Absorbție:

Indapamida este complet și rapid absorbită după administrare orală. Concentrația plasmatică maximă este atinsă după 1 – 2 ore de la administrare.

Distribuție:

Indapamida este concentrată la nivelul eritrocitelor și se leagă în proporție de 79% de proteinele plasmatică și de eritrocite. Datorită liposolubilității înalte, este absorbită la nivelul pereților vasculari ai musculaturii netede.

Metabolizare și eliminare:

70% dintr-o doză unică administrată oral se elimină pe cale urinară, iar 23% pe cale digestivă. Indapamida are un grad mare de metabolizare, iar 7% din indapamida nemodificată se regăsește în urină după 48 ore de la administrare. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare (faza β) este de aproximativ 15 – 18 ore.

Grupe speciale de pacienți:

Copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani):

Nu sunt disponibile date farmacocinetice la copii și adolescenți.

Vârstnici:

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.

Inițierea tratamentului trebuie realizată cu precauție la pacienții vârstnici, după evaluarea funcției renale.

Eliminarea perindoprilului este redusă la vârstnici. Funcția renală trebuie monitorizată. Prin urmare, urmărirea medicală de rutină va include monitorizarea creatininei și potasiului (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică

Se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Datele privind administrarea amlodipinei la pacienți cu insuficiență hepatică sunt foarte limitate. Pacienții cu insuficiență hepatică au un clearance al amlodipinei scăzut, ceea ce determină un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai lung și o creștere a ASC de aproximativ 40-60%.

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).

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. La șobolan și șoarece, în studiile de lungă durată, nu s-au observat efecte carcinogene. Fertilitatea nu a fost afectată la masculii sau femelele de șobolan.

Amlodipină:

Toxicitatea asupra funcției de reproducere:

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.

Afectarea fertilității:

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/m²) 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 plasmatică a hormonului de stimulare foliculară și a testosteronului, precum și scăderi ale densității spermei, ale numărului de spermatozoizi maturi și ale celulelor Sertoli.

Carcinogenitate, mutagenitate:

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/m²) 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

Indapamidă:

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

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.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

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

Celuloză microcristalină (E460)

Croscarmeloză sodică (E468)

Stearat de magneziu (E470b)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Amidon de porumb pregelatinizat

Film:

Glicerol (E422)

Hipromeloză 6 mPa.s (E464)

Macrogol 6000

Stearat de magneziu (E470b)

Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Pentru flaconul cu 10 comprimate filmate: după prima deschidere, Viacorlix trebuie utilizat în termen de 10 zile.

Pentru flaconul cu 30 comprimate filmate: după prima deschidere, Viacorlix trebuie utilizat în termen de 30 zile.

Pentru flaconul cu 100 comprimate filmate: după prima deschidere, Viacorlix trebuie utilizat în termen de 100 zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

10, 30, 60 sau 90 comprimate filmate ambalate în flacon de polipropilenă, prevăzut cu reductor de flux din polietilenă de joasă densitate și capac, ce conține desicant.

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

Cutie cu 1 flacon a 10 comprimate filmate

Cutie cu 1 flacon a 30 comprimate filmate

Cutie cu 2 flacoane a 30 comprimate filmate

Cutie cu 3 flacoane a 30 comprimate filmate

Cutie cu 1 flacon a 100 comprimate filmate

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

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14832/2022/01 - ambalaj cu 1 flacon cu 10 comprimate filmate

14832/2022/02 - ambalaj cu 1 flacon cu 30 comprimate filmate

14832/2022/03 - ambalaj cu 60 comprimate filmate (2 flacoane a 30 comprimate)

14832/2022/04 - ambalaj cu 90 comprimate filmate (3 flacoane a 30 comprimate)

14832/2022/05 - ambalaj cu 100 comprimate filmate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Date primei autorizări: Iulie 2018

Data reînnoirii autorizației: Decembrie 2022.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2022