

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Co-Prenessa Neo 5 mg/1,25 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține perindopril arginină 5 mg (echivalent cu perindopril 3,395 mg) și indapamidă 1,25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate de culoare albă sau aproape albă, în formă de capsulă, cu linie mediană pe ambele fețe, marcate cu „A” de o parte a liniei mediane și cu „1” pe partea cealaltă.

Dimensiunile comprimatului: aproximativ 8 mm x 5 mm.

Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți. Co-Prenessa Neo 5 mg/1,25 mg este indicat la pacienții, ale căror tensiune arterială nu este controlată adecvat numai prin administrarea de perindopril.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Un comprimat Co-Prenessa Neo 5 mg/1,25 mg pe zi, administrat în doză unică, de preferat dimineața, înainte de micul dejun. Când este posibil, se recomandă stabilirea treptată, individuală a dozei, în funcție de componente. Comprimatul Co-Prenessa Neo 5 mg/1,25 mg trebuie utilizat atunci când tensiunea arterială nu este controlată adecvat cu perindopril arginină 2,5 mg/indapamidă 0,625 mg (jumătate de comprimat Co-Prenessa Neo 5 mg/1,25 mg).

Când este adecvat, din punct de vedere clinic, poate fi luată în considerare trecerea directă de la monoterapie la comprimate de Co-Prenessa Neo 5 mg/1,25 mg.

Vârstnici (vezi pct. 4.4)

Tratamentul cu Co-Prenessa Neo 5 mg/1,25 mg trebuie inițiat după evaluarea răspunsului tensiunii arteriale și a funcției renale.

Insuficiență renală (vezi pct. 4.4)

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

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-60 ml/min) se recomandă inițierea tratamentului cu doze adecvate ale medicamentelor individuale administrate concomitent.

La pacienții cu un clearance al creatininei mai mare sau egal cu 60 ml/min nu este necesară ajustarea dozelor.

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

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

În caz de insuficiență hepatică severă, tratamentul este contraindicat.

La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, nu este necesară ajustarea dozelor.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța perindopril arginină/indapamidă nu au fost stabilite la copii și adolescenți. Nu există date disponibile.

Co-Prenessa Neo nu trebuie utilizat la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

Legate de perindopril:

- Hipersensibilitate la perindopril sau la oricare alt inhibitor al ECA;
- Antecedente de angioedem (edem Quincke) asociat terapiei anterioare cu inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.4);
- Angioedem ereditar sau idiopatic;
- Trimestrul al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct.4.4 și 4.6);
- Administrarea concomitentă a Co-Prenessa Neo 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);
- Administrarea concomitentă cu terapia cu sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.4 și 4.5).
- Tratamente extracorporale care duc la contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5);
- Stenoza bilaterală a arterelor renale semnificativă clinic sau stenoza arterei renale pe rinichi unic funcțional (vezi pct. 4.4).

Legate de indapamidă:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la orice altă sulfonamidă;
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min);
- Encefalopatie hepatică;
- Insuficiență hepatică severă;
- Hipokaliemie.

Legate de Co-Prenessa Neo:

- Hipersensibilitate la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Din cauza lipsei experienței clinice, Co-Prenessa Neo nu trebuie utilizat la:

- pacienții care efectuează ședințe de dializă;
- pacienții cu insuficiență cardiacă decompensată netratată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări speciale

Legate de perindopril și indapamidă:

Litiu

Tratamentul concomitent cu litiu și combinația dintre perindopril și indapamidă nu este, de obicei, recomandat (vezi pct 4.5).

Legate de perindopril:

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

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților 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, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

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

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

Diuretice ce economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu

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

Neutropenie/agranulocitoză/trombocitopenie/anemie

La pacienți în tratament cu inhibitori ECA a fost raportată neutropenie/agranulocitoză, trombocitopenie și anemie. La pacienții cu funcție renală normală, fără alți factori de risc, neutropenia apare rareori. Perindoprilul trebuie utilizat cu precauție extremă la pacienți cu boli vasculare de collagen, pacienți în tratament imunodepresiv, tratament cu allopurinol sau procainamidă, sau cei care prezintă o asocieră a acestor factori de risc, în special pe fondalul unei insuficiențe renale preexistente. Unii dintre acești pacienți au dezvoltat infecții grave, care, în unele cazuri, nu au răspuns la tratament intensiv cu antibiotice. Dacă perindoprilul este utilizat la acești pacienți, se recomandă monitorizarea periodică a numărului de leucocite, iar pacienții trebuie sfătuiți să anunțe apariția oricărui semn de infecție (de exemplu, durere faringiană, creșterea temperaturii corpului) (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Hipertensiune renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială și insuficiență renală atunci când pacienții cu stenoză bilaterală a arterei renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi funcțional unic sunt tratați cu inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu diuretice poate fi un factor contributiv. Disfuncția renală poate apărea chiar și la modificări minore ale creatininei serice, inclusiv și la pacienții cu stenoză unilaterală a arterei renale.

Hipersensibilitate/angioedem

Rar, la pacienții tratați cu inhibitori ECA, inclusiv perindopril, au fost raportate angioedem al feței, extremităților, buzelor, limbii, glotei și/sau laringelui (vezi pct. 4.8). Acesta poate apărea oricând în timpul tratamentului. În aceste cazuri, tratamentul cu perindopril trebuie întrerupt imediat, iar pacientul trebuie ținut sub observație medicală, până la dispariția completă a simptomelor, înainte de externarea pacientului. În acele cazuri în care edemul s-a localizat la nivelul feței și buzelor nu a fost necesar tratament, însă antihistaminicele au fost utile pentru ameliorarea simptomelor.

Angioedemul asociat cu edem laringian poate fi letal. Atunci când implică limba, glota sau laringele, cu evoluție spre obstrucția căilor respiratorii, terapia adecvată, ce poate include administrarea subcutanată a soluției de epinefrină 1:1000 (0,3 ml până la 0,5 ml) și/sau măsuri de eliberare a căilor respiratorii, ar trebui rapid instituită.

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

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

Angioedemul intestinal a fost rareori raportat la pacienții tratați cu inhibitori ECA. Acești pacienți au prezentat durere abdominală (cu sau fără greață sau vărsături); în unele cazuri, nu au prezentat anterior angioedem la nivel facial, iar concentrațiile C-1 esterazei s-au situat în limite normale. Angioedemul a fost diagnosticat prin proceduri incluzând tomografie computerizată abdominală, investigații cu ultrasunete sau prin intervenție chirurgicală, iar simptomele s-au remis după întreruperea inhibitorului ECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial al pacienților în tratament cu inhibitori ECA și care prezintă durere abdominală.

Utilizarea concomitentă a perindoprilului cu sacubitril/valsartan este contraindicată datorită riscului crescut de angioedem (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de perindopril. Dacă tratamentul cu sacubitril/valsartan este oprit, tratamentul cu perindopril nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu alți inhibitori EPN (de exemplu, racecadotril), poate duce de asemenea la un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.5).

Prin urmare, este necesară o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc înainte de inițierea tratamentului cu inhibitori NEP (de exemplu, racecadotril) la pacienții tratați cu perindopril.

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor mTOR (de exemplu sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Pacienții care primesc tratament concomitent cu inhibitori mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) pot prezenta un risc crescut de angioedem (de exemplu, edem al căilor respiratorii sau al limbii, cu sau fără insuficiență respiratorie) (vezi pct. 4.5).

Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării

La pacienții tratați cu inhibitori ai ECA și care efectuează proceduri de desensibilizare cu venin de himenoptere (albine, viespi) au fost raportate cazuri izolate de reacții de hipersensibilitate anafilactoide, care pot pune viața în pericol. De aceea, inhibitorii ECA trebuie utilizați cu precauție la pacienții alergici în tratament de desensibilizare și trebuie evitați în timpul imunoterapiei cu venin. Cu toate acestea, aceste reacții pot fi prevenite prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitor al ECA cu 24 ore înaintea inițierii procedurilor de desensibilizare la pacienții, care necesită și administrarea inhibitorilor ECA, și desensibilizare.

Reacții anafilactoide în timpul LDL-aferezei

Rareori, la pacienții în tratament cu inhibitori ECA, în timpul procedurii de LDL-afereză cu sulfat de dextran, au apărut cazuri de reacții anafilactoide care să pună viața în pericol. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a terapei cu inhibitor ECA, înainte de inițierea procedurii de afereză.

Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă

La pacienții care efectuează ședințe de dializă în cadrul căreia sunt utilizate membrane cu flux înalt (de exemplu, AN 69) și în tratament concomitent cu un inhibitor ECA, au apărut cazuri de reacții anafilactoide. La acești pacienți trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau a unui medicament antihipertensiv din altă clasă.

Aldosteronism primar

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

Sarcina

Tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. În cazul în care continuarea tratamentului cu IECA 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 IECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Legate de indapamidă

Encefalopatie hepatică

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

Fotosensibilitate

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

Precauții la utilizare

Comune pentru perindopril și indapamidă

Insuficiență renală

În caz de insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min), tratamentul este contraindicat. La anumiți pacienți hipertensivi, fără leziuni renale preexistente aparente și la care testele sanguine renale au arătat o insuficiență renală funcțională, tratamentul trebuie întrerupt, cu posibilitatea reluării tratamentului fie cu o doză mai scăzută, fie prin administrarea unei singure componente active a medicamentului.

La acești pacienți urmărirea medicală de rutină va include monitorizarea frecventă a potasiului și creatininei serice, după 2 săptămâni de tratament, ulterior pacienții trebuind monitorizați la intervale de 2 luni în perioada de stabilitate terapeutică.

A fost raportată insuficiența renală, mai ales la pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau cu patologie renală preexistentă, inclusiv stenoza arterei renale.

De obicei, medicamentul nu este recomandat în caz de stenoză bilaterală de arteră renală sau pe rinichi unic funcțional.

Hipotensiune arterială și dezechilibru hidro-electrolitic

Există un risc de hipotensiune arterială apărută brusc la pacienții cu depleție de sodiu preexistentă (în special, la pacienții cu stenoza arterei renale). În consecință, trebuie efectuate evaluări regulate pentru semne și simptome sugestive pentru depleție hidrică și electrolitică, care pot apărea în legătură cu un episod de vărsături sau diaree intercurrent. Se recomandă monitorizarea electroliților serici la acești pacienți.

La apariția unei hipotensiuni arteriale severe, trebuie administrată o perfuzie intravenoasă cu soluție salină izotonă. Hipotensiunea arterială tranzitorie nu prezintă o contraindicație pentru continuarea tratamentului. După refacerea volumului circulant și normalizarea tensiunii arteriale, tratamentul poate fi reluat cu doza cea mai mică sau prin administrarea unei singure componente active a medicamentului.

Kaliemie

Asocierea de perindopril și indapamidă nu previne hipokaliemia inițială indusă de indapamidă, în special la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală. Similar altor combinații antihipertensive care conțin diuretic, trebuie monitorizată regulat potasemia.

Legate de perindopril

Tuse

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

Copii și adolescenți

Nu a fost stabilită eficacitatea și tolerabilitatea administrării perindoprilului, în monoterapie sau în combinație, la copii și adolescenți.

Riscul hipotensiunii arteriale și/sau a insuficienței renale (în cazuri de insuficiență cardiacă, dezechilibru hidro-electrolitic, etc.)

Prezența unei stimulări pronunțate a sistemului renină-angiotensină-aldosteron s-a observat în timpul unui dezechilibru hidro-electrolitic marcat (determinat de restricții dietetice stricte de sare sau terapie diuretică prelungită), la pacienții cu tensiune arterială inițială scăzută, în caz de stenoză a arterei renale, insuficiență cardiacă congestivă sau ciroză hepatică cu edeme și ascită.

Blocarea acestui sistem cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei poate induce, în special după administrarea dozei inițiale și în primele 2 săptămâni de tratament, o scădere bruscă a tensiunii arteriale și/sau creșterea valorilor creatininemiei, ca urmare a unei insuficiențe renale funcționale.

Ocazional, insuficiența renală se poate instala acut, deși rar, și cu un timp variabil până la debut. În aceste cazuri, se recomandă inițierea tratamentului cu doze mici de perindopril, urmată de creșterea progresivă a dozelor.

Vârstnici

Înainte de inițierea tratamentului, se recomandă evaluarea funcției renale și a potasemiei. Pentru evitarea debutului brusc al hipotensiunii arteriale, doza inițială trebuie ajustată în funcție de răspunsul tensiunii arteriale la tratament, în special la pacienții cu depleție hidro-electrolitică.

Ateroscleroză

Riscul de hipotensiune arterială există la toți pacienții, dar se recomandă precauție specială în caz de boală ischemică cardiacă și insuficiență cerebrovasculară, tratamentul fiind inițiat cu o doză mică.

Hipertensiune renovasculară

Tratamentul hipertensiunii renovasculare este revascularizarea. Totuși, inhibitorii ai ECA pot fi utili la pacienții cu hipertensiune renovasculară în așteptarea intervenției chirurgicale sau la cei la care tratamentul chirurgical nu este posibil. Dacă Co-Prenessa Neo este prescris pacienților cu stenoză de arteră renală cunoscută sau suspectată, tratamentul trebuie inițiat în staționar, cu doze mici, iar funcția renală și concentrațiile de potasiu trebuie monitorizate, deoarece unii pacienți au dezvoltat o insuficiență renală funcțională, care a fost reversibilă după oprirea tratamentului.

Insuficiență cardiacă/insuficiență cardiacă severă

La pacienții cu insuficiență cardiacă severă (grad IV) inițierea tratamentului trebuie efectuată sub supraveghere medicală atentă și cu doze mici. Prin urmare Co-Prenessa Neo nu este potrivit pentru inițierea terapiei. La pacienții hipertensivi și la cei cu insuficiență coronariană nu este necesară întreruperea tratamentului cu beta-blocante; inhibitorul ECA se va adăuga la terapia cu beta-blocante.

Pacienți cu diabet zaharat

La pacienții cu diabet zaharat dependent de insulină (tendință spontană de creștere a nivelului de potasiu), tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală, cu o doză inițială redusă. Valoarea glicemiei trebuie monitorizată cu atenție la pacienții cu diabet zaharat tratați anterior cu antidiabetice orale sau insulină, mai ales în timpul primei luni de tratament cu un inhibitor al ECA (vezi pct. 4.5).

Diferențe etnice

Similar altor inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, perindoprilul pare mai puțin eficient în scăderea tensiunii arteriale la pacienții de rasă neagră, comparativ cu cei de altă rasă, posibil din cauza prevalenței mai crescute la pacienții hipertensivi de rasă neagră a nivelelor scăzute de renină.

Intervenții chirurgicale/Anestezie

Inhibitorii ECA pot produce hipotensiune arterială în timpul anesteziei în special, dacă anestezicul administrat are potențial hipotensiv. Ca urmare, se recomandă, dacă este posibil, întreruperea administrării de inhibitori ai ECA cu durată lungă de acțiune cum este perindoprilul, cu o zi înaintea intervenției chirurgicale.

Stenoza de valvă aortică sau de valvă mitrală /cardiomiopatie hipertrofică

Inhibitorii ECA trebuie utilizați cu precauție la pacienții care prezintă obstrucție la nivelul tractului de eiecție al ventriculului stâng.

Insuficiență hepatică

Utilizarea de inhibitori ai ECA a fost asociată rar cu apariția unui sindrom care are ca primă manifestare icter colestatic și progresează spre necroză hepatică fulminantă și deces (uneori). Mecanismul acestui sindrom nu este cunoscut. La pacienții tratați cu inhibitori ai ECA care dezvoltă icter sau creștere marcată a valorilor serice ale enzimelor hepatice, trebuie întrerupt tratamentul cu inhibitor al ECA și trebuie să supuși monitorizării medicale adecvate (vezi pct. 4.8).

Hiperkaliemie

Au fost observate creșteri ale potasiului seric la unii pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril. 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 dezvoltarea hiperkaliemiei includ insuficiență renală, înrăutățirea funcției renale, vârsta (> 70 de ani), diabetul zaharat, evenimente intercurrente, în special deshidratarea, decompensarea cardiacă acută, acidoza metabolică și administrarea concomitentă de diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă, triamteren, amilorid), suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu; sau pacienții care administrează alte medicamente asociate cu creșteri ale potasiului seric (de exemplu, heparine, co-trimoxazol cunoscut și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol, alți inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei-II, acid acetilsalicilic ≥ 3 g/zi, inhibitori COX-2 și AINS neselectivi, medicamente imunosupresoare, precum ciclosporină sau tacrolimus, trimetoprim) și în special antagoniști ai aldosteronului sau antagoniști ai receptorilor de angiotensină. Utilizarea suplimentelor de potasiu, a diureticelor care economisesc potasiu sau a substituenților de sare care conțin potasiu, în special la pacienții cu insuficiență renală, poate duce la o creștere semnificativă a potasiului seric. Hiperkaliemia poate provoca aritmii grave, uneori fatale. Diureticele care economisesc potasiu și antagoniștii receptorilor de angiotensină trebuie utilizați cu precauție, iar potasiul seric și funcția renală trebuie monitorizate la pacienții cărora li se administrează inhibitori ai ECA. Dacă utilizarea concomitentă a medicamentelor menționate mai sus este considerată adecvată, acestea trebuie utilizate cu precauție și cu monitorizarea frecventă a potasiului seric (vezi pct. 4.5).

Legate de indapamidă

Echilibrul hidro-electrolitic

Valoarea natremiei

Valoarea natremiei va fi determinată înaintea inițierii tratamentului, apoi monitorizată la intervale regulate. Inițial, scăderea valorilor natremiei poate fi asimptomatică, de aceea, este esențială monitorizarea regulată. Determinarea valorilor natremiei trebuie efectuată mai frecvent la vârstnici și la pacienții cu ciroză hepatică (vezi pct. 4.8 și 4.9).

Toate diureticele pot produce hiponatremie, uneori cu consecințe grave.

Hiponatremia cu hipovolemie poate fi responsabilă de deshidratare și hipotensiune ortostatică. Pierderea concomitentă a ionilor de clor poate duce la alcaloză metabolică secundară compensatorie: incidența și gradul acestui efect sunt ușoare.

Valoarea potasemiei

Scăderea potasiului până la hipokaliemie reprezintă o reacție adversă principală a tiazidelor și a diureticelor tiazidice înrudite. Hipokaliemia poate determina tulburări musculare. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză, în principal în contextul hipokaliemiei severe. La grupele de populație cu risc mare, trebuie prevenită apariția hipokaliemiei (<3,4 mmol/l), de exemplu, la vârstnici și/sau persoane cu malnutriție, indiferent dacă li se administrează sau nu medicație concomitentă, ciroticii cu edeme și ascită, pacienți coronarieni și pacienți cu insuficiență cardiacă.

În aceste cazuri, hipokaliemia crește toxicitatea cardiacă a glicozidelor digitale și riscul aritmiilor.

Pacienții cu interval QT prelungit prezintă, de asemenea, risc de aritmie, indiferent dacă etiologia este congenitală sau iatrogenă. Hipokaliemia, precum și bradicardia, reprezintă factori predispozanți pentru apariția unor aritmii severe, mai ales torsada vârfurilor, care poate fi letală.

În toate cazurile este necesară determinarea mai frecventă a nivelelor potasiului. Prima determinare a nivelului potasiului trebuie efectuată în prima săptămână de la inițierea tratamentului. La apariția hipokaliemiei, aceasta va fi corectată terapeutic. Hipokaliemia

identificată în asociere cu hipomagneziemie poate fi refractară la tratament, cu excepția cazului în care concentrația plasmatică de magneziu este corectată.

Magneziemie

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

Calcemie

Tiazidele și diureticele înrudite pot scădea excreția urinară a calciului, cu creșterea ușoară și tranzitorie a calcemiei. O creștere marcată a calcemiei poate indica prezența unui hiperparatiroidism nedignosticat. La acești pacienți, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie evaluată funcția paratiroidiană.

Glicemie

Monitorizarea glicemiei la pacienții cu diabet zaharat este importantă, în special în prezența hipokaliemiei.

Acid uric

La pacienții cu hiperuricemie, frecvența atacurilor de gută poate crește.

Funcția renală și diureticele

Tiazidele și diureticele înrudite au eficacitate maximă numai dacă funcția renală este normală sau ușor afectată (creatininemia mai mică decât aproximativ 25 mg/l, adică <220 μmol/l, la adult).

La vârstnici, valorile creatininemiei trebuie ajustate în funcție de vârstă, greutate și sex, utilizând formula Cockroft, după cum urmează:

$Cl_{cr} = (140 - \text{vârsta}) \times \text{greutate corporală} / 0,814 \times \text{creatininemie}$
în care:

vârsta este exprimată în ani,

greutatea corporală este exprimată în kilograme,

creatininemia este exprimată în micromol/l.

Această formulă este valabilă pentru bărbații vârstnici și trebuie adaptată pentru femei, înmulțind rezultatul cu 0,85.

Hipovolemia, secundară pierderii de lichide și sodiu induse de diuretic la inițierea tratamentului, duce la scăderea filtrării glomerulare. Aceasta determină creșterea uremiei și creatininemiei. La pacienții cu funcție renală normală, această disfuncție renală tranzitorie nu are efecte nedorite, dar poate agrava o insuficiență renală preexistentă.

Sportivi

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

Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar cu unghi închis

Sulfonamidele sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție idiosincronică ce duce la efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ scădere a vederii sau durere oculară, cu debut acut, și pot apărea în decurs de câteva ore până la câteva săptămâni de la administrarea medicamentului.

Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii.

Tratamentul primar constă în întreruperea cât mai rapidă a administrării medicamentului.

Dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată, pot fi luate prompt în considerare

tratamente medicale sau chirurgicale. Factorii de risc pentru apariția glaucomului acut cu unghi închis pot include antecedente alergice la sulfonamidă sau penicilină.

Excipienți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Comune pentru perindopril și indapamidă

Administrare concomitentă nerecomandată:

- Litiu: în timpul tratamentului concomitent cu litiu și inhibitori ai ECA, s-au raportat creșteri reversibile ale litemiei și toxicității litiului. Nu se recomandă utilizarea combinației de perindopril și indapamidă concomitent cu litiul, dar, dacă administrarea concomitentă de inhibitor al ECA și litiu este necesară, se recomandă monitorizarea litemiei (vezi pct. 4.4).

Administrare concomitentă care necesită precauție specială:

- Baclofen: efect antihipertensiv crescut. Trebuie monitorizată tensiunea arterială și, la nevoie, trebuie ajustată doza de medicament antihipertensiv.
- Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (inclusiv acid acetilsalicilic $\geq 3\text{g/zi}$): la utilizarea concomitentă de inhibitori ECA și antiinflamatoare nesteroidiene (cum sunt acid acetilsalicilic în doze antiinflamatorii, inhibitori COX-2 și AINS non-selective), poate apărea reducerea efectului antihipertensiv. Utilizarea concomitentă de inhibitori ECA și AINS poate duce la creșterea riscului agravării funcției renale, incluzând o posibilă insuficiență renală acută și creșterea nivelului potasiului seric, în special la pacienții cu funcția renală afectată anterior. Asocierea trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după inițierea terapiei asociate și, ulterior, periodic.

Administrare concomitentă care necesită atenție:

- Antidepresive (triciclice) de tip imipraminic, neuroleptice: creșterea efectului antihipertensiv și creșterea riscului hipotensiunii ortostatice (efect aditiv).

Legate de perindopril

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 induc hiperkaliemie

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

Administrare concomitentă contraindicată (vezi pct. 4.3):

- Aliskiren: la pacienții cu diabet zaharat sau cu insuficiență renală, risc de hiperkaliemie, agravare a funcției renale și creștere a morbidității și mortalității cardiovasculare.
- Tratamente extracorporale: tratamente extracorporale care duc la contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ, cum ar fi dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane de flux înalt (de exemplu membranele de poliacrilonitril) și afereza lipoproteinelor cu densitate scăzută cu sulfat de dextran, din cauza riscului crescut de reacții anafilactoide severe (vezi pct. 4.3). Dacă un astfel de tratament este necesar, trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau a unei clase diferite de medicamente antihipertensive.
- Sacubitril/valsartan: administrarea concomitentă a perindoprilului cu sacubitril/valsartan este contraindicată, deoarece inhibarea concomitentă a neprilizinei și a ECA poate crește riscul de angioedem. Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat decât la 36 de ore după administrarea ultimei doze de terapie cu perindopril. Terapia cu perindopril nu trebuie începută decât la 36 de ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Administrare concomitentă nerecomandată:

- Aliskiren: la pacienții fără diabet zaharat sau fără insuficiență renală, crește riscul de hiperkaliemie, agravare a disfuncției renale și creștere a morbidității și mortalității cardiovasculare (vezi pct. 4.4).
- Tratament concomitent cu un inhibitor ECA și un blocant al receptorului angiotensinei: în literatura de specialitate s-a raportat că la pacienții cu boală aterosclerotică stabilită, insuficiență cardiacă sau diabet zaharat cu leziuni la nivelul organelor țintă, terapia concomitentă cu un inhibitor ECA și un blocant al receptorilor angiotensinei este asociată cu o frecvență mai mare a hipotensiunii arteriale, sincopei, hiperkaliemiei și agravare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), în comparație cu utilizarea unui singur medicament care acționează pe sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Blocarea dublă (de exemplu, prin combinarea unui inhibitor ECA cu un antagonist al receptorilor angiotensinei II) trebuie limitată la cazuri definite individual, cu monitorizare atentă a funcției renale, a nivelului de potasiu și a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).
- Estramustină: risc crescut de reacții adverse, de exemplu angioedem.
- Co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol): pacienții care iau concomitent cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) pot prezenta un risc crescut de hiperkaliemie (vezi pct. 4.4).
- Diuretice care economisesc potasiul (de exemplu, triamteren, amilorid), săruri de potasiu: hiperkaliemie (potențial letală), în special în asocieră cu insuficiență renală (efecte hiperkaliemice aditive). Nu se recomandă combinarea perindoprilului cu medicamentele menționate mai sus. (vezi pct. 4.4). Dacă, cu toate acestea, este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizare frecventă a potasiului seric. Pentru utilizarea spironolactonei în insuficiența cardiacă, vezi secțiunea „Asocieri care necesită precauții speciale”.

Administrare concomitentă care necesită precauții speciale:

- Medicamente antidiabetice (insulină, medicamente hipoglicemizante orale): studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a medicamentelor antidiabetice (insuline, medicamente hipoglicemizante orale) poate determina o creștere a efectului de scădere a glicemiei, cu risc de hipoglicemie. Acest fenomen pare să apară mai probabil în primele săptămâni de tratament concomitent și la pacienții cu insuficiență renală.

- Diuretice care nu economisesc potasiul: pacienții care utilizează diuretice, în special cei care prezintă depleție a volumului circulant și/sau de sare, pot avea o scădere excesivă a tensiunii arteriale după inițierea tratamentului cu un inhibitor ECA. Posibilitatea efectelor hipotensive poate fi redusă prin întreruperea tratamentului cu diuretic, prin creșterea volumului circulant sau a aportului de sare înainte de inițierea tratamentului cu perindopril în doze mici și progresive.

În cazul hipertensiunii arteriale, atunci când terapia diuretică anterioară s-ar fi putut să producă depleție de sodiu/volum circulant, fie trebuie întrerupt diureticul înainte de inițierea tratamentului cu inhibitor ECA (caz în care, ulterior, poate fi apoi reintrodus un diuretic care nu economisește potasiul), fie inițierea tratamentului cu inhibitor ECA trebuie făcută cu doză mică și crescută progresiv.

În cazul insuficienței cardiace congestive tratată cu diuretice, inhibitorul ACE trebuie inițiat la o doză foarte mică, posibil după reducerea dozei diureticului care nu economisește potasiul, asociat tratamentului. În toate cazurile, trebuie monitorizată funcția renală (creatininemia) în primele câteva săptămâni de tratament cu inhibitori ECA.

- Diuretice care economisesc potasiul (eplerenonă, spironolactonă): cu eplerenonă sau spironolactonă în doze cuprinse între 12,5 mg și 50 mg pe zi și cu doze mici de inhibitori ECA: În tratamentul insuficienței cardiace clasa II-IV (NYHA) cu o fracție de ejeție <40% și tratată anterior cu inhibitori ECA și diuretice de ansă, apare risc de hiperkaliemie, potențial letală, în special în cazul nerespectării recomandărilor privind această combinație. Înainte de a iniția tratamentul cu această combinație, este necesară verificarea absenței hiperkaliemiei și a insuficienței renale. Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei și a creatininemiei la începutul tratamentului, o dată pe săptămână în prima lună de tratament și, ulterior, la intervale lunare.
- Racecadotril: este cunoscut faptul că inhibitorii ECA (de exemplu, perindoprilul) determină angioedem. Acest risc poate fi mai mare la utilizarea concomitentă de racecadotril (un medicament utilizat pentru tratamentul diareei acute).
- Inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus): pacienții la care se administrează concomitent un inhibitor al mTOR pot prezenta un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

Administrare concomitentă care necesită precauții:

- Medicamente antihipertensive și vasodilatatoare: utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectele hipotensive ale perindoprilului. Administrarea concomitentă cu nitroglicerina și alți nitrați sau alte vasodilatatoare, poate reduce în continuare tensiunea arterială.
- Alopurinol, medicamente citotoxice sau imunodepresive, corticosteroizi de uz sistemic sau procainamidă: administrarea concomitentă cu inhibitorii ECA poate duce la creșterea riscului de leucopenie (vezi pct. 4.4).
- Anestezice: inhibitorii ECA pot potența efectele hipotensive ale anumitor anestezice (vezi pct. 4.4).
- Gliptine (linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină): risc crescut de angioedem, din cauza scăderii activității dipeptidil peptidazei IV (DPP-IV) determinate de gliptină, la pacienții tratați concomitent cu un inhibitor ECA.
- Simpatomimetice: simpatomimeticele pot să scadă efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.

- Aur: la pacienții în tratament cu preparate injectabile de aur (aurotiomalat de sodiu) în asociere cu un inhibitor ECA, incluzând perindopril, au fost rareori raportate reacții nitritoide (simptomele includ eritem facial, greață, vărsături și hipotensiune arterială).

Legate de indapamidă

Administrare concomitentă care necesită precauții speciale:

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

Administrare concomitentă care necesită precauții:

- Diuretice care economisesc potasiul (amiloridă, spironolactonă, triamteren): deși combinațiile raționale sunt utile la unii pacienți, poate apărea hipokaliemie sau hiperkaliemie (în special, la pacienții cu insuficiență renală sau diabet zaharat). Potasiul plasmatic și ECG trebuie monitorizate și, dacă este necesar, tratamentul trebuie revizuit.
- Metformină: acidoză lactică datorată metforminei, cauzată de o posibilă insuficiență renală funcțională, legată de diuretice, în special de diuretice de ansă. Nu se va utiliza metformină, când valorile creatininemiei depășesc 15 mg/l (135 micromol/l) la bărbați și 12 mg/l (110 micromol/l) la femei.
- Substanțe de contrast iodate: în prezența deshidratării induse de diuretic, apare un risc crescut de insuficiență renală acută, în special, la utilizarea unor doze mari de substanțe de contrast iodate. Înainte de administrarea substanțelor de contrast iodate, pacientul trebuie rehidratat.
- Săruri de calciu: risc de hipercalcemie, datorat scăderii eliminării urinare de calciu.
- Ciclosporină, tacrolimus: risc de creștere a creatininemiei, fără modificarea concentrației plasmatică a ciclosporinei, chiar în absența depleției de sodiu și apă.
- Corticosteroizi, tetracosactid (la administrare sistemică): reducere a efectului antihipertensiv (retenție hidrosalină din cauza corticosteroizilor).

4.6 Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Din cauza efectelor individuale ale componentelor din medicament asupra sarcinii și alăptării, Co-Prenessa Neo nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină. Co-Prenessa Neo este contraindicat în timpul trimestrelor doi și trei de sarcină.

Co-Prenessa Neo nu este recomandat în timpul alăptării. În funcție de importanța tratamentului pentru mamă, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Co-Prenessa Neo.

Sarcina

Legate de perindopril

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

În ciuda faptului că dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu IECA 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 IECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ. Se cunoaște faptul că tratamentul cu IECA în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scădere a funcției renale, oligohidroamnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3). Dacă expunerea la IECA a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului. Nou-născuții și sugarii ale căror mame au utilizat IECA trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi de asemenea pct. 4.3 și 4.4).

Legate de indapamidă

Nu există date sau acestea sunt limitate (sub 300 de sarcini încheiate) în legătură cu utilizarea indapamidei la femeile gravide. Expunerea prelungită la tiazide în timpul trimestrului trei de sarcină poate reduce volumul plasmatic al mamei, precum și debitul uteroplacentar, care pot determina ischemie fetoplacentară și retard al creșterii fetale.

Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte ale toxicității asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este preferabilă evitarea utilizării indapamidei în perioada sarcinii.

Alăptarea

Co-Prenessa Neo nu este recomandat în timpul alăptării.

Legate de perindopril:

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea perindoprilului în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea perindoprilului 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 unui nou-născut sau unui prematur.

Legate de indapamidă:

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

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

Fertilitatea

Comune pentru perindopril și indapamidă:

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

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

Legate de perindopril, indapamidă și Co-Prenessa Neo

Niciuna dintre aceste două substanțe active sau Co-Prenessa Neo nu afectează starea de alertă, totuși, la unii pacienți pot apărea reacții individuale legate de reducerea tensiunii arteriale, în special la inițierea tratamentului sau în caz de tratament în asociere cu alte medicamente antihipertensive.

Ca rezultat, capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi afectată.

4.8 Reacții adverse

a. Rezumatul profilului de siguranță

Administrarea perindoprilului inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron și tinde să reducă pierderea potasiului produsă de indapamidă.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse observate sunt:

- *la perindopril:* amețeli, cefalee, paretezii, disgeuzie, tulburări vizuale, vertij, tinitus, hipotensiune arterială, tuse, dispnee, dureri abdominale, constipație, dispepsie, diaree, greață, vărsături, prurit, erupții cutanate tranzitorii, crampe musculare și astenie.
- *la indapamidă:* hipokaliemie, reacții de hipersensibilitate, în principal dermatologice, la subiecții cu predispoziție la reacții alergice și astmatice și erupții maculopapulare.

b. Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul studiilor clinice și/sau după punerea pe piață și se clasifică în următoarele grupe, în funcție de frecvență:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

MedDRA 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, în principal dermatologice, la subiecții cu predispoziție la reacții alergice și astmatice)	-	Frecvente
Tulburări endocrine	Sindrom de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH)	Rare	-
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie (vezi pct. 4.4 și 4.5)	Mai puțin frecvente*	-
	Hiperkaliemie, reversibilă la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente *	-
	Hiponatremie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente *	Mai puțin frecvente
	Hipercalcemie	-	Foarte rare
	Hipokaliemie (vezi pct. 4.4)	-	Frecvente
	Hipocloremie	-	Rare
	Hipomagneziemie	-	Rare
Tulburări psihice	Afectarea dispoziției	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 secundară hipotensiunii excesive la pacienții cu risc înalt (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Posibilitatea apariției encefalopatiei hepatice în caz de insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Insuficiență vizuală	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Miopie (vezi pct. 4.4)	-	Cu frecvență necunoscută
	Vedere încețoșată	-	Cu frecvență necunoscută

	Glaucom cu unghi închis acut	-	Cu frecvență necunoscută
	Efuziune coroidală	-	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 hipertensiuni arteriale excesive la pacienții cu risc înalt (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	-
	Torsada vârfurilor (potențial letală) (vezi pct. 4.4 și 4.5)	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială (și efecte legate de hipotensiunea arterială) (vezi pct. 4.4)	Frecvente	Foarte rare
	Vasculită	Mai puțin frecvente *	-
	Eritem facial tranzitoriu	Rare	-
	Fenomen Raynaud	Cu frecvență necunoscută	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse (vezi pct. 4.4)	Frecvente	-
	Dispnee	Frecvente	-
	Bronhospasm	Mai puțin frecvente	-
	Pneumonie cu eozinofile	Foarte rare	-
Tulburări gastrointestinale	Durere abdominală	Frecvente	-
	Constipație	Frecvente	Rare
	Diaree	Frecvente	-
	Dispepsie	Frecvente	-
	Grețuri	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
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Frecvente	-
	Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente	-
	Erupție cutanată tranzitorie maculo-papulară	-	Frecvente

	Urticarie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente	Foarte rare
	Angioedem (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente	Foarte rare
	Purpură	-	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente	-
	Reacție de fotosensibilitate	Mai puțin frecvente *	Cu frecvență necunoscută
	Pemfigoid	Mai puțin frecvente *	-
	Agravare a psoriazisului	Rare*	-
	Eritem polimorf	Foarte rare	-
	Necroliză epidermică toxică	-	Foarte rare
	Sindrom Stevens-Johnson	-	Foarte rare
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
	Posibilă agravare a unui lupus eritematos diseminat acut	-	Cu frecvență necunoscută
	Artralgie	Mai puțin frecvente *	-
	Mialgie	Mai puțin frecvente *	-
	Slăbiciune musculară	-	Cu frecvență necunoscută
	Rabdomioliză	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	Insuficiență renală	Mai puțin frecvente	-
	Anurie/oligurie	Rare	-
	Insuficiență renală acută	Rare	Foarte rare
Tulburări ale sistemului genital și sânului	Disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Frecvente	-
	Durere toracică	Mai puțin frecvente *	-
	Stare de rău	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	Rare	Cu frecvență

	hepatice		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 EKG (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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

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

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau prin e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md.

4.9 Supradozaj

Simptome

Manifestarea cea mai obișnuită a supradozajului este hipotensiunea arterială, uneori asociată cu greață, vărsături, crampe musculare, amețeli, somnolență, confuzie mentală, oligurie cu evoluție spre anurie (din cauza hipovolemiei). Pot apărea tulburări ale echilibrului hidro-salin (hiponatremie, hipokaliemie).

Tratament

Primele măsuri care trebuie luate constau în eliminarea rapidă a produsului/produselor ingerate prin lavaj gastric și/sau administrare de cărbune activat, împreună cu refacerea echilibrului hidroelectrolitic într-un centru specializat până la revenirea la normal. Dacă apare hipotensiune arterială marcată, aceasta trebuie tratată prin plasarea pacientului în decubit dorsal, cu capul mai jos decât restul corpului. Dacă este necesar, se va administra o perfuzie

cu soluție salină izotonă sau se vor utiliza alte metode de refacere a volumului circulant. Perindoprilatul, forma activă a pirindoprilului, poate fi îndepărtat prin dializă (vezi pct. 5.2).

5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Co-Prenessa Neo este o combinație de sare de perindopril arginină, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei și indapamidă, un diuretic clorosulfamoil. Proprietățile sale farmacologice derivă din cele ale fiecărei componente în parte, în completarea celor derivate din acțiunea sinergică a ambelor substanțe active din combinație.

Mecanism de acțiune

Legat de Co-Prenessa Neo

Co-Prenessa Neo produce efecte antihipertensive aditive sinergice prin cele două componente.

Legat de perindopril

Perindoprilul este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (inhibitor al ECA) care convertește angiotensina I în angiotensină II cu proprietăți vasoconstrictoare; în plus, enzima stimulează secreția de aldosteron de la nivelul cortexului suprarenal și stimulează degradarea bradikininei, o substanță vasodilatatoare, în heptapeptide inactive.

Aceasta are ca rezultat:

- o reducere a secreției de aldosteron,
- o creștere a activității reninei plasmatică, deoarece aldosteronul nu mai exercită feedback negativ,
- o reducere a rezistenței periferice totale, cu acțiune preferențială asupra patului vascular la nivel muscular și renal, fără retenție concomitentă de sare și apă sau tahicardie reflexă, în cazul tratamentului îndelungat.

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

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

Perindoprilul reduce activitatea inimii:

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

Studiile efectuate cu pacienți cu insuficiență cardiacă au arătat:

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

Legat de indapamidă

Indapamida este un derivat de sulfonamidă cu un inel indol, înrudit farmacologic cu diureticele tiazidice. Indapamida inhibă reabsorbția de sodiu din segmentul cortical de diluție. Crește excreția urinară de sodiu și cloruri și, într-o măsură mai mică, excreția de potasiu și magneziu, în acest mod crescând debitul de urină și având acțiune antihipertensivă.

Efecte farmacodinamice

Legate de Co-Prenessa Neo

La pacienții hipertensivi, indiferent de vârstă, Co-Prenessa Neo exercită un efect antihipertensiv dependent de doză asupra tensiunii arteriale sistolice și diastolice, în ortostatism sau clinostatism.

Efectul antihipertensiv durează 24 ore. Controlul reducerii tensiunii arteriale se obține în mai puțin de o lună și fără tahifilaxie; întreruperea tratamentului nu determină efect de rebound. În studiile clinice, administrarea concomitentă de perindopril și indapamidă a produs efect antihipertensiv cu caracter sinergic, comparativ cu fiecare substanță administrată în monoterapie.

PICXEL, un studiu multicentric, randomizat, dublu orb, controlat activ a evaluat ecocardiografic efectul combinației perindopril/indapamidă asupra hipertrofiei ventriculare stângi (HVS), comparativ cu enalapril administrat în monoterapie.

În PICXEL, pacienții hipertensivi cu HVS [exprimată prin indicele masei ventriculare stângi (IMVS) > 120 g/m² la bărbați și > 100 g/m² la femei] au fost distribuiți randomizat fie în grupul de tratament cu perindopril terț-butilamină 2 mg (echivalent cu 2,5 perindopril arginină)/indapamidă 0,625 mg fie în grupul de tratament cu enalapril 10 mg, o dată pe zi, timp de un an. Doza a fost ajustată conform valorilor tensiunii arteriale, până la perindopril terț-butilamină 8 mg (echivalent cu 10 mg perindopril arginină) și indapamidă 2,5 mg sau enalapril 40 mg, o dată pe zi. Numai 34% dintre subiecți au rămas în tratament cu perindopril terț-butilamină 2 mg (echivalent cu 2,5 mg perindopril arginină) /indapamidă 0,625 mg (comparativ cu 20% cu enalapril 10 mg).

La sfârșitul tratamentului, IMVS a scăzut semnificativ mai mult la grupul tratat cu perindopril/indapamidă (-10,1 g/m²), comparativ cu grupul tratat cu enalapril (-1,1 g/m²), la toți pacienții randomizați. Diferența medie dintre grupuri în modificarea IMVS a fost de -8,3 [ÎI 95% (- 11,5-5,0), p < 0,0001]. Un efect mai bun asupra IMVS a fost atins la doze mai mari de perindopril/indapamidă decât cele aprobate pentru Co-Prenessa Neo 5 mg/1,25 mg comprimate.

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

Legate de perindopril

Perindoprilul este activ în toate gradele de hipertensiune arterială: ușoară până la moderată sau severă. Reducerea tensiunii arteriale sistolice și diastolice este observată atât în poziție șezând, cât și în ortostatism.

Activitatea antihipertensivă după administrarea unei doze unice este maximă în interval de 4 - 6 ore după administrare și este menținută timp de 24 ore.

Gradul de inhibare a ECA este de aproximativ 80% din valoarea maximă, chiar și după 24 ore.

La pacienții care răspund la tratament, controlul tensiunii arteriale este atins în decurs de o lună de tratament și persistă fără apariția tahifilaxiei.

Întreruperea tratamentului nu are un efect de rebound al hipertensiunii arteriale.

Perindoprilul are proprietăți vasodilatatoare și reface elasticitatea arterelor mari, corectează modificările histomorfometrice din arteriolele de rezistență și reduce hipertrofia ventriculară stângă.

Dacă este necesar, introducerea unui diuretic tiazidic duce la un efect aditiv sinergic.

Asocierea unui inhibitor al ECA cu un diuretic tiazidic scade riscul hipokaliemiei asociată utilizării în monoterapie a diureticului.

Blocarea dublă a sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) – date din studiile clinice

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.

Legate de indapamidă

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

Acțiunea antihipertensivă este proporțională cu ameliorarea complianței arteriale și cu reducerea rezistenței vasculare totale și arteriolare periferice.

Indapamida reduce hipertrofia ventriculară stângă.

La depășirea dozei de diuretic tiazidic sau a unui diuretic înrudit cu tiazidele, efectul antihipertensiv atinge un platou, în timp ce reacțiile adverse continuă să crească. Dacă tratamentul nu este eficace, dozele nu trebuie crescute.

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

- nu prezintă efecte asupra metabolismului lipidic: trigliceride, LDL-colesterol și HDL-colesterol;

- nu prezintă efecte asupra metabolismului hidrocarbonaților, nici la pacienții cu diabet zaharat hipertensivi.

Copii și adolescenți

Nu există date disponibile cu privire la utilizarea Co-Prenessa Neo la copii.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Legate de Co-Prenessa Neo

Administrarea combinației de perindopril și indapamidă nu modifică proprietățile farmacocinetice ale acestora, în comparație cu administrarea separată.

Legate de perindopril

Absorbție și biodisponibilitate

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

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 0,2 l/kg pentru perindoprilatul liber. Legarea de proteinele plasmatică este de 20%, în principal de enzima de conversie a angiotensinei și este dependentă de concentrația plasmatică.

Biotransformare

Perindoprilul este un pro-medicament. Douăzeci și șapte la sută din doza administrată se regăsește în plasmă sub formă de metabolit activ, perindoprilat. Pe lângă perindoprilatul activ, perindoprilul mai are alți 5 metaboliți, toți inactivi. Concentrația plasmatică maximă de perindoprilat este atinsă în decurs de 3 - 4 ore.

Eliminare

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

Liniaritate/non-liniaritate

S-a demonstrat existența unei relații liniare între doza de perindopril și expunerea plasmatică.

Grupe speciale de populație

Vârstnici

Eliminarea perindoprilatului este scăzută la vârstnici și la pacienții cu insuficiență cardiacă sau insuficiență renală.

Insuficiență renală

În insuficiența renală este necesară ajustarea dozelor, în funcție de gradul insuficienței renale (clearance-ul creatininei).

În cazul procedurii de dializă

Clearance-ul perindoprilatului în timpul unei ședințe de dializă este de 70 ml/min.

Ciroză hepatică

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

Legate de indapamidă

Absorbție

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

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatică este de 79 %.

Biotransformare și eliminare

Timul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este cuprins între 14 și 24 ore (în medie 18 ore).

Administrarea unor doze repetate nu produce acumulare. Eliminarea se face în principal prin urină (70% din doză) și materii fecale (22%), sub forma unor metaboliți inactivi.

Grupe speciale de populație

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, farmacocinetica nu este modificată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Co-Prenessa Neo prezintă o toxicitate ușor crescută față de cea a componentelor individuale. Manifestările renale nu par a fi potențate la șobolan. Totuși, combinația produce toxicitate gastrointestinală la câine și efectele toxice asupra mamei par mai mari la femela de șobolan (comparativ cu perindoprilul administrat în monoterapie).

Cu toate acestea, aceste reacții adverse apar la doze corespunzătoare unor limite superioare de siguranță foarte mari în comparație cu dozele terapeutice utilizate.

Studiile preclinice efectuate separat pentru perindopril și indapamidă nu demonstrează existența unui potențial genotoxic sau carcinogen. Studiile de toxicologie asupra reproducerii nu au arătat embriotoxicitate sau teratogenitate, iar fertilitatea nu a fost afectată.

6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de calciu hexahidrat

Celuloză microcristalină (E 460)

Celuloză microcristalină silicificată

 Celuloză microcristalină (E 460)

 Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Amidon pregelatinizat

Hidrogenocarbonat de sodiu

Dioxid de siliciu coloidal hidratat

Stearat de magneziu (E 470b)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni

6.4 Precauții speciale de păstrare

A se păstra în blisterul original pentru a fi protejat de lumină.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister (OPA-Al-PVC/Al): 30 comprimate (3 blistere a 10 comprimate), în cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

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

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

28952

9. DATA AUTORIZĂRII

31.03.2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>