

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

PËRMBLEDHJA E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I MEDIKAMENTIT

Co-Amlessa 4 mg/5 mg/1,25 mg tableta
Co-Amlessa 4 mg/10 mg/1,25 mg tableta
Co-Amlessa 8 mg/5 mg/2,5 mg tableta
Co-Amlessa 8 mg/10 mg/2,5 mg tableta

2. PËRBËRJA KUALITATIVE DHE KUANTITATIVE

Co-Amlessa 4 mg/5 mg/1,25 mg

1 tabletë përmban 4 mg perindopril tert-butilamin, 5 mg amlodipin (në formë besilati) dhe 1,25 mg indapamid.

Co-Amlessa 4 mg/10 mg/1,25 mg

1 tabletë përmban 4 mg perindopril tert-butilamin, 10 mg amlodipin (në formë besilati) dhe 1,25 mg indapamid.

Co-Amlessa 8 mg/5 mg/2,5 mg

1 tabletë përmban 8 mg perindopril tert-butilamin, 5 mg amlodipin (në formë besilati) dhe 2,5 mg indapamid.

Co-Amlessa 8 mg/10 mg/2,5 mg

1 tabletë përmban 8 mg perindopril tert-butilamin, 10 mg amlodipin (në formë besilati) dhe 2,5 mg indapamid.

Për listën e plotë të substancave ndihmëse, shih seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACEUTIKE

Tableta

4 mg/5 mg/1,25 mg tableta: Të bardha, deri gati në të bardha, të rrumbullakëta, tableta pak bikonvekse me skaje të lakuara, diametër 7 mm.

4 mg/10 mg/1,25 mg tableta: Të bardha, deri gati në të bardha, ovale, tableta bikonvekse me linjë të shtypur, me gjatësi 12 mm. Linja ndarëse shërben vetëm për të ndarë tabletën për shkak të gëlltitjes më të lehtë dhe jo për ta ndarë në dy doza të barabarta.

8 mg/5 mg/2,5 mg tableta: Të bardha deri gati në të bardha, të rrumbullakëta, tableta bikonvekse me skaje të lakuara, diametër 9 mm.

8 mg/10 mg/2,5 mg tablete: Të bardha deri gati në të bardha, të rrumbullakëta, tableta bikonvekse me një linjë të shtypur në njërin anë, me diametër 9 mm. Linja ndarëse shërben vetëm për të ndarë tabletën për shkak të gëlltitjes më të lehtë dhe jo për ta ndarë në dy doza të barabarta.

4. KARAKTERISTIKAT KLINIKE

4.1 Indikacionet terapeutike

Co-Amlessa është indikuar si një terapi zëvendësimi për trajtimin e hipertensionit esencial, si terapi supstitucionale te pacientët tek të cilët tensioni i gjakut kontrollohet duke përdorë perindopril/indapamid dhe amlodipinë, në të njëjtën kohë dhe në doza të barabarta.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

4.2 Dozimi dhe mënyra e përdorimit

Dozimi

Kombinimi fiks i substancave aktive nuk është i përshtatshëm për terapinë fillestare.

Nëse nevojitet ndryshimi i dozës, ajo duhet të aplikohet me titrimin individual të përbërësve vetanak të këtij kombinimi.

Doza maksimale e preferuar e barit Co-Amlessa është 8 mg/10 mg/2,5 mg në ditë.

Veshkat e dëmtuara dhe personat e moshuar (shih seksionin 4.4 dhe 5.2)

Eliminimi i perindoprilatit është i zvogëluar tek pacientët e moshuar dhe tek pacienatët me insuficiencën renale. Prandaj, kontrollimet e zakonshme mjekësore duhet të përfshijnë përcjelljen e shpeshtë të kreatininës dhe kaliumit.

Tek pacientët me dëmtim të rëndë të funksionit të veshkave (klirens kreatinina nën 30 ml/min), trajtimi me barin Co-Amlessa është i kundërlinduar. Forcat 8 mg/5 mg/2,5 mg i 8 mg/10 mg/2,5 mg janë të kundërlinduara tek dëmtimi i butë dhe i rëndë i veshkave (klirens kreatinina nën 60 ml/min). Co-Amlessa mund të përdoret tek pacientët me klirens kreatininën $Cl_{cr} \geq 60$ ml/min. Tek këta pacientë preferohet titrimi i dozës individuale me monokomponenta.

Ndryshimet në përqëndrimin e amlodipinës në plazmë nuk janë në lidhje të drejtpërdrejtë me shkallën e dëmtimit të veshkave.

Amlodipin nuk është i dializuar.

Dëmtimi i mëlçisë (shih seksionin 4.4 i 5.2)

Terapia është e kundërlinduar tek dëmtimi i rëndë i mëlçisë.

Regjimi i dozimit tek pacientët me dëmtimin mesatar të mëlçisë akoma nuk është përcaktuar. Prandaj medikamenti Co-Amlessa duhet të përdoret me kujdes.

Popullata pediatrike

Siguria dhe efikasiteti i barit Co-Amlessa tek fëmijët dhe adoleshentët akoma nuk janë përcaktuar.

Nuk ka të dhëna të disponueshme.

Mënyra e përdorimit

Për përdorim oral.

Një tabletë në ditë në formë të dozës individuale, e cila është më mirë të përdoret në mëngjes, para ushqimit.

4.3 Kundërlindikacionet

- Ndjeshmëria në perindopril ose në ndonjë tjetër frenues ACE, në indapamid ose në ndonjë tjetër sulfonamidë, në amlodipin ose në derivatet e dihidropiridinit, ose në cilën do substancë ndihmëse të numëruar në pikën 6.1.
- Angioedema e lidhur me terapinë paraprake me frenuesit ACE në anamnezë (shih pjesën 4.4).
- Angiodemi trashëgues ose idiopatik.
- Hipotensioni i rëndë.
- Shoku (përfshirë edhe shokun kardiogjen).
- Opstruksioni i rrjedhës nga barkusha e majtë (p.sh. stenoza e aortës e shkallës së lartë).
- Insuficiencia hemodinamike jostabile e zemrës pas infarktit akut të miokardit.
- Dëmtimi i rëndë i veshkave (klirens kreatinina nën 30 ml/min); tabletat e forcës 8 mg/5 mg/2,5 mg i 8 mg/10 mg/2,5 mg janë të kundërlinduara tek dëmtimi mesatar dhe i rëndë i funksionit të veshkave (klirens kreatinina nën 60 ml/min).
- Encefalopatia hepatike.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

- Dëmtimi i rëndë i mëlçisë.
- Hipokalemia.
- Tremujori i dytë dhe i tretë i shtatzënisë (shih seksionin 4.4 i 4.6).
- Përdorimi i njëkohshëm i barit Co-Amlessa me produktet të cilët përmbajnë aliskiren i cili është i kundërlindikuar tek pacientët me diabet melitus ose dëmtimin e veshkave (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (shih seksionin 4.5 i 5.1).
- Përdorimi i njëkohshëm me terapinë me sacubitril/valsartan. Co-Amlessa nuk duhet të fillohet më herët se 36 orë pas dozës së fundit të sacubitrilit/valsartanit (shih edhe pjesët 4.4 dhe 4.5).
- Trajtimet ekstrakorporale që çojnë në kontakt të gjakut me sipërfaqet e ngarkuara negativisht (shih pjesën 4.5).
- Stenoza e konsiderueshme bilaterale e arteries renale ose stenoza e arteries në një veshkë të vetme funksionale (shih pjesën 4.4).

Për shkak të mungesës së përvojës terapeutike tabletat Co-Amlessa nuk duhet të përdoren tek:

- pacientët në dializë,
- pacientët me insuficiencën e dekompenzuar të patrajtuar të zemrës.

4.4 Paralajmërimet e posaçme dhe masat e kujdesit gjatë përdorimit të barit

Neutropenia/agranulocitoza/trombocitopenia/anemia

Tek pacientët të cilët marrin frenues ACE janë regjistruar edhe neutropenia/agranulocitoza, trombocitopenia dhe anemia. Te pacientët me punën normale të veshkave, tek të cilët nuk ka komplikime tjera, neutropenia paraqitet rrallë. Perindoprili duhet me shumë kujdes të përdoret tek pacientët me sëmundjen kolagjene të enëve të gjakut, tek pacientët të cilët janë në terapinë imunosupresive, pastaj në terapinë me alopurinol ose prokainamid si dhe te ata tek të cilët është prezent kombinimi i këtyre faktorëve komplikues, posaçërisht nëse prej më herët ekziston funksioni i dobësuar i veshkave. Tek disa prej këtyre pacientëve është zhvilluar edhe infeksionin serioz, i cili në disa raste nuk ka mund të shtypet në terapinë intensive me antibiotik. Nëse këtyre pacientëve i jepet perindopril, rekomandohet që edhe te këta të kryhet kontrolli periodik i numrit të rruzave të bardha të gjakut dhe të këshillohen që të raportojnë secilën shenjë të infeksionit (p.sh. dhimbja e fytyrës, ethe) (shih pjesët 4.5 dhe 4.8).

Ndjeshmëria/angioedema

Angioedema e fytyrës, ekstremiteteve, gjuhës, glotis dhe/ose laringut është regjistruar rrallë tek pacientët e trajtuar me frenues ACE, përfshirë edhe perindoprilin (shih pjesën 4.8). Ajo mund të paraqitet në çdo kohë gjatë terapisë. Në raste të tilla menjëherë duhet të ndërpritet perindoprili dhe të vendoset mbikqyrja adekuate, në mënyrë që të sigurohet tërheqja e plotë e simptomave para lirim të pacientit. Në rastet kur ënjtja është e kufizuar në fytyrë dhe gojë, kjo gjendje zakonisht tërhiqet pa terapi, edhe pse është treguar se antihistaminikët kanë qenë të dobishëm në zbutjen e simptomave. Angioedema në kombinim me edemin e laringut mund të jetë fatale. Kur të përfshihen gjuha, glotis ose laringu, të cilët mund të shkaktojnë opstruksionin e rrugëve të frymëmarrjes, duhet menjëherë të futet terapia adekuate, e cila përfshinë aplikimin nënëkuror të epinefrinit në tretjen 1:1000 (0,3 ml deri 0,5 ml) dhe/ose masat të cilat sigurojnë kalimin e traktit respirator.

Tek pacientët e racës së zezë të cilët kanë marrë frenues ACE është regjistruar incidenca më e madhe e angioedemës në krahasim me pacientët e racave tjera. Tek pacientët me angioedemë në anamnezë, i cili nuk ka qenë i lidhur me terapinë me frenues ACE, gjatë terapisë me frenues ACE ekziston rreziku më i madh nga paraqitja e angioedemës (shih seksionin 4.3).

Angiodema intestinale rrallë është regjistruar tek pacientët e trajtuar me frenues ACE. Tek këta pacienta lajmërohet dhimbja në abdomen (me të përziera ose të vjella apo pa to), ndërsa në disa raste nuk ka patur angiodemë faciale të mëparshme dhe niveli i esterazës C-1 ka qenë normal. Angioedema ka qenë e diagnostikuar me procedurat të cilat kanë përfshirë tomografinë e kompjuterizuar (skaner CT) të abdomenit ose ultrazërin ose gjatë operacionit, ndërsa simptomat janë larguar pas ndërprerjes

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

së frenuesve ACE. Angiodemën intestinale duhet përjashtuar në diagnozën diferenciale tek pacientët me frenues ACE tek të cilët lajmërohet dhimbja në abdomen.

Përdorimi i njëkohshëm i frenuesve ACE me sacubitril/valsartan është kundërrindikuar për shkak të rrezikut të shtuar nga angioedema. Trajtimi me sacubitril/valsartan nuk duhet të fillojë më herët se 36 orë pas dozës së fundit të perindopril. Trajtimi me perindopril nuk duhet të fillojë më herët se 36 orë pas dozës së fundit të sacubitrilit/valsartanit (shih pjesët 4.3 dhe 4.5).

Përdorimi i njëkohshëm i frenuesve ACE me frenuesit NEP (p.sh. racecadotril), frenuesit mTOR (p.sh. sirolimus, everolimus, temsirolimus) dhe gliptinave (p.sh. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) mund të çojë në rrezik të shtuar nga angioedema (p.sh. ënjtja e rrugëve të ajrit apo gjuhës, me ose pa dëmtim të frymëmarrjes) (shih pjesën 4.5). Duhet treguar kujdes kur e filloni trajtimin me racecadotril, frenues mTOR (p.sh. sirolimus, everolimus, temsirolimus) dhe gliptina (p.sh. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) tek ndonjë pacient që është duke marrë frenues ACE.

Reaksionet anafilaktoide gjatë desenzitimit

Janë regjistruar raste të izoluar të pacientëve tek të cilët ka ardhë deri te paraqitja e papritur e reaksioneve anafilaktike/anafilaktoide, të rrezikshëm për jetën deri sa kanë marrë frenues ACE gjatë desenzitimit në helmin e himenopterëve (bletët, grenzat). Frenuesit ACE duhet me kujdes të përdoren tek pacientët alergjik të cilët gjenden në desenzitim dhe të shmangen tek ata të cilët janë aktualisht në imunoterapi me helm. Megjithatë, mund të parandalohet paraqitja e këtyre reaksioneve me ndërprerjen e përkohëshme të terapisë me frenues ACE së paku 24 orë më herët tek pacientët të cilët kërkojnë terapinë e njëkohëshme me frenues ACE dhe desenzitim.

Reaksionet anafilaktoide gjatë LDL afereze

Tek pacientët të cilët marrin frenues ACE gjatë kohës afereze lipoproteina me densitet të ulët të dekstran-sulfatit rrallë janë paraqitë reaksionet anafilaktoide të rrezikshme për jetën. Këto reaksione janë shmangë me ndërprerjen e përkohëshme të terapisë me frenues ACE para çdo afereze.

Pacientët në hemodializë

Tek pacientët në dializë me membranat e fluksit të lartë (p.sh. AN 69®), të cilët njëkohësisht janë trajtuar me frenues ACE, janë regjistruar reaksionet anafilaktoide. Tek pacientët e tillë duhet të shqyrtohet mundësia e aplikimit të llojit tjetër të membranës për dializë ose klasa të tjera barit antihipertenziv.

Aldosteronizmi primar

Pacientët me hiperaldosteronizëm primar në përgjithësi nuk do të reagojnë ndaj barnave antihipertensive që veprojnë nëpërmjet frenimit të sistemit renin-angiotensin. Prandaj, përdorimi i këtij produkti nuk rekomandohet.

Barnat që e kursejnë kaliumin, suplementet e kaliumit ose zëvendësuesit e kripës që përmbajnë kalium
Kombinimi i perindopril dhe barnave që kursejnë kalium, suplementeve të kaliumit ose zëvendësuesve të kripës që përmbajnë kalium zakonisht nuk rekomandohet (shih pjesën 4.5).

Encefalopatia hepatike

Indapamidi: kur funksioni i mëlçisë është i dëmtuar, diuretikët tiazidë dhe diuretikët e lidhur me tiazidin mund të shkaktojnë, veçanërisht në rast të çekuilibrit të elektroliteve, encefalopati hepatike, e cila mund të përparojë në komë hepatike.

Nëse kjo ndodhë, menjëherë duhet të ndërprehet përdorimi i diuretikëve.

Fotosenzitiviteti

Janë regjistruar rastet e reaksioneve fotosenzitive me tiazid dhe diuretik tjerë të ngjajshëm me të (shih seksionin 4.8). Nëse lajmërohen reaksionet fotosenzitive gjatë terapisë, rekomandohet ndërprerja e saj. Nëse konsiderohet se përsëritja e përdorimit të diuretikëve është e domosdoshme, rekomandohet mbrojtja e sipërfaqeve të ekspozuara nga dielli ose rrezet artificiale UVA.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Shtatzënia dhe laktacioni

Frenuesit ACE nuk duhet të futen gjatë shtatzënisë. Përveç nëse nuk konsiderohet se vazhdimi i terapisë me frenues ACE është i domosdoshëm, pacientet të cilat planifikojnë shtatzëni duhet kaluar në terapi alterantive antihipertenzive, të cilat e kanë krijuar profilin e sigurisë për përdorim gjatë shtatzënisë. Kur të diagnostikohet shtatzënia, trajtimi me frenues ACE duhet të ndërprehet menjëherë dhe, nëse është e mundur, duhet të fillohet terapia alternative (shih seksionin 4.3 i 4.6).

Dëmtimi i veshkave

Në rast të insuficiencës së rëndë të veshkave (klirens kreatinina <30 ml/min), trajtimi është i kundërlinduar. Tabletat e fortësisë 8 mg/5 mg/2,5 mg i 8 mg/10 mg/2,5 mg janë të kundërlinduara tek pacientët me çrregullimin mesatar ose të rëndë të funksionit renal (klirens kreatinina nën 60 ml/min).

Tek numri i caktuar i pacientëve të cilët vuajnë nga hipertensioni, tek të cilët më herët nuk ka ekzistuar dëmtimi i veshkave, dhe tek të cilët analizat e gjakut tregojnë insuficiencën funksionale të veshkave, duhet të ndërprehet terapia dhe të fillohet përsëri ose me doza më të vogla ose me vetëm një substancë aktive.

Tek këta pacientë përcjellja e zakonshme mjekësore përfshinë përcjelljen e shpeshtë të kaliumit dhe kreatininës, pas dy javë të trajtimit, dhe pastaj çdo dy muaj gjatë stabilitetit terapeutik.

Dëmtimi i veshkave është regjistruar tek pacientët me dëmtim serioz të zemrës ose sëmundjen themelore të veshkave, përfshirë edhe stenozen e arteries së veshkave.

Ky bar zakonisht nuk preferohet në rast të stenoze bilaterale të arterieve të veshkave ose stenoze të arteries së njëres veshkë e cila është në funksion.

Diuretikët tiazid dhe diuretikët e ngjashëm me ata tiazid janë plotësisht efikas vetëm nëse është normal funksioni i veshkave ose vetëm pak i dëmtuar (përqëndrimi i kreatininës i zvogëluar përafërsisht 25 mg/l, tj. 220 µmol/l për të rriturit). Tek pacientët e moshuar, përqëndrimi i kreatininës duhet të llogaritet duke marrë parasysh moshën, peshën dhe gjininë e pacientit, duke përdorë formulën e Kokroftit:

$cl_{cr} = (140 - \text{moshat}) \times \text{pesha trupore} / 0,814 \times \text{niveli i kreatininës në plazmë}$

me:
moshën e shprehur në vite,
peshën trupore në kg,
nivele të kreatininës në plazmë në mikromol/l.

Kjo formulë mund të zbatohet për meshkujt e moshuar, ndërsa për femrat duhet të përshtatet duke e shumëzuar rezultatin me 0,85.

Hipovolemia, e krijuar si pasojë e humbjes së ujit dhe natriumit të shkaktuar me diuretik në fillim të terapisë, shkakton zvogëlimin e filtrimit glomerular. Kjo sjell deri te rritja e përqëndrimit të urese dhe kreatininës. Kjo insuficiencë kaluese e funksionit të veshkave nuk efekte të padëshiruara tek pacientët me funksion normal të veshkave, por mund të përkeqësojë dëmtimin paraprak ekzistues të veshkave. Tek këta pacientë përcjellja e zakonshme mjekësore nënkupton përcaktimin më të shpeshtë të përqëndrimit të kaliumit dhe kreatininës da javë pas fillimit të terapisë, dhe pastaj çdo dy muaj gjatë vendosjes së përgjigjes terapeutike stabile.

Hipotensioni dhe humbja e ujit dhe elektrolitëve

Ekziston rreziku nga hipotensioni i papritur kur prej më herët është prezente humbja e natriumit (posaçërisht tek individët tek të cilët tensioni i gjakut në fillim ka qenë i ulët, në rastin e stenoze të arterieve të veshkave, insuficiencës kongjестive të zemrës ose cerozës mesa edem dhe ascit). Bllokimi i sistemit renin-angiotenzin-aldosteron prandaj mund të sjellë, posaçërisht pas dhënies së terapisë gjatë dy javëve të para, deri te ulja e papritur e vlerave të tensionit të gjakut dhe/ose rritja e përqëndrimit të kreatininës në serum, çka tregon se ka ardhë deri te insuficiencia funksionale e veshkave. Periodikisht, madje shumë rrallë, deri te kjo dukuri vjen shpejt dhe në interval të ndryshme kohore.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Prandaj nevojitet të kryhet testimi sistematik në kërkim të shenjave klinike të humbjes së ujit dhe elektrolitëve, të cilët mund të lajmërohen me sulme të përkohëshme të diarresë dhe të vjella. Tek këta pacient tek të cilët ekziston ky problem duhet të përcillet rregullisht përqëndrimi i elektrolitëve në plazmë.

Nëse është prezent hipotensioni i shprehur, përdoret infuzioni intravenoz i tretjes izotonike.

Hipotensioni kalues nuk paraqet kundërrindim për vazhdimin e terapisë. Pas vendosjes së vëllimit të kënaqshëm të gjakut dhe tensionit të gjakut, mund të fillohet përsëri terapia duke e zvogëluar dozën e medikamentit ose me vetëm një përbërës.

Bllokimi i dyfishtë i sistemit aldosterone renin-angiotensin (RAAS)

Ekzistojnë prova se përdorimi i njëkohshëm i frenuesit ACE, bllokuesit e receptorit të angiotensin II ose aliskireni rrit rrezikun e hipotensionit, hyperkalemisë dhe uljes së funksionit të veshkave (përfshirë insuficiencën akute të veshkave). Prandaj, një bllokim i dyfishtë i RAAS nuk rekomandohet nëpërmjet përdorimit të kombinuar të inhibitorëve ACE, bllokuesve të angiotensin II ose bllokuesve të aliskirenit (shih seksionin 4.5 dhe 5.1).

Nëse terapia me bllokim të dyfishtë është absolutisht e nevojshme, kontrollohet dhe i nënshtrohet një monitorimi të afërt të frekuencës, elektrolitës dhe presionit të gjakut. Frenuesit ACE dhe bllokuesit e receptorit të angiotensin II nuk duhet të përdoren njëkohësisht me pacientët me nefropati diabetike.

Hipertensioni renovaskular

Terapia për hipertensionin renovaskular është revaskularizimi. Megjithatë, frenuesit angiotenzin të enzimit konvertues mund të jenë me dobi tek pacientët të cilët i kanë simptomat e hipertensionit renovaskular, në pritje të operacionit ose te pacientët tek të cilët operacioni nuk është i mundur.

Ekziston një rrezik i shtuar i hipotensionit dhe insuficiencës renale kur pacientët me stenoze bilaterale të arteries renale ose stenoze të arteries në një veshkë të vetme funksionale trajtohen me frenues ACE (shih pjesën 4.3). Trajtimi me diuretikë mund të jetë një faktor kontribues. Humbja e funksionit të veshkave mund të ndodhë vetëm me ndryshime të vogla në kreatininën në serum madje edhe tek pacientët me stenoze të njëanshme të arteries renale.

Nëse Co-Amlessa i përshkruhet pacientëve tek të cilët është përcaktuar stenoza e arterieve të veshkave ose dyshohet në të, terapia duhet të fillojë në kushtet e spitalit me doza të ulëta të barit dhe njëkohësisht duhet të përcillet funksioni i veshkave dhe përqëndrimi i kaliumit, pasi që tek disa pacient mund të zhvillohet insuficiencia funksionale e veshkave, e cila tërhiqet pas ndërprerjes së terapisë.

Trajtimi me tableta të fortësisë 8 mg/5 mg/2,5 mg i 8 mg/10 mg/2,5 mg nuk është adekuate tek pacientët me stenozen e njohur ose të dyshuar të arteries së veshkave, sepse terapia duhet të fillohet në kushtet e spitalit me doza më të ulëta se sa 8 mg/5 mg/2,5 mg ose 8 mg/10 mg/2,5 mg.

Pacientët të cilët vuajnë nga ateroskleroza

Rreziku nga paraqitja e hipotensionit ekziston tek të gjithë pacientët, por posaçërisht duhet të kemi kujdes për pacientët me sëmundje ishemike të zemrës ose insuficiencën e qarkullimit cerebral, tek të cilët terapia duhet të fillojë me doza më të ulëta të barit.

Insuficiencia e zemrës

Pacientët të cilët vuajnë nga insuficiencia e zemrës duhet të trajtohen me kujdes.

Nuk duhet të ndërprehet terapia me beta bllokator tek pacientët të cilët vuajnë nga hipertensioni me insuficiencë të zemrës – frenuesit ACE duhet ti shtohen beta bllokatorëve. Në studimet afatgjate, placebo-të kontrolluara me pacientët me insuficiencë të rëndë të zemrës (shkalla III dhe IV sipas klasifikimit NYHA) është regjistruar incidenca më e madhe e edemit pulmonal në grupin i cili është trajtuar me amlodipin se sa në grupin i cili ka marrë placebo (shih seksionin 5.1). Bllokatorët e kanaleve të kalciomit, përfshirë amlodipinin, duhet me kujdes të përdoren tek pacientët me insuficiencë kongjestive të zemrës, sepse ata mund të rrisin rrezikun nga ngjarjet e ardhshme kardiovaskulare dhe mortaliteti.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Stenoza e aortës dhe valvulës mitrale / kardiomiopatia hipertrofike

Frenuesit ACE duhet me kujdes të përdoren tek pacientët me opstruksion të rrjedhës së ventrikularit të majtë.

Pacientët me diabet

Tek pacientët me insulinën-e varur të diabetit melitus (tendenca spontane drejt rritjes së përqëndrimit të kaliumit), terapia duhet të fillojë nën mbikqyrjen medicinale me dozën fillestare më të ulët. Niveli i sheqerit duhet me kujdes të përcillet tek pacientët të cilët më herët janë trajtuar me barna antidiabetike oral ose insulinën, përkatësisht, gjatë muajve të parë të terapisë me frenues ACE (shih pjesën 4.5).

Kollitja

Gjatë përdorimit të frenuesve angiotenzin të enzimit konvertues janë regjistruar rastet e kollitjes së thatë. Ajo është karakteristike për këmbnguljen e saj dhe për atë se zhduket kur të ndërprehet terapia. Duhet marrë parasysh etiologjinë iatrogjenike në rast të paraqitjes së këtij simptomi. Nëse përshkrimi i frenuesve angiotenzin të enzimit konvertues akoma konsiderohet prioritar, duhet të shqyrtohet vazhdimi i terapisë.

Kirurgjia/anestezia

Frenuesit angiotenzin të enzimes konvertuese mund të sjellin deri te hipotensioni kur aplikohet anestezia, posaçërisht kur si anestetik përdoret bari me potencial hipotensiv. Prandaj rekomandohet ndërpreja e terapisë me frenues angiotenzin të enzimit konvertues me efekt afatgjatë, siç është perindoprili, një ditë pas intervenimit kirurgjik, nëse kjo është e mundur.

Dëmtimi i mëlçisë

Frenuesit ACE shumë rrallë vijnë në lidhje me sindromin i cili fillon me verdhëzën kolestatike dhe i cili zhvillohet deri te nekroza hepatike fulminante, dhe (ndonjëherë) edhe deri te vdekja. Mekanizmi i këtij sindromi nuk është sqaruar. Pacientët të cilët kanë marrë frenues ACE dhe tek të cilët është paraqitur verdhëza ose rritja e shprehur e enzimeve të mëlçisë duhet të ndërprejnë përdorimin e frenuesve ACE dhe të përcillen në mënyrë medicinale adekuate (shih seksionin 4.8).

Kur është i zvogëluar funksioni i mëlçisë, diuretikët tiazid dhe diuretikët e ngjajshëm me ata tiazid mund të shkaktojnë encefalopatinë hepatike. Nëse vjen deri te kjo, menjëherë duhet të ndërprehet dhënia e diuretikëve.

Gjysmëjeta e amlodipinës është vazhduar, ndërsa vlerat PIK të rritura tek pacientët me funksion të zvogëluar të mëlçisë – nuk janë përcaktuar rekomandimet për dozim. Amlodipin për shkak të kësaj duhet të zvogëlohet në dozën më të ulët nga sasia e propozuar dhe duhet kujdes edhe te vendosja e terapisë edhe gjatë rritjes së dozës. Titrimi i ngadalshëm i dozës dhe përcjellja me kujdes mund të jetë e domosdoshme tek pacientët me dëmtim të rëndë të mëlçisë.

Bilanci i ujit dhe elektrolitëve

Përqëndrimi i natriumit

Këtë përqëndrim duhet verifikuar para fillimit të terapisë, dhe pastaj në intervale të rregullta. Çdo trajtim diuretik mund të shkaktojë hiponatriemi, ndonjëherë me pasoja shumë të rënda.

Në fillim zvogëlimi i përqëndrimit të natriumit mund të kalojë në mënyrë asimptomatike dhe prandaj verifikimi i rregullt është posaçërisht i rëndësishëm. Këtë matje duhet bërë më shpesh tek pacientët e moshuar dhe te pacientët të cilët vuajnë nga ceroza (shih seksionin 4.8 dhe 4.9).

Hiponatremia me hipovolemia mund të jetë përgjegjëse për dehidratimin dhe hipotensionin ortostatik. Humbja e njëkohshme e joneve të klorurit mund të çojë në alkalozë metabolike kompensuese dytësore: incidenca dhe shkalla e këtij efekti janë të lehta.

Hiperkalemia

Tek disa pacientë të cilët kanë marrë frenues ACE, përfshirë edhe perindoprilin, është vërejtur rritja e përqëndrimit të kaliumit në serum. Frenuesit ACE mund të shkaktojnë hiperkalemi, sepse e pengojnë

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

lirim e aldosteronit. Efekti zakonisht nuk është i madh tek pacientët me funksion normal të veshkave. Faktorët e rrezikut të zhvillimit të hiperkalemisë përfshijnë insuficiencën e veshkave, përkeqësimin e funksionit të veshkave, moshën (> 70 vjet), diabetin melitus, hipoaldosteronizmi, paraqitjen e ngjarjeve përcjellëse, posaçërisht dehidrimin, dekompenzimin akut të zemrës, acidozën metabolike dhe përdorimin e njëkohshëm të diuretikëve të cilët e kursejnë kaliumin (p.sh. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereni ose amiloridi), suplementet e kaliumit ose zëvendësimi për kripën e kuzhinës e cila përmban kalium; ose tek ata pacient të cilët marrin barna tjerë të cilët kanë qenë të lidhur me rritjen e kaliumit në serum (p.sh. heparini, trimetoprimi, co-trimoksazol, të njohur si trimethoprim, sulfametoksazol dhe veçanërisht antagonistët e aldosteronit ose bllokuesit e receptorëve të angiotenzinës, acidi acetilsalicilik ≥ 3 g/ditë, frenuesit COX-2 dhe NSAID jo selektivë, agjentët imunosupresues si ciklosporina ose takrolimus). Përdorimi i suplementëve të kaliumit, diuretikëve të cilët e kursejnë kaliumin ose zëvendësimi për kripën e kuzhinës e cila përmban kalium, posaçërisht tek pacientët me funksionin e dëmtuar të veshkave, mund të sjellë deri te rritja e konsiderueshme e përqendrimit të kaliumit në serum. Hiperkalemia mund të shkaktojë aritmi të rënda, ndonjëherë fatale. Nëse përdorimi i njëkohshëm i cilit do nga barnat e përmendura konsiderohet i domosdoshëm, duhet me kujdes të përdoret dhe shpesh të përcillet kaliumi në serum. Diuretikët që kursejnë kalium dhe bllokuesit e receptorit të angiotenzinës duhet të përdoren me kujdes tek pacientët që marrin frenues ACE, ndërsa kaliumi në serum dhe funksioni i veshkave duhet të monitorohen (shih seksionin 4.5).

Hipokalemia

Humbja e kaliumit me hipokalemi paraqet rrezik të madhë gjatë përdorimit të diuretikëve tiazid dhe diuretikëve të ngjajshëm me ata tiazid. Hipokalemia mund të shkaktojë çrregullime të muskujve. Janë raportuar raste të rhabdomyolizës, kryesisht në kontekstin e hipokalemisë së rëndë. Rreziku nga paraqitja e vlerave të ulëta të kaliumit (< 3,4 mmol/l) duhet të parandalohet në grupet me rrezik të lartë siç janë pacientët e moshuar dhe/ose të keq ushqyer, pa marrë parasysh nëse marrin apo jo më shumë barna në të njëjtën kohë, tek pacientët të cilët e kanë edemin dhe ascitin, dhe vuajnë nga ceroza, si dhe tek pacientët me insuficiencën e zemrës. Në rastet e tilla hipokalemia e rritë toksicitetin e glikozidëve kardiotonik dhe rrezikun nga çrregullimi i ritmit.

Pacientët tek të cilët është prezent interval i vazhduar QT gjithashtu i nënshtrohen rrezikut, pa marrë parasysh nëse shkak është i lindur apo iatrogjen. Hipokalemia, si edhe bradikardia, vepron si faktor i cili stimulon shfaqjen e çrregullimeve serioze të ritmit, posaçërisht paraqitjen e torsades de pointes, që mund të ketë pasoja fatale. Në të gjitha rastet është i domosdoshëm verifikimi më i shpeshtë i përqendrimit të kaliumit. Matja e parë e përqendrimit të kaliumit në plazmë duhet të kryhet gjatë javës së parë pas fillimit të terapisë.

Nëse janë regjistruar vlera të ulëta të kaliumit, nevojitet të korrigjohen.

Hipokalemia e gjetur në lidhje me koncentrimin e ulët të magnezit në serum mund të jetë refraktare ndaj trajtimit nëse nuk korrigjohet magnezi në serum.

Magnezi i plazmës:

Tiazidet dhe diuretikët e lidhur, duke përfshirë indapamidin, janë dëshmuar se e rrisin sekretimin urinar të magnezit, gjë që mund të rezultojë në hipomagnesemi (shih pjesët 4.5 dhe 4.8).

Përqëndrimi i kalciumit

Diuretikët tiazid dhe diuretikët e ngjajshëm me ata tiazid nuk mund të çojnë deri te zvogëlimi i sekretimit të kalciumit me urinë dhe me këtë deri tek rritja e butë dhe kaluese e përqendrimit të kalciumit në plazmë. Rritja e konsiderueshme e përqendrimit të kalciumit mund të jetë në lidhje me hiperparatireoidizmin e padiagnostikuar. Terapia duhet të ndërprehet para testimit të funksionit paratireoid.

Acidi urik

Tendenca ndaj sulmeve të përdhës është e rritur tek pacientët hiperurikemik.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Litiumi

Zakonisht nuk rekomandohet përdorimi i njëkohshëm i litiumit (shih seksionin 4.5).

Sportistët

Sportistët duhet të dijnë se ky bar përmban substancën aktive (indapamid) e cila mund të shkaktojë reaksione pozitive në testin e dopingut.

Dallimet etnike

Si edhe frenuesit tjerë angiotenzin të enzimit konvertues, duket se perindoprili është më pak efikas në uljen e tensionit tek pacientët e popullatës së zezë se sa tek popullatat e tjera, ndoshta për shkak të asaj se tek popullta hipertensive e zezë mbisundon gjendja e nivelit të ulët të reninës.

Të moshuarit

Para fillimit të terapisë duhet të vlerësohet funksioni i veshkave dhe të përcaktohet përqëndrimi i kaliumit.

Doza fillestare e barit duhet pastaj të përshtatet sipas asaj në çfarë mënyre ndryshohen vlerat e tensionit të gjakut, posaçërisht në rastet kur vjen deri te humbja e ujit dhe elektrolitëve, për të penguar hipotensionin e papritur, ndërsa doza të rritet me kujdes (shih seksioni 5.2).

Popullata pediatrike

Efikasiteti i barit Co-Amlessa dhe toleranca tek fëmijët dhe adoleshentët akoma nuk janë përcaktuar.

Natriumi

Ky bar përmban më pak se 1 mmol natrium (23 mg) për tabletë, që mund të thuhet se në esencë është "pa natrium".

4.5 Ndërveprimi me barnat tjera dhe llojet tjera të ndërveprimit

Të dhënat e testeve klinike kanë treguar se bllokimi i dyfishtë i sistemit renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) nëpërmjet përdorimit të kombinuar të frenuesve ACE, bllokuesve të receptorit të angiotenzinës II ose aliskirenit shoqërohet me frekuencë më të lartë të efekteve negative siç është hipotensioni, hiperkalemia dhe ulja e funksionit renal (përfshirë dështimin akut të veshkave) në krahasim me përdorimin e një agjenti të vetëm veprues RAAS (shih pjesët 4.3, 4.4 dhe 5.1).

Barnat që e rrisin rrezikun e angioedemës

Përdorimi i njëkohshëm i frenuesve ACE me sacubitril/valsartan është kundërlinduar, pasi kjo e rrit rrezikun nga angioedema (shih pjesët 4.3 dhe 4.4). Sacubitrili/valsartani nuk duhet të fillohet deri në 36 orë pas marrjes së dozës së fundit të terapisë me perindopril. Terapia me perindopril nuk duhet të fillohet deri 36 orë pas dozës së fundit të sacubitrilit/valsartanit (shih pjesët 4.3 dhe 4.4).

Përdorimi i njëkohshëm i frenuesve ACE me racecadotril, frenuesve mTOR (p.sh. sirolimus, everolimus, temsirolimus) dhe gliptinave (p.sh. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) mund të çojë në rrezik të shtuar nga angioedema (shih pjesën 4.4).

Barnat që e nxisin hiperkaleminë

Ndonëse kaliumi i serumit zakonisht mbetet brenda kufijve normalë, hiperkalemia mund të paraqitet tek disa pacientë që trajtohen me Co-Amlessa. Disa barna ose klasa terapeutike mund ta rrisin shfaqjen e hiperkalemisë: aliskireni, kripërat e kaliumit, diuretikët që e kursejnë kaliumin (p.sh. spironolaktoni, triamtereni ose amiloridi), frenuesit ACE, antagonistët e receptorit angiotensin-II, NSAID-ët, heparinët, agjentët imunosupresantë, siç janë ciklosporina apo takrolimusi, trimethoprimi dhe kotrimoksazoli (trimethoprimi/sulfametoksazoli), pasi trimethoprimi dihet se vepron si diuretik që e kursen kaliumin si amilorid. Kombinimi i këtyre barnave e rrit rrezikun nga hiperkalemia. Prandaj, kombinimi i Co-Amlessa me barnat e lartpërmendura nuk rekomandohet. Nëse indikohet përdorimi i njëkohshëm, ato duhet të përdoren me kujdes dhe me monitorim të shpeshtë të kaliumit në serum.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Përdorimi i njëkohshëm është kundërrindikuar (shih pjesën 4.3)

Aliskireni

Tek pacientët diabetikë ose me veshka të dëmtuara rritet rreziku nga hiperkalemia, përkeqësimi i funksionit të veshkave dhe sëmundshmëria dhe vdekshmëria kardiovaskulare.

Trajtimet ekstrakorporale

Trajtimet ekstrakorporale që çojnë në kontakt të gjakut me sipërfaqe të ngarkuara negativisht siç është dializa ose hemofiltrimi me disa membrana me fluks të lartë (p.sh. membranat poliakrilonitrile) dhe afereza lipoproteinike me densitet të ulët me sulfat dekstran për shkak të rrezikut të shtuar nga reaksionet të rënda anafilaktoide (shih pjesën 4.3). Nëse kërkohet trajtim i tillë, duhet të merret parasysh përdorimi i një lloji tjetër të membranës së dializës ose i një klase tjetër të agjentit antihipertensiv.

Nuk rekomandohet përdorimi i njëkohshëm

Aliskireni

Tek pacientët e tjerë nga pacientët diabetikë ose me veshkë të dëmtuara, rreziku nga hiperkalemia, përkeqësimi i funksionit të veshkave dhe sëmundshmëria kardiovaskulare dhe vdekshmëria rritet (shih pjesën 4.4).

Terapia e njëkohshme me frenues ACE dhe bllokues të receptorëve të angiotenzinës

Është raportuar në literaturë se tek pacientët me sëmundje aterosklerotike të përcaktuar, dështim të zemrës ose diabet me dëmtim të organeve fundore, terapia shoqëruese me një frenues ACE dhe një bllokues të receptorit të angiotenzinës shoqërohet me frekuencë më të lartë të hipotensionit, sinkopës, hiperkalemisë dhe përkeqësim të funksionit renal (përfshirë dështimin akut të veshkave) në krahasim me përdorimin e një agjenti të vetëm të sistemit renin-angiotensin-aldosteron. Bllokada e dyfishtë (p.sh., duke e kombinuar një frenues ACE me një antagonist të receptorit të angiotenzinës II) duhet të kufizohet me raste të përcaktuara individualisht me monitorim të afërt të funksionit renal, niveleve të kaliumit dhe shtypjes së gjakut (shih pjesën 4.4).

Estramustina

Rreziku i shtruar nga efektet negative siç është edema angioneurotike (angioedema).

Litiumi

Rritja reverzibile e përqëndrimit të litiumit në serum dhe rritja e toksicitetit të tij janë regjistruar gjatë terapisë shoqëruese me litium dhe frenues ACE. Nuk preferohet përdorimi i perindoprilin në kombinim me indapamidin dhe litiumin, por nëse ky kombinim tregohet si i domosdoshëm, përqëndrimi i litiumit në serumin e pacientit duhet me kujdes të përcillet (shih seksionin 4.4).

Efuzioni koroidal, miopia akute dhe glaukoma dytësore e mbylljes së këndit

Barnat sulfonamide ose derivatet e sulfonamidit mund të shkaktojnë reaksion idiosinkratik që rezultojnë në rrjedhje koroidale me defekte të fushës vizuale, miopi kalimtare dhe glaukomë akute të mbylljes së këndit. Simptomat përfshijnë fillimin akut të zvogëlimit të mprehtësisë vizuale ose dhimbjet e syrit dhe zakonisht paraqiten brenda disa orëve deri në javë nga fillimi i dhënies së barit. Glaukoma akute e patrajtuar me mbyllje të këndit mund të çojë në humbje të përhershme të pamurit. Trajtim parësor është ndërprerja e marrjes së barit sa më shpejt që të jetë e mundur. Mund të jetë e nevojshme që të merren parasysh trajtimet e menjëhershme mjekësore ose kirurgjikale nëse presioni intraokular mbetet i pakontrolluar. Faktorët e rrezikut për zhvillimin e glaukomës akute të mbylljes së këndit mund të përfshijnë historinë e gjatë të alergjisë ndaj sulfonamidit ose penicilinës.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Diuretikët që kursejnë kalium (p.sh. triamtereni, amiloridi...), kripa e kaliumit

Hiperkalemia (potencialisht vdekjeprurëse), veçanërisht në lidhje me dëmtimin e veshkave (efektet hiperkalemike shitesë). Nuk rekomandohet kombinimi i perindoprilit me barnat e lartpërmendura (shih pjesën 4.4). Nëse megjithatë indikohet përdorimi i njëkohshëm, ato duhet të përdoren me kujdes dhe me monitorim të shpeshtë të kaliumit në serum. Për përdorimin e spironolaktonës në dështimin e zemrës, shih pjesën "Përdorimet shoqëruese të cilat kërkojnë kujdes të posaçëm".

Përdorimet shoqëruese të cilat kërkojnë kujdes të posaçëm

Baclofeni

Përforcon efektin antihipertenziv. Sipas nevojës duhet të përcillet tensioni i gjakut dhe funksioni i veshkave dhe, nëse është e domosdoshme, të përshtatet doza e antihipertensivëve.

Produktet mjekësore jo-steroidë anti-inflamatore NSAID (përfshirë acidin acetilsalicilik ≥ 3 g/ditë)

Kur frenuesit ACE përdoren njëkohësisht me barnat antiinflatore nesteroide (d.m.th. acidi acetilsalicilik në regjimin antiinflatator të dozimit, frenuesit COX-2 dhe barnat e grupit NSAIL), mund të paraqitet dobësimi i efektit antihipertenziv. Përdorimi shoqërues i frenuesve ACE dhe barnave të grupit NSAIL mund të sjellë te rreziku i shtuar nga përkeqësimi i funksionit renal, përfshirë edhe insuficiencën e mundshme akute të veshkave, si dhe rritjen e kaliumit në serum, posaçërisht te pacientët tek të cilët prej më herët ka qenë i dobësuar funksioni renal. Ky kombinim duhet të përdoret me kujdes, posaçërisht tek personat e moshuar. Pacientët duhet hidratuar në mënyrë adekuate, dhe duhet shqyrtuar edhe përcjelljen e funksionit të veshkave pas futjes së terapisë shoqëruese dhe here pas here pas kësaj.

Agjentët antidiabetikë (insulina, agjentët hipoglikemikë oralë)

Studimet epidemiologjike kanë sugjeruar se dhënia e njëkohshme e frenuesve ACE dhe barnave antidiabetike (insulinës, agjentëve hipoglikemikë oralë) mund të shkaktojë efekt të shtuar të uljes së glukozës në gjak me rrezik të hipoglikemisë. Duket se ky fenomen ka më shumë gjasa të ndodhë gjatë javëve të para të trajtimit të kombinuar dhe tek pacientët me dëmtim të veshkave.

Diuretikët që nuk kursejnë kalium

Pacientët që marrin diuretikë, e posaçërisht ata pa vëllim dhe/ose kripë, mund të përjetojnë rënie të tepërt të shtypjes së gjakut pas fillimit të terapisë me një frenues ACE. Mundësia e efekteve hipotensive mund të reduktohet me ndërprerjen e diuretikëve, duke e rritur vëllimin apo sasinë e kripës përpara fillimit të terapisë me doza të ulëta dhe progresive të perindoprilit.

Tek hipertensioni arterial, kur terapia e mëparshme me diuretikë mund të ketë shkaktuar zvogëlim të kripës/vëllimit, ose duhet të ndërpritet diuretiku para fillimit të përdorimit të frenuesit ACE, në të cilin rast një diuretik që nuk kursen kalium mund të ripërdoret pas ose frenuesi ACE duhet të fillohet me një dozë të ulët, e cila mund të rritet në mënyrë progresive.

Në dështimin kongjektiv të zemrës të trajtuar me diuretikë, frenuesi ACE duhet të fillohet me një dozë shumë të ulët, ndoshta pas reduktimit të dozës së diuretikëve të lidhur që nuk e kursejnë kaliumin. Në të gjitha rastet, funksioni i veshkave (nivelet e kreatininës) duhet të monitorohet gjatë javëve të para të terapisë me frenues ACE.

Diuretikët që kursejnë kalium (eplerenoni, spironolaktoni)

Me eplerenon ose spironolakton në doza nga 12,5 mg deri në 50 mg në ditë dhe me doza të ulëta të frenuesve ACE:

Në trajtimin e dështimit të zemrës së klasës II-IV (NYHA) me një fraksion ejeksioni prej $<40\%$ dhe të trajtuar më parë me frenues ACE dhe diuretikë të lakut, rreziku nga hiperkalemia, potencialisht vdekjeprurëse, veçanërisht në rast të mosrespektimit të rekomandimeve të recetës për këtë kombinim. Përpara se ta filloni kombinimin, kontrolloni mungesën e hiperkalemisë dhe dëmtimit të veshkave. Rekomandohet monitorimi i ngushtë i kalemisë dhe kreatininemisë, një herë në javë në muajin e parë të trajtimit në fillim dhe çdo muaj më pas.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Barnat të cilat shkaktajnë torsades de pointes

Për shkak të rrezikut nga hipokalemia, indapamidi duhet me kujdes të përdoret me barnat të cilat shkaktajnë *torsades de pointes* siç janë: antiaritmikët e klasit IA (kinidini, hidrokinidini, dizopiramidi), antiaritmikët e klasit III (amiodaroni, dofetilidi, ibutilidi, bretiliumi, sotaloli), disa neuroleptik (klorpromazini, ciamemazini, levomepromazini, tioridazini, trifluoperazini), benzamidi (amisulpridi, sulpiridi, sultopridi, tiapridi), butirofenoni (droperidoli, haloperidoli), neuroleptikët tjerë (pimozidi), barnat tjera siç janë bepridili, cisapridi, difemanili, IV eritromicini, halofantrini, mizolastini, moksifloksacini, pentamidini, sparfloksacini, vinkamini IV, metadoni, astemizoli, terfenadini. Preventiva e vlerave të ulëta të kaliumit dhe korrigjimi nëse është e domosdoshme: përcjellja e intervalit QT.

Barnat për uljen e kaliumit (amfotericin B (IV herë), glukokortikoidët sistematik dhe mineralokortikoidët (rruga sistematike), tetrakosaktidët, laksativët stimulativ)

Rreziku i shtuar nga përqëndrimi i ulët i kaliumit (efekti aditiv). Përcjellja e kaliumit dhe, sipas nevojës, korrigjimi i tij; kujdes i posaçëm nevojitet në rast të terapisë me glikozidët kardiotonik. Duhet të përdoren laksativët jostimulativ.

Preparatet digitalis

Hipokalemia dhe/ose hipomagnesemia janë të predispozura që të shkaktajnë efekte toksike të digitalisit. Nivelet e kaliumit dhe magnezit dhe EKG-ja duhet të monitorohen dhe trajtimi të rishikohet nëse është e nevojshme.

Allopurinoli: Trajtimi i njëkohshëm me indapamid mund të rrisë incidencën e reaksioneve të hipersensitivitetit ndaj allopurinolit.

Përdorimi i njëkohshëm për të cilin kërkohet ca kujdes

Diuretikët që kursejnë kalium (amiloridi, spironolaktoni, triamtereni): Përderisa kombinimet racionale janë të dobishme tek disa pacientë, hipokalemia ose hiperkalemia (veçanërisht tek pacientët me insuficiencë renale ose diabet) mund të paraqiten ende. Kaliumi i plazmës dhe EKG-ja duhet të monitorohen dhe, nëse është e nevojshme, të rishikohet trajtimi.

Metformini

Acidoza laktike e shkaktuar me përdorimin e metforminës, si pasojë e insuficiencës funksionale të veshkave në lidhje me diuretikët dhe posaçërisht me diuretikët e lakut Henle. Mos përdorni metformin nëse përqëndrimi i kreatininës i kalon vlerat prej 15 mg/l (135 µmol/l) tek meshkujt dhe 12 mg/l (110 µmol/l) tek femrat.

Mjetet e kontrastit në baza të jodit

Në rastet e dehidrimit për shkak të përdorimit të diuretikëve, ekziston rrezik i shtuar nga insuficiencia akute e veshkave, posaçërisht kur përdoren dozat e larta të mjeteve të kontrastit në baza të jodit. Nevojitet rehidrimi para përdorimit të kontrastit të jodit.

Kalciumi (kripërat)

Ekziston rreziku i shtuar nga rritja e përqëndrimit të kaliumit për shkak të zvogëlimit të eliminimit të kaliumit me urinë.

Ciklosporini

Ekziston rreziku i shtuar nga rritja e përqëndrimit të kreatininës pa ndryshime në përqëndrimin e ciklosporinës në qarkullim, madje edhe kur nuk ka humbje të kripës dhe ujit. Nuk janë realizuar studimet e ndërveprimit të barnave me ciklosporin dhe amlodipin tek vullnetarët e shëndoshë ose popullatat tjera, me përjashtim të të sëmurave me transplantacion renal, me çrast

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

vërehet përqëndrimi variabil (mesatarisht 0% - 40%) të ciklosporinës. Duhet të shqyrtohet mbikqyrja e nivelit të ciklosporinës tek pacientët me transplantimin e veshkave në amlodipin, dhe nëse nevojitet, të zvogëlohet dozimi me ciklosporin.

Frenuesit CYP3A4

Përdorimi shoqërues i amlodipinës me frenues mesatar ose të fuqishëm CYP3A4 (frenuesit e proteazës, antimikotikët azol, makrolidët siç janë eritromicini ose klaritromicini, verapamili ose diltiazemi) mund të sjellin deri te rritja e konsiderueshme e ekspozimit ndaj amlodipinës. Rëndësia klinike e këtyre variacioneve farmakokinetike mund të jetë më e shprehur tek personat e moshuar. Prandaj mund të nevojitet përcjellja klinike dhe përshtatja e dozës.

Klaritromicini

Klaritromicini është frenues CYP3A4. Ekziston rreziku i shtuar nga hipotensioni tek pacientët të cilët marrin klaritromicin me amlodipin. Vëzhgimi i afërt i pacientëve rekomandohet kur amlodipini përdoret me klaritromicinin.

Caku mekanik i frenuesve të Rapamicinës (mTOR) (p.sh. sirolimusi, everolimusi, temsirolimusi)

Pacientët që marrin terapi shoqëruese me frenues mTOR mund të jenë në rrezik të shtuar nga angioedema (shih pjesën 4.4).

Frenuesit mTOR janë substrate CYP3A. Amlodipina është frenues i dobët i CYP3A. Me përdorimin e njëkohshëm të frenuesve mTOR, amlodipina mund ta rrisë ekspozimin ndaj frenuesve mTOR.

Induktorët CYP3A4

Pas përdorimit shoqërues të induktorëve të njohur CYP3A4, përqëndrimi i amlodipinës në plazmë mund të ndryshojë. Prandaj, tensioni i gjakut duhet të mbikqyret dhe të rregullohet doza edhe pas përdorimit shoqërues të medikamenteve, posaçërisht me induktorë të fuqishëm CYP3A4 (p.sh. rifampicini, *Hipericum perforatum*).

Lëngu i grejpfrutit

Përdorimi i amlodipinit me grejp ose lëngun e grejpit nuk rekomandohet, sepse mund të rritet biodisponueshmëria tek disa pacient, çka sjell deri tek rritja e efektit në uljen e tensionit të gjakut.

Dantroleni (infuzioni)

Tek kafshët është regjistruar fibrilimi ventrikular letal dhe kolapsi kardiovaskular të lidhur për hiperkaleminë pas përdorimit të verapamilit dhe dantrolenit intravenoz. Për dallim prej hiperkalemisë, këshillohet shmangia e përdorimit shoqërues të bllokatorëve të kanaleve të kalciumit siç është amlodipini tek pacientët të cilët iu ekspozohen hipertermisë malinje dhe janë duke u trajtuar nga hipertermia malinje.

Takrolimusi

Ekziston rreziku nga rritja e nivelit të takrolimusi në gjak kur përdoren bashkë me amlodipinë, por mekanizmi farmakokinetik i këtij ndërveprimi nuk është kuptuar në tërësi. Për të shmangur toksicitetin e takrolimusi, përdorimi i amlodipinës tek pacientët të trajtuar me takrolimus kërkon të përcillet niveli i takrolimusi në gjak dhe përshtatja e dozës së takrolimusi kur kjo është e nevojshme.

Simvastatini

Përdorimi shoqërues i më shumë dozave të amlodipinit prej 10 mg me 80 mg simvastatin ka sjell deri te rritja prej 77% ekspozimit ndaj simvastatinit në krahasim me dhënien vetëm të simvastatinit. Kufizoni dozën e simvastatinit tek pacientët të cilët marrin amlodipin të 20 mg në ditë.

Në studimet e ndërveprimit klinik, amlodipin nuk ka ndikuar në farmakokinetikën e atorvastatinës, digoksinës ose varfarinës.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Agjentët antihipertensivë dhe vazodilatatorët

Përdorimi i njëkohshëm i këtyre agjentëve mund t'i rrisë efektet hipotensive të perindoprilit. Përdorimi i njëkohshëm me nitroglicerinë dhe nitrate të tjera, ose vazodilatatorë të tjerë, mund të ulë më tej shtypjen e gjakut.

Antidepresivët të ngjajshëm me imipraminin (tricikli), neuroleptikët

Rritja e efektit antihipertensiv dhe rreziku nga hipotensioni ortostatik (efekti aditiv).

Kortikosteroidët, tetrakosaktidët

Zvogëlojnë efektin antihipertensiv (mbajtja e kripës dhe ujit për shkak të kortikosteroidëve).

Barnat tjera antihipertensive

Përdorimi i antihipertensivëve tjerë së bashku me barin Co-Amlessa mund të sjellë deri tek veprimi shtesë në uljen e tensionit të gjakut.

Alopurinoli, barnat citostatike dhe imunosupresive, kortikosteroidët sistematik ose prokainamidët

Përdorimi shoqërues me frenues ACE mund të sjellë deri tek rritja e rrezikut për formimin e leukopenisë (shih pjesën 4.4).

Barnat anestetike

Frenuesit ACE mund të forcojnë efektin hipotensiv të medikamenteve të caktuara anestetike (shih pjesën 4.4).

Simptomimetikët

Simptomimetikët mund të zvogëlojnë efektin antihipertensiv të frenuesve ACE.

Ari

Rrallë janë regjistruar reaksione nitritoide (simptomat përfshijnë skuqje në fytyrë, nauze, vjellje dhe hipotension) tek pacientët në terapi me injeksioni ari (natrium-aurotiomalat) dhe në terapi shoqëruese me frenues ACE, përfshirë edhe perindoprilin.

4.6 Përdorimi në periudhën e shtatzënisë dhe laktacionit

Shtatzënia

Co-Amlessa nuk rekomandohet në tremujorin e parë të shtatzënisë. Co-Amlessa është i kundërlindikuar gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë të shtatzënisë.

Në lidhje me perindoprilin

Nuk rekomandohet përdorimi i frenuesve ACE gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë (shih seksioni 4.4). Përdorimi i frenuesve ACE është i kundërlindikuar gjatë tremujorit të dytë dhe të tretë të shtatzënisë (shih seksionin 4.3 i 4.4).

Dëshmitë epidemiologjike të lidhura me rrezikun nga teratogjeniteti pas ekspozimit ndaj frenuesve ACE gjatë tremujorit të parë të shtatzënisë nuk kanë qenë vendimtare, megjithatë nuk mund të përjashtohet rritja e vogër e rrezikut.

Përveç nëse nuk konsiderohet se vazhdimi i terapisë me frenues ACE është i domosdoshëm, pacientet të cilat planifikojnë shtatzëni duhet të kalojnë në terapi alterantive antihipertensive, të cilat e kanë të përcaktuar profilin e sigurisë për përdorim gjatë shtatzënisë.

Kur të diagnostikohet shtatzënia, trajtimi me frenues ACE duhet të ndërpritet menjëherë dhe, nëse është e mundur, duhet të fillojë terapia alternative.

Është e njohur se efektet toksike në fetus (funksioni renal i dobësuar, oligohidramnios, lëkundjet e ngadalshme të kafkës) dhe tek të sapolindurit (insuficienca renale, hipotensioni, hiperkalemia) janë

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

rezultat i ekspozimit ndaj terapisë me frenues ACE në tremujorin e dytë dhe të tretë (shih seksionin 5.3).

Nëse tek ekspozimi ka radhë pas tremujorit të dytë të shtatzënisë, funksionin renal dhe lëkundjet e kafkës duhet të verifikohen me ultratinguj. Të sapolindurit nënat e të cilëve kanë marrë frenues ACE duhet me kujdes të përcillen për shkak të zhvillimit të mundshëm të hipotensionit (shih seksionin 4.3 i 4.4).

Në lidhje me indapamidin

Nuk ka fare ose ka sasi të kufizuar të të dhënave (më pak se 300 rezultate të shtatzënisë) nga përdorimi i indapamidit tek gratë shtatzëna.

Ekspozimi afatgjatë ndaj tiazidit gjatë tremujorit të tretë të shtatzënisë mund të zvogëlojë vëllimin e plazmës tek nëna si dhe qarkullimin uteroplacental të gjakut, çka mund të shkaktojë isheminë fetoplacentale dhe ngecje në zhvillim. Studimet në kafshë nuk tregojnë efekte të dëmshme direkte apo indirekte sa i përket toksicitetit riprodhues (shih pjesën 5.3). Përveç kësaj, rastet e rralla të hipoglikemisë dhe trombocitopenisë tek foshnjat e sapolindura janë regjistruar pas ekspozimit në periudhën menjëherë para terminit të lindjes.

Si masë paraprake, preferohet të shmangët përdorimi i indapamidit gjatë shtatzënisë.

Në lidhje me amlodipinin

Siguria e amlodipinës gjatë shtatzënisë tek njerëzit nuk është përcaktuar.

Në testimet në kafshët është vërejtë toksiciteti reprodutiv gjatë dozave të larta (shih seksionin 5.3).

Laktacioni

Co-Amlessa nuk rekomandohet gjatë periudhës së laktacionit. Prandaj duhet të vendoset nëse duhet të ndërprehet ushqimi me gji apo të ndërpritet terapia me barin Co-Amlessa duke pasur parasysh rëndësinë e kësaj terapie për nënën.

Në lidhje me perindoprilin

Meqë nuk ka informata lidhur me përdorimin e perindoprilit gjatë ushqyerjes me gji, perindoprili nuk rekomandohet dhe preferohen trajtime alternative me profile të sigurisë të përcaktuara më mirë gjatë ushqyerjes me gji, veçanërisht kur e ushqeni me gji ndonjë të porsalindur apo ndonjë foshnjë të lindur para kohe.

Në lidhje me indapamidin

Nuk ka informata të mjaftueshme për ekskretimin e indapamidit/metaboliteve në qumështin e njeriut. Indapamidi është shumë i ngjajshëm me diuretikët tiazid të cilët kanë qenë të lidhur, gjatë të ushqyerit me gji, me zvogëlimin ose madje me supresionin e sekretimit të qumështit. Mund të lajmërohet ndjeshmëria në barnat në bazën e sulfonamidit, hipokalemisë dhe ikterusit nuklear. Indapamidi nuk rekomandohet gjatë ushqyerjes me gji.

Në lidhje me amlodipinin

Amlodipini sekretohet në qumështin e nënës. Përqindja e dozës së nënës që ka kaluar tek fëmija është vlerësuar me shtrirje interkartile prej 3 - 7%, me maksimumin 15%. Efekti i amlodipinës në foshnjat nuk është i njohur.

Fertiliteti

E lidhur me perindoprilin dhe indapamidin

Studimet e toksicitetit riprodhues nuk kanë treguar asnjë efekt në fertilitetin tek minjtë femra dhe meshkuj (shih pjesën 5.3). Nuk parashikohen efekte në fertilitetin njerëzor.

Në lidhje me amlodipinin

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Tek disa pacient të trajtuar me bllokator të kanaleve të kalciumit janë regjistruar ndryshime biokimike reverzibile në kokën e spermazoidës. Të dhënat klinike nuk janë të mjaftueshme në krahasim me efektin potencial të amlodipinit në fertilitet. Në një studim tek minjtë, efektet negative janë gjetur në fertilitetin mashkullor (shih seksionin 5.3).

4.7 Ndikimi në aftësitë gjatë drejtimit të automjetit dhe përdorimit të makinave

Nuk janë kryer studime për ndikimin e barit Co-Amlessa në aftësinë e drejtimit të automjetit dhe përdorimit të makinave. Gjatë drejtimit të automjetit ose përdorimit të makinave duhet të mirret parasysh se here pas here mund të lajmërohet marramendja ose lodhja.

4.8 Efektet e padëshiruara

a. Përmbledhje e profilit të sigurisë

Përdorimi i perindoprilit frenon sistemin renin-angiotenzin-aldosteron dhe sjell deri tek zvogëlimi i humbjes së kaliumit të shkaktuar nga indapamidi.

Reagimet anësore më të zakonshme të vërejtura janë:

- me perindopril: marramendja, dhimbja e kokës, parestesia, disgeuzia, dëmtimi i të pamurit, marramendja, tringëllima në veshë, hipotensioni, kolla, dispnea, dhimbjet e barkut, kapsllëku, dispepsia, diarreja, të përzierat, të vjellat, pruriti, skuqjet në lëkurë, spazma muskulore dhe astenia (ngërçet).
- me indapamid: hipokalemia, reaksionet e hipersensitivitetit, kryesisht dermatologjike, tek subjektet e predispozura ndaj reaksioneve alergjike dhe astmatike dhe skuqjet makulo-papulare.
- me amlodipinë: somnolenca, marramendja, dhimbje koke, skuqje e fytyrës, dhimbje abdominale, nauze, ënjtja e gjurit kërcyes, edem dhe lodhje.

b. Lista e tabeluar e reaksioneve negative

Efektet e padëshiruara në vijim janë vërejtur gjatë provave klinike dhe/ose përdorimit pas marketingut dhe janë renditur sipas shpeshtësisë së paraqitjes në vijim:

- shumë shpesh ($\geq 1/10$),
- shpesh ($\geq 1/100$ deri $< 1/10$),
- periodikisht ($\geq 1/1.000$ deri $< 1/100$),
- rrallë ($\geq 1/10.000$ deri $< 1/1.000$),
- shumë rrallë ($< 1/10.000$),
- E panjohur (nuk mund të vlerësohet në bazë të dhënave të disponueshme.)

MedDRA Klasa e organeve të sistemit	Efektet e padëshirueshme	Shpeshtësia		
		Perindoprili	Indapamidi	Amlodipina
<i>Infeksionet dhe infektimet</i>	Riniti	Shumë e rrallë	-	E pazakonshme
<i>Çrregullimet e gjakut dhe sistemit limfatik</i>	Eozinofilia	E pazakonshme*	-	-
	Agranulocitoza (shih pjesën 4.4)	Shumë e rrallë	Shumë e rrallë	-
	Anemia aplastike	-	Shumë e rrallë	-
	Pancitopenia	Shumë e rrallë	-	-
	Leukopenia	Shumë e rrallë	Shumë e rrallë	Shumë e rrallë

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

	Neutropenia (shih pjesën 4.4)	Shumë e rrallë	-	Shumë e rrallë
	Anemia hemolitike	Shumë e rrallë	Shumë e rrallë	-
	Trombocitopenia (shih pjesën 4.4)	Shumë e rrallë	Shumë e rrallë	Shumë e rrallë
	Anemia (shih pjesën 4.4) është raportuar me frenuesit e enzimës konvertuese të angiotenzinës në rrethana specifike (pacientë që kanë pasur transplantim të veshkave, pacientë që i janë nënshtruar hemodializës)	Shumë e rrallë	Shumë e rrallë	
<i>Çrregullimet e sistemit imunitar</i>	Hipersensitiviteti (reaksione, kryesisht dermatologjike, tek subjektet e predispozuar ndaj reaksioneve alergjike dhe astmatike)	-	E zakonshme	Shumë e rrallë
<i>Çrregullimet endokrine</i>	Sindroma e sekretimit të papërshtatshëm të hormonit antidiuretik (SIADH)	E rrallë	-	-
<i>Çrregullimet e metabolizmit dhe të të ushqyerit</i>	Hipoglikemia (shih pjesët 4.4 dhe 4.5)	E pazakonshme*	-	-
	Hiperkalemia, e kthyeshme pas ndërprerjes (shih pjesën 4.4)	E pazakonshme*	-	-
	Hiponatremia (shih pjesën 4.4)	E pazakonshme*	E pazakonshme	-
	Hiperkalcemia	E rrallë	E rrallë	-
	Hipokalemia (shih pjesën 4.4)	Nuk dihet	E zakonshme	-
	Hipokloremia	-	E rrallë	-
	Hipomagnesemia	-	E rrallë	-
<i>Çrregullimet psikiatrike</i>	Pagjumësia	-	-	E pazakonshme
	Ndryshimi i disponimit	E pazakonshme	-	E pazakonshme
	Depresioni	E pazakonshme	-	E pazakonshme
	Çrregullimi i gjumit	E pazakonshme	-	-
	Konfuzioni	Shumë e rrallë	-	E rrallë
<i>Çrregullimet e sistemit nervor</i>	Marramendja	E zakonshme	-	E zakonshme
	Dhimbjet e kokës	E zakonshme	E rrallë	E zakonshme
	Dridhjet	-	-	E pazakonshme
	Hipoestezia	-	-	E pazakonshme
	Paraestezia	E zakonshme	E rrallë	E pazakonshme
	Hipertonia	-	-	Shumë e rrallë
	Neuropatia periferike	-	-	Shumë e rrallë
	Çrregullimi ekstrapiramidal	-	-	Nuk dihet
	Disgeuzia	E zakonshme	-	E pazakonshme

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

	Përgjumja	E pazakonshme*	-	E zakonshme
	Sinkopa	E pazakonshme*	Nuk dihet	E pazakonshme
	Sulmi në tru mundësisht dytësor pas hipotensionit të tepërt tek pacientët me rrezik të lartë (shih pjesën 4.4)	Shumë e rrallë	-	-
	Mundësia e fillimit të encefalopatisë hepatike në rast të insuficiencës hepatike (shih pjesët 4.3 dhe 4.4)	-	Nuk dihet	-
<i>Çrregullimet në sy</i>	Të pamurit e dëmtuar	E zakonshme	Nuk dihet	E zakonshme
	Miopia (shih pjesën 4.4)	-	Nuk dihet	-
	Të pamurit e paqartë	-	Nuk dihet	-
	Glaukoma akute e mbylljes së këndit	-	Nuk dihet	-
	Efuzioni koroidal	-	Nuk dihet	-
<i>Çrregullimet e veshit dhe labirintit</i>	Marramendja	E zakonshme	E rrallë	-
	Tringëllima në veshë	E zakonshme	-	E pazakonshme
<i>Çrregullimet kardialke</i>	Palpitacionet	E pazakonshme*	-	E zakonshme
	Takikardia	E pazakonshme*	-	E pazakonshme
	Angina pectoris (shih pjesën 4.4)	Shumë e rrallë	-	-
	Aritmia (përfshirë bradikardinë, takikardinë ventrikulare, fibrilacionin atrial)	Shumë e rrallë	Shumë e rrallë	E pazakonshme
	Infarkti i miokardit me gjasë si pasojë e hipotensionit të tepërt tek pacientët me rrezik të lartë (shih pjesën 4.4)	Shumë e rrallë	-	Shumë e rrallë
	Torsade de pointes (potencialisht vdekjeprurëse) (shih pjesët 4.4 dhe 4.5)	-	Nuk dihet	-
<i>Çrregullimet vaskulare</i>	Shpëlarja	E rrallë	-	E zakonshme
	Hipotensioni (dhe efektet që lidhen me hipotensionin) (shih pjesën 4.4)	E zakonshme	Shumë e rrallë	E pazakonshme
	Vaskuliti	E pazakonshme*	-	Shumë e rrallë
	Fenomeni Raynaud	Nuk dihet	-	-
<i>Çrregullimet respiratore, torakale dhe mediastinale</i>	Kolla (shih pjesën 4.4)	E zakonshme	-	E pazakonshme
	Dispnea	E zakonshme	-	E zakonshme
	Bronkospazma	E pazakonshme	-	-
	Pneumonia eozinofile	Shumë e rrallë	-	-

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

<i>Çrregullimet gastrointestinale</i>	Dhimbjet e barkut	E zakonshme	-	E zakonshme
	Kapsllëku	E zakonshme	E rrallë	E zakonshme
	Diarreja	E zakonshme	-	E zakonshme
	Dispepsia	E zakonshme	-	E zakonshme
	Zakonet e ndryshuara të zorrëve	-	-	E zakonshme
	Të përzierat	E zakonshme	E rrallë	E zakonshme
	Të vjellat	E zakonshme	E pazakonshme	E pazakonshme
	Goja e thatë	E zakonshme	E zakonshme	E pazakonshme
	Pankreatiti	Shumë e rrallë	Shumë e rrallë	Shumë e rrallë
	Gastriti	-	-	Shumë e rrallë
	Anoreksia	E zakonshme	E zakonshme	-
	Hiperplazia e gingivave	-	-	Shumë e rrallë
	Hepatiti (shih pjesën 4.4)	Shumë e rrallë	Nuk dihet	Shumë e rrallë
<i>Çrregullime hepatobiliare</i>	Verdhëza	-	-	Shumë e rrallë
	Funksionimi jonormal i mëlçisë	-	Shumë e rrallë	-
	Edema e Quincke	-	-	Shumë e rrallë
<i>Çrregullimet e lëkurës dhe indit nënlëkuror</i>	Angioedema (shih pjesën 4.4)	E pazakonshme	Shumë e rrallë	Shumë e rrallë
	Pruritusi	E zakonshme	-	E pazakonshme
	Skuqja e lëkurës	E zakonshme	-	E pazakonshme
	Skuqjet makulo-papulare	-	E zakonshme	-
	Urtikaria (shih pjesën 4.4)	E pazakonshme	Shumë e rrallë	E pazakonshme
	Ekzantema	-	-	E pazakonshme
	Alopecia	-	-	E pazakonshme
	Purpura	-	E pazakonshme	E pazakonshme
	Mavijosja e lëkurës	-	-	E pazakonshme
	Hiperhidroza	E pazakonshme	-	E pazakonshme
	Reaksioni i fotosensitivitetit	E pazakonshme *	Nuk dihet	Shumë e rrallë
	Pemfigoidi	E pazakonshme *	-	-
	Përkeqësimi i psoriazës	E rrallë*	-	-
	Eritema multiforme	Shumë e rrallë	-	Shumë e rrallë
	Nekroliza epidermale toksike	-	Shumë e rrallë	Nuk dihet
	Dermatiti eksfoliativ	-	-	Shumë e rrallë
	Sindroma e Stevens Johnson-it	-	Shumë e rrallë	Shumë e rrallë
	Spazma muskulore	E zakonshme	Nuk dihet	E zakonshme
	Ënjtja e kyçit të këmbës	-	-	E zakonshme
<i>Çrregullimet muskuloskeletore dhe të indit lidhës</i>	Përkeqësimi i mundshëm i lupusit eritematoz akut të diseminuar para-ekzistues	E pazakonshme	E pazakonshme	-

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

	Artralgjia	E pazakonshme*	-	E pazakonshme
	Mialgjia	E pazakonshme*	-	E pazakonshme
	Plogështia muskulare	-	Nuk dihet	-
	Rabdomioliza	-	Nuk dihet	-
	Dhimbjet e shpinës	-	-	E pazakonshme
<i>Çrregullimet renale dhe urinare</i>	Insuficienca renale	E pazakonshme	-	-
	Dështimi akut i veshkave	E rrallë	Shumë e rrallë	-
	Çrregullimi i miturisë, nokturia, shpeshtësisë e shtuar urinare	-	-	E pazakonshme
	Anuria/oliguria	E rrallë	-	-
<i>Çrregullimet e sistemit riprodhues dhe gjirit</i>	Disfunksioni erektile	E pazakonshme	E pazakonshme	E pazakonshme
	Gjinekomastia	-	-	E pazakonshme
<i>Çrregullimet e përgjithshme dhe gjendja e vendit të administrimit</i>	Edema	-	-	Shumë e zakonshme
	Astenia	E zakonshme	-	E zakonshme
	Dhimbjet e gjoksit	E pazakonshme*	-	E pazakonshme
	Dhimbja	-	-	E pazakonshme
	Pafuqia	E pazakonshme*	-	E pazakonshme
	Edema periferike	E pazakonshme*	-	Shumë e zakonshme
	Pireksia	E pazakonshme*	-	-
	Lodhja	-	E rrallë	E zakonshme
<i>Hetimet</i>	Ureja e gjakut e rritur	E pazakonshme*	-	-
	Kreatinina në gjak e rritur	E pazakonshme*	-	-
	Bilirubina e gjakut e rritur	E rrallë	-	-
	Enzima hepatike e rritur	E rrallë	Nuk dihet	Shumë e rrallë**
	Nivelet e reduktuara të natriumit me hipovolemi që shkakton dehidrim dhe hipotension ortostatik.	Nuk dihet	Nuk dihet	-
	Hemoglobina u ulur dhe hematokriti i ulur (shih pjesën 4.4)	Shumë e rrallë	-	-
	Glukoza në gjak e rritur	-	Nuk dihet	Shumë e rrallë
	Acidi urik në gjak i rritur	-	Nuk dihet	-
	Elektrokardiograma QT e zgjatur (shih pjesët 4.4 dhe 4.5)	-	Nuk dihet	-

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

	Shtimi i peshës, humbja e peshës	-	-	E pazakonshme
Lëndimet, helmimi dhe komplikimet procedurale	Rënia	E pazakonshme*	-	-

* Shpeshtësia e llogaritur nga testet klinike të reaksioneve negative të vërejtura nga raportimi spontan.

** kryesisht në përputhje me kolestazën

Përshkrimi i reaksioneve negative të përzgjedhura

Gjatë studimeve të fazave II dhe III kur është krahasuar indapamidina 1,5 mg dhe 2,5 mg, analiza e kaliumit në plazmë ka treguar efekt të varur nga doza e indapamidit:

- Indapamidi 1,5 mg: Kaliumi i plazmës <3,4 mmol/l është parë në 10% të pacientëve dhe <3,2 mmol/l në 4% të pacientëve pas trajtimit 4 deri në 6 javë. Pas 12 javësh trajtimi, rënia mesatare e kaliumit plazmatik ka qenë 0,23 mmol/l.
- Indapamidi 2,5 mg: Kaliumi i plazmës <3,4 mmol/l është parë në 25% të pacientëve dhe <3,2 mmol/l në 10% të pacientëve pas trajtimit 4 deri në 6 javë. Pas 12 javësh trajtimi, rënia mesatare e kaliumit plazmatik ka qenë 0,41 mmol/l.

Amlodipini: janë regjistruar rastet e jashtëzakonshme të sindromit ekstrapiramidal.

Raportimi i dyshimeve në efektet e padëshiruara

Raportimi i dyshimeve në reagimet e padëshiruara pas marrjes së lejes për medikamentin është me rëndësi. Me këtë mundësohet përcjellja e vazhdueshme e raportit të dobisë dhe rrezikut të medikamentit. Punëtorët shëndetësor duhet të lajmërojnë çdo dyshim në reaksionet e padëshiruara në këtë medikament përmes programit nacional për raportim.

4.9 Mbidozimi

Kombinimi perindopril/indapamid

Simptomat

Reaksioni i padëshiruar më i mundshëm në rastet është hipotensioni, me takikardi reflekse të mundshme, ndonjëherë të përcjellë me nauze, vjellje, spazmë, marremendje, përgjumje, konfuzion mendor, oliguri e cila mund të përkeqësohet deri në anuri (si pasojë e hipovolemisë). Mund të vijë deri te çrregullimi i kripës dhe ujit (përqëndrimet e ulëta të natriumit, përqëndrimet e ulëta të kaliumit). Edema pulmonare jokardiogjene është raportuar rrallë si pasojë e mbidozimit të amlodipinës që mund të manifestohet me një fillim të vonuar (24-48 orë pas gëlltitjes) dhe të kërkojë mbështetje ventilatore. Masat e hershme ringjallëse (përfshirë mbingarkesën me lëngje) për ta ruajtur perfuzionin dhe daljen kardiale mund të jenë faktorë precipitues.

Terapia

Masa e parë e cila duhet të ndërmerret është largimi i shpejtë, me lavazh gastrik dhe/ose me qymir aktiv, i barnave të cilat janë futur në organizëm, dhe pastaj rivendosja e bilancit të lëngjeve dhe elektrolitëve në qendrën e specializuar deri sa të kthehen në gjendjen normale.

Nëse vjen deri tek hipotensioni i konsiderueshëm, pacientin mund ta vendosim në pozitën e shtrirë me kokë të ulur. Nëse është e domosdoshme, mund të jepet infuzioni intravenoz i tretjes izotonike ose mund të përdoret ndonjë metodë tjetër e cila sjell deri te zgjerimi i volumit.

Perindoprolati, formë aktive e perindopril, mund të dializohet. Pasi që amlodipini në masë të madhe lidhet për proteinat, ka pak gjasa që dializa të jetë e dobishme.

Amlodipin

Përvojat me mbidozim të qëllimshëm me amlodipin tek njerëzit janë të kufizuara.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Simptomat

Të dhënat e disponueshme tregojnë se tek mbidozimi masovik mund të ndodhë vasodilatimi i theksuar periferik dhe është e mundshme takikardia reflekse. Ka patur paraqitje të shprehura të hipotensionit sistematik afatgjatë përfshirë edhe gjendjen e shokut me pasoja fatale.

Administrimi

Hipotensioni i rëndësishëm klinik si pasojë e mbidozimit me amlodipin kërkon mbështetje aktive kardiovaskulare, përfshirë edhe kontrollin e shpesht të funksionit të zemrës dhe frymëmarrjen, ngritjen e ekstremiteteve dhe kontrollin e volumit të lëngut qarkullues dhe sekretimin e urinës.

Dhënia e vazokonstriktorëve mund të ndihmojë në vendosjen e tonusit vaskular dhe tensionit të gjakut, nëse nuk ka kundërrindikacione për përdorimin e tij. Glukonat kalciumi intravenoz mund të veprojë si i favorshëm si antagonist i bllokimit të kanaleve të kalciumit. Pastrimi i lukthit mund të jetë i dobishëm në disa raste. Është dëshmuar se përdorimi i qymyrit medicinal aktiv në vullnetarët e shëndoshë në periudhën deri në dy orë pas futjes së dozës prej 10 mg të amlodipinës zvogëlon shkallën e resorbimit të amlodipinës.

Duke marrë parasysh se amlodipin lidhet për proteinat e plazmës në përqindje të lartë, nuk mund të pritët dobi nga dializa.

5. KARAKTERISTIKAT FARMAKOLOGJIKE

5.1 Karakteristikat farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: Barna të cilët veprojnë në sistemin renin-angiotenzin, frenues ACE, kombinime të tjera, ATC kod: C09BX01

Co-Amlessa është kombinim i kripës perindopril terc-butilamin, amlodipinës, antagonistëve të kalciumit dhe frenuesve angiotenzin të enzimit konvertues, indapamidit, diuretikëve klorosulfamoil. Cilësit e tij farmakologjike burojnë nga ato të cilat janë të lidhura me përbërësit individual kur merren ndaras, dhe përveç kësaj edhe prej veprimit sinergjik aditiv të këtyre tri produkteve kur përdoren në kombinim.

Mekanizmi i veprimit dhe efektet farmakodinamike

Perindoprili

Perindoprili është frenues angiotenzin i enzimes konvertuese (frenues ACE) i cili konverton angiotenzin I në angiotenzin II, substancën vazokonstriktore. Përveç kësaj ky enzim stimulon sekretimin e aldosteronit në korteks adrenal dhe stimulon zbërthimin e bradikininës, substancat vazodilatorike, në heptapeptid joaktiv.

Kjo sjell deri te:

- zvogëlimi i sekretimit të aldosteronit,
- rritja e aktivitetit të reninës në plazmë, pasi që aldosteroni më nuk shpreh reagimin negativ kthyes,
- zvogëlimi i vlerës së rezistencës së përgjithshme periferike me veprim të posaçëm të shprehur në sistemin vaskular në muskuj dhe veshka, pa mbajtjen përcjellëse të kripës dhe ujit ose takikardisë reflekse gjatë terapisë kronike.

Efekti antihipertenziv i perindoprilit gjithashtu paraqitet tek pacientët me përqëndrimin e ulët ose normal të reninës.

Perindoprili vepron përmes metabolitit të vet aktiv, perindoprilatit. Metabolitët tjerë janë joaktiv.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Perindoprili zvogëlon punën e zemrës:

- përmes efektit vazodilator në vena, sigurisht duke vepruar në metabolizëm, prostaglandini: zvogëlon mbushjen paraprake,
- duke zvogëluar rezistencën periferike: zvogëlon plotësimin e mëvonshëm.

Studimet e bëra në pacientët të cilët kanë vuajtur nga insuficienca e zemrës kanë treguar:

- uljen e presionit të mbushjes ventrikulare të majtë dhe të djathtë,
- uljen e rezistencës vaskulare periferike të përgjithshme,
- rritjen e ritmit të zemrës dhe përmirësimin e indeksit të zemrës,
- rritjen e qarkullimit regjional të gjakut në muskul.

Rezultatet e testit të ngarkesës fizike gjithashtu tregojnë përmirësim.

Indapamidi

Indapamidi është derivat sulfonamid me një unazë indole, farmakologjikisht i ngjajshëm me grupin e diuretikëve tiaizid. Indapamidi frenon reapsorbimin e natriumit në segmentin hollues të kortizolit. Ai rritë ekskrecionin urinar të natriumit dhe kloridit dhe, në masë më të vogël, të kaliumit dhe magnezit, prandaj rritë ekskrecionin e përgjithshëm të urinës dhe ka efekt antihipertensiv.

Amlodipin

Amlodipini është antagonist i kalciumit dhe frenon kalimin e joneve të kalciumit në muskulin e lëmuar vaskular të zemrës.

Mekanizmi i efektit antihipertensiv vjen si pasojë e relaksimit të drejtpërdrejtë të muskujve të lëmuar vaskular. Mekanizmi precizë me të cilin amlodipini zbutë anginën nuk është sqaruar plotësisht, por është vërtetuar se në të luajnë rol dy faktet e mëposhtme:

1. Amlodipini sjell deri tek zgjerimi arteriolës periferike dhe në këtë mënyrë zvogëlon rezistencën e përgjithshme periferike (pas ngarkesës) kundër të cilës punon zemra. Kjo zbrazje e zemrës zvogëlon harxhimin e energjisë së miokardit si dhe kërkesat për oksigjen.
2. Mekanizmi i veprimit sigurisht përfshinë edhe zgjerimin e arterieve koronare kryesore dhe arteriolës koronare. Ky zgjerim rritë furnizimin me oksigjen të muskulit të zemrës tek pacientët me angina Prinzmetal.

Tek pacientët me hipertension, dozimi një here në ditë siguron zvogëlim të rëndësishëm klinik të tensionit të gjakut (edhe në pozitën në këmbë ashtu edhe në pozitën e shtrirë) gjatë tërë intervalit prej 24 orë.

Tek pacientët me angina, përdorimi i amlodipinit një herë në ditë e ka rritë kohën e përgjithshme të trajnimit, kohën deri tek sulmi i anginës, kohën deri tek rënia e segmentiti ST prej 1 mm. Amlodipini zvogëlon edhe frekuencën e sulmit të anginës si dhe përdorimin e tabletave gliceril-trinitrat.

Amlodipini nuk ka qenë i lidhur me asnjë efekt të padëshiruar metabolik në ndryshimin e lipideve në plazmë dhe mund të përdoret tek pacientët me astmë, diabet dhe përdhes.

Efikasiteti klinik dhe siguria

Perindoprili

Perindoprili është aktiv në të gjitha shkallët e hipertensionit: të butë deri mesatare ose të rëndë.

Zvogëlimi i tensionit arterik sistol dhe diastol mund të regjistrohet edhe në pozitën e shtrirë edhe në pozitën ulur.

Efekti antihipertensiv pas një doze është maksimalisht ndërmjet 4 deri 6 orë pas dhënies dhe mbahet në 24 orë të ardhshme.

Ekziston shkallë e lartë e bllokimit të mbetjeve të enzimit angiotenzin konvertues gjatë 24 orëve përafërsisht 80%.

Tek pacientët tek të cilët është lajmëruar përgjigja, vlerat normale të tensionit të gjakut arrihen pas një

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

muaji dhe mbahen pa tahifilaksë.

Gjatë ndërprerjes së terapisë nuk ka përsëritje të simptomave.

Perindoprii posedon karakteristika vazodilatore dhe e kthen elasticitetin e shtyllave kryesore të arterieve, përmirëson ndryshimet histomorfometrike në arterie të cilat ushtrojnë rezistencë dhe zbutë hipertrofinë e majtë ventrikulare.

Nëse është e domosdoshme, shtimi i diuretikëve tiazidnog vepron si aditiv sinergjik.

Kombinimi i frenuesve të enzimit angiotenzin konvertues me diuretik tiazid zvogëlon rrezikun nga hipokalemia e cila është prezente kur diuretikët përdoren vetëm.

Dy studime të rastësishme, të mëdha dhe të kontrolluara (ONTARGET (Telmisartan i posaçëm dhe në kombinim me Ramipril Global Endpoint Trial) dhe VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) kanë testuar përdorimin e kombinimit të frenuesve ACE me bllokues të receptorëve angiotenzin II.

ONTARGET ka qenë studim i realizuar tek pacientër me historinë e sëmundjeve kardiovaskulare ose cerebrovaskulare ose diabet melitus të llojit 2 të shoqëruar me prova për dëmtimin e organit të skajshëm. VA NEPHRON D ka qenë studim tek pacientët me diabet melitus të llojit 2 dhe nefropati diabetike.

Këto studime nuk kanë treguar ndikim të rëndësishëm rezultatet e veshkave dhe / ose kardiovaskulare dhe mortalitet, derisa është vërejtë rrezik i shtuar nga hiperkalemia, dëmtimet akute të veshkave dhe/ose hipotensionit në raport me monoterapinë. Duke pasur parasysh cilësitë e tyre farmakodinamike, këto rezultate janë gjithashtu relevante për tjerë frenues ACE dhe bllokues të receptorëve angiotenzin II.

Prandaj frenuesit ACE dhe bllokuesit e receptorëve angiotenzin II nuk duhet të përdoren njëkohësisht tek pacientët me nefropati diabetike.

ALTITUDE (hulumtimet e Aliskirenit tek diabeti i llojit 2 duke përdorë pikën përfundimtare të sëmundjeve kardiovaskulare dhe renale) ka qenë studim i dizajnuar që të testojë dobinë e shtimit të aliskirenit terapisë standarde me frenues ACE ose bllokues të receptorëve angiotenzin II tek pacientët me diabet melitus të llojit 2 dhe sëmundjen kronike të sëmundjes së veshkave, sëmundjeve kardiovaskulare ose të dyja. Studimi është ndërprerë më herët për shkak të rrezikut nga rezultatet e padëshiruara. Vdekja kardiovaskulare dhe sulmi në tru kanë qenë numerikisht më të shpeshtë në grupin aliskiren se sa në grupin placebo, ndërsa ngjarjet e padëshiruara dhe ngjarjet e padëshiruara serioze me interes (hiperkalemia, hipotensioni dhe mosfunksionimi i veshkave) më shpesh janë regjistruar në grupin aliskiren se sa në grupin placebo.

Indapamidi:

Indapamidi, si monoterapi, ka efekt antihipertensiv i cili zgjatë 24 orë. Ky efekt lajmërohet gjatë dozave në të cilat cilësitë diuretike janë minimale.

Efekti i tij antihipertensiv proporcionalisht përmirëson komplikimet arteriale dhe zvogëlon rezistencën e përgjithshme arteriale periferike vaskulare.

Indapamidi zvogëlon hipertrofinë e majtë ventrikulare.

Kur tejkalohet doza e diuretikëve tiazid dhe diuretikëve të ngjajshëm me ata tiazid, efekti antihipertensiv arrinë kulmin e tij, derisa efektet e padëshiruara vazhdojnë të rriten. Nëse terapia nuk ka efekt, doza nuk duhet të rritet.

Përveç kësaj, është treguar se gjatë dhënies afatshkurte, mesatare, afatgjate pacientëve të cilët vuajnë nga hipertensioni, indapamidi:

- nuk ka pasur ndikim në metabolizmin e lipidëve: trigliceridet, kolesterol LDL dhe kolesterol HDL,
- nuk ka pasur ndikim në metabolizmin e karbohidrateve, madje edhe tek pacientët hipertensiv të cilët vuajnë nga diabeti.

Amlodipini

Studimi i antihipertensivëve dhe terapisë për uljen e lipidëve në parandalimin e sulmit në zemër (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial – ALLHAT) është

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

realizuar për ti krahasuar terapitë me barnat të reja (amlodipin ose frenues ACE si bar themelor) me diuretik tiazid, të hipertensionit të butë deri mesatar. Nuk ka pasur dallime të konsiderueshme në rezultatet kardiovaskulare ndërmjet terapisë së mbështetur në amlodipin dhe asaj të mbështetur në diuretik tiazid.

Perindoprili/indapamidi

Tregon efektin dozë-e varur antihipertensiv në tensionin arterial sistolik dhe diastolik në pozitën e shtrirë dhe në këmbë. Efekti i tij antihipertensiv zgjatë 24 orë. Zvogëlimi i tensionit të gjakut mbahet më shkurt se një muaj pa tahifilaksë, ndërprerja e terapisë nuk shkakton efektin përsëritës. Gjatë studimeve klinike dhënia e njëkohëshme e perindoprilit dhe indapamidit ka sjell deri te efekti antihipertensiv i natyrës sinergjike në raport me dhënien e secilit product veç e veç.

Në studimin PICXEL, multicentrik, të rastësishëm, dyfish të verbër, të hulumitmit të kontrolluar aktiv në bazë të ehokardiografisë është vlerësuar efekti i kombinimit perindopril/indapamid në hipertrofinë e majtë ventrikuale në raport me monoterapinë me enalapril.

Në studimin PICXEL, pacientët hipertensiv me HLK (i definuar si indeks i masës së majtë ventrikulare (IMLK) $> 120 \text{ g/m}^2$ tek meshkujt dhe $> 100 \text{ g/m}^2$ tek femrat) kanë qenë të radhitur në mostrën e rastësishme të marrin ose perindopril terc-butilamin prej 2 mg/indapamid prej 0,625 mg ose enalapril prej 10 mg një here në ditë, gjatë terapisë prej një viti. Doza është rregulluar në përputhje me përgjigjen e tensioni të gjakut, deri 8 mg perindopril terc-butilamin dhe 2,5 mg indapamid ose 40 mg enalapril një here në ditë. Vetëm 34% të anketuarëve është në terapi me 2 mg perindopril terc-butilamin/0,625 mg indapamid (përkundër 20% me 10 mg enalapril). Në fund të terapisë, IMLK ka qenë dukshëm më i zvogëluar në grupin me perindopril/indapamid ($-10,1 \text{ g/m}^2$) se sa në grupim me enalapril ($-1,1 \text{ g/m}^2$) në të gjitha popullatat e rastësishme të pacientëve. Dallimi ndërmjet grupeve në ndryshimin e IMLK ka qenë $-8,3$ (95% CI $(-11,5-5,0)$, $p < 0,0001$).

Një efekt më të mirë në LVMI u arrit me perindopril / indapamide dozë më të lart.

Kur është në pyetje tensioni i gjakut, dallimi mesatar i vlerësuar ndërmjet grupeve në popullatat e rastësishme ka qenë $-5,8 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) për tensionin e gjakut sistolik dhe $2,3 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-3,6,-0,9)$, $p = 0,0004$) për tensionin e gjakut diastolik, me këtë radhitje, në dobi të grupit me perindopril/indapamid.

Popullata pediatrike

Amlodipini

Në studimin i cili ka përfshirë 268 fëmijë të moshës 6-17 me hipertension predominant sekundar, krahasimi i dozës prej 2,5 mg dhe dozës prej 5,0 mg amlodipin me placebo, është treguar se të dyja dozat kanë zvogëluar tensionin e gjakut sistolik dukshëm më shumë se sa placebo. Dallimi ndërmjet dy dozave nuk ka qenë statistikisht i rëndësishëm.

Efekti afatgjatë i amlodipinës në rritjen, në zhvillimin e pubertetit dhe zhvillimin e përgjithshëm nuk janë hulumtuar. Efikasiteti afatgjatë i terapisë me amlodini në fëmijëri, kur është në pyetje zvogëlimi i morbiditetit dhe mortalitetit kardiovaskular në moshën madhore, gjithashtu nuk është vërtetuar.

5.2 Të dhënat farmakokinetike

Perindoprili

Resorbimi

Pas përdorimit oral, perindoprili shpejt resorbohet dhe arrinë përqëndrimin maksimal në afat prej 1 orë. Gjysëm jeta e eliminimit të perindoprilit në plazmë është 1 orë.

Futja e ushqimit zvogëlon konverzimin në perindoprilat, me këtë edhe biodisponueshmërinë, prandaj perindoprili duhet të përdoret në mënyrë orale në formë të dozës së vetme ditore, në mëngjes para ushqimit. Është treguar se raporti i dozës së perindoprilit dhe ekspozueshmërisë në plazmë është linear.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Distribrimi

Volumi i distribuimit është përafërsisht 0,2 l/kg për perindoprilatin jo të lidhur. Lidhja e perindoprilatit për proteinën e plazmës është 20%, kryesisht për angiotenzinin e enzimit konvertues, por kjo është dozë-e varur.

Biotransformimi

Perindopril është pro-medikament. Njëzeteshtatë përqind e dozës së dhënë të perindoprilatit arrijn në qarkullimin e gjakut si perindoprilat metaboliti aktiv. Përveç perindoprilatit aktiv, perindopriili prodhon pesë metabolitë, të gjithë joaktivë. Koncentrimi maksimal i perindoprilatit në plazmën e gjakut arrihet brenda 3 deri 4 orëve.

Sekretimi

Perindoprilati eliminohet me urinë dhe gjysëm jeta e fundit e eliminimit e fraksionit jo të lidhur është përafërsisht 17 orë, duke sjellur deri tek gjendja stabile në afat prej 4 ditëve.

Eliminimi i perindoprilatit është i zvogëluar tek pacientët e moshuar me insuficiencën e zemrës ose renale. Është e dëshirueshme përshtatja e dozës tek insuficienca renale, varësisht nga shkalla e seriozitetit të dëmtimit (klirensi i kreatinës).

Klirensi i perindoprilatit me dializë është 70 ml/min.

Indapamidi

Resorbimi, distribuimi

Indapamidi shpejt dhe në tërësi resorbohet prej traktit digjektiv.

Përqëndrimi maksimal në plazmë tek njerëzit arrihet përafërsisht një orë pas përdorimit oral të produktit. Lidhja për proteinat e plazmës është 79%.

Biotransformimi/Sekretimi

Gjysëm jeta e eliminimit është ndërmjet 14 orë dhe 24 orë (mesatarisht 18 orë). Dhënia e përsëritur nuk sjell deri te akumulimi i medikamentit. Eliminohet kryesisht përmes urinës (70% nga doza) dhe fekaleve (22%) në formë të metabolite joaktiv.

Amlodipini

Resorbimi, distribuimi

Pas përdorimit oral të dozave terapeutike amlodipini resorbohet mirë me përqëndrim maksimal në gjak ndërmjet 6-12 orë pas dozimit. Biodisponueshmëria absolute është vlerësuar ndërmjet 64 dhe 80%. Volumi i distribuimit është përafërsisht 21 l/kg. Ushqimi nuk ndikon në biodisponueshmërinë e tij. Studimet In vitro kanë treguar se përafërsisht 97,5% e amlodipinit në qarkullim lidhet për proteinat e plazmës.

Biotransformimi/Sekretimi

Gjysëm jeta terminale e eliminimit në plazmë është rreth 35-50 orë dhe është konsistent me dozimin një here në ditë.

Amlodipini ekstenzivisht metabolizohet në mëlçi në metabolit joaktiv. Rreth 60% e dozës së përdorur ekskretohet në urinë, prej të cilave 10% në formë të amlodipinit të pandryshuar.

Të moshuarit

Koha e arritjes së përqëndrimit maksimal të amlodipinit në plazmë ka qenë e ngjajshme tek të anketuarit e rinjë dhe të moshuar. Klirensi i amlodipinit mund të jetë i zvogëluar dhe të sjellë deri te rritja e vlerave PIK dhe gjysëm jeta e eliminimit tek pacientët e moshuar. Regjimi i rekomanduar i dozimit tek personat e moshuar është i njëjtë, megjithëse rritja e dozës duhet të kryhet me kujdes.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Dëmtimi i veshkave

Farmakokinetika e indapamidit nuk është ndryshuar tek pacientët me insuficiencë të veshkave.

Dëmtimi i mëlçisë

Kinetika e perindoprilit është ndryshuar tek pacientët me cirozë të mëlçisë; tek ata klirensi hepatic i molecules themelore është zvogëluar për gjysëm. Megjithatë, sasia e perindoprilatit të formuar nuk është zvogëluar dhe për këtë nuk nevojitet përshtatja e dozës (shih seksionin 4.2 i 4.4).

Si edhe tek të gjithë antagonistët e kalciumit, gjysëm jeta e amlodipinit është vazhduar tek pacientët me funksion të zvogëluar të mëlçisë.

Popullata pediatrike

Është realizuar testimi farmakokinetik i popullsisë tek 74 fëmijë hipertensiv të moshës prej 12 muaj deri 17 vjet (34 pacient të moshës 6 deri 12 vjet dhe 28 pacient të moshës 13 deri 17 vjet) të cilët kanë marrë amlodipin ndërmjet 1,25 mg dhe 20 mg, ose një herë apo dy here në ditë. Tek fëmijët prej 6 deri 12 vjet dhe adoleshentët prej 13 deri 17 vjet zakonisht klirensi oral (CL/F) ka qenë 22,5 i 27,4 l/h, me këtë radhizje, tek pacientët meshkujt dhe 16,4 i 21,3 l/h, me këtë tadhitje, tek pacientet femra. Janë vërejtë dallime të mëdha në ekspozim ndërmjet individëve. Të dhënat e regjistruara tek fëmijë më të rinjë se 6 vjet kanë qenë të kufizuara.

5.3 Të dhënat paraklinike për sigurinë e barit

Perindoprili

Në testimin e toksicitetit oral kronik (minjtë dhe majmunët) organ i synuar kanë qenë veshkat, me dëmtim reverzibil.

Në testimet in vitro ose in vivo nuk është vërejtë mutagjeniteti.

Testimet për toksicitetin riproduktiv (me minjtë, lepujt dhe majmunët) nnuk kanë treguar shenja të embriotoksicitetit ose teratogjenitetit. Megjithatë, është treguar se frenuesit angiotenzin të enzimit konvertues, si grup, shkaktojnë efekte të padëshiruara në fazat e mëvonshme të zhvillimit të fetusit, çka sjell deri tek vdekja e fetusit dhe problemeve të lindura tek minjtë dhe lepujt: janë vërejtë plagët renale dhe rritja e mortalitetit perinatal dhe postnatal.

Kancerogjeniteti nuk është vërejtë në testimet afatgjate të kryera në minjtë.

Indapamidi

Doza më e madhe e përdorur në mënyrë orale tek llojet e ndryshme të kafshëve (40 deri 8000 herë më e madhe se doza terapeutike) ka treguar përkeqësim të cilësive diuretike të indapamidit. Simptomat themelore të helmimit gjatë testimit të toksicitetit akut me indapamid të përdorur në mënyrë intravenoze ose intraperitoneale kanë qenë të lidhur me cilësitë farmakologjike të indapamidit/d.m.th. bradipnea dhe vazodilatacioni periferik.

Indapamidi ka qenë negativ në testet e lidhura me cilësitë mutagjene dhe kancerogjene.

Perindoprili/indapamidi

Kombinimi perindopril/indapamid ka toksicitet pak më të rritur se ai i përbërësve të tij. Manifestimet renale nuk duket të jenë të theksuara tek minjtë. Megjithatë, ky kombinim prodhon toksicitet gastrointestinal tek qentë dhe maternotoksicitet tek minjtë (krahasuar me perindoprilin).

Megjithatë, këto efekte anësore shfaqen në nivele doze që korrespondojnë me një marzh shumë të theksuar të sigurisë në krahasim me dozat terapeutike të përdorura. Studimet toksikologjike të riprodhimit nuk kanë treguar embriotoksicitet apo teratogjenitet dhe fertiliteti nuk është dëmtuar.

Amlodipini

Studimet riproduktive tek minjtë kanë treguar datën e vonuar të lëshimit, vazhdimi i zgjatur i punës dhe zvogëlimi i mbijetesës së të rinjëve në dozat përafërsisht 50 herë më të mëdha se dozat maksimale të rekomanduara për njerëzit bazuar në mg / kg.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Nuk ka pasur efekt në fertilitet tek minjtë të cilët kanë marrë amlodipin (meshkujt 64 ditë, ndërsa femrat 14 ditë para çiftëzimit) në dozat edhe deri 10 mg/kg/da (8 herë* më të mëdha se doza maksimale e rekomanduar tek njerëzit prej 10 mg bazuar në mg/ m²). Në studimin tjetër me minjtë në të cilin meshkujve iu është dhënë amlodipin besilat 30 ditë në dozat të cilat kanë qenë të ngjajshme me dozat tek njerëzit bazuar në mg/kg, është regjistruar zvogëlimi i përqendrimit të hormonit folikulostimulues dhe testosteronit, si dhe zvogëlimi i dendësisë së spermës dhe numrit të spermatoideve të pjekur dhe qelizave Sertol.

Tek minjtë të cilët përmes ushqimit kanë marrë amlodipin gjatë për dy vjet, në përqëndrimet e llogaritura ashtu që të sigurojnë nivelin e dozës ditore prej 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/ditë, nuk janë lajmëruar dëshmi për kancerogjenitetin. Dozat më të mëdha (tek minjtë – përafërsisht njësoj, ndërsa tek minjtë e mëdhenjë dy herë* më të mëdha se doza klinike e rekomanduar prej 10 mg bazuar në mg/ m²) kanë qenë përafërsisht njësoj me dozat maksimale të toleruara tek minjtë, por jo edhe tek minjtë e mëdhenjë.

Testimet e mutagjenitetit nuk kanë zbuluar kurrfarë efekte të lidhura me barin as në nivelin e gjeneve dhe as në nivelin e kromozomeve.

* Bazuar në pacientët me peshë trupore prej 50 kg

6. KARAKTERISTIKAT FARMACEUTIKE

6.1 Lista e substancave ndihmëse

Celuloza mikrokristaline (E460)
Heksahidrat i kloridit të kalciumit
Nisheste e prezhelatinuar (Tip 1500)
Natrium nisheste glikolat (Tip A)
Natrium hidrogjen karbonat
Silic i hidruar koloid
Stearat magnezi (E470b)

6.2 Inkompatibiliteti

Nuk dihet.

6.3 Afati i përdorimit

3 vjet

6.4 Masat e posaçme të paralajmërimit gjatë ruajtjes

Të ruhet në temperaturë deri në 30°C.
Ruajeni në paketim origjinal të mbrojtur nga drita dhe lagështia.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e paketimit

Blister (OPA/Alu/PVC/Alu): 30 tableta në kuti.

6.6 Masat e posaçme të kujdesit

E gjithë sasia e papërdorur e medikamentit ose materialit të mbeturinave pas përdorimit të tij duhet të largohet në përputhje me rregullat në fuqi.

1.3.1	Perindopril/Amlodipine/Indapamide
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

7. BARTËS I AUTORIZIMIT

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

8. NUMRI(AT) E AUTORIZIMIT

MA-5663/05/10/2018

MA-5664/05/10/2018

MA-5665/05/10/2018

MA-5666/05/10/2018

9. DATA E AUTORIZIMIT TË PARË DHE DATA E RINOVIMIT TË AUTORIZIMIT

Data e autorizimit të parë: 05/10/2018

10. DATA E REVIZIONIT TË TEKSTIT

12/2023