

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Preamlessa 2,85 mg/2,5 mg comprimate

Preamlessa 5,7 mg/5 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Preamlessa 2,85 mg/2,5 mg

Fiecare comprimat conține perindopril terț-butilamină 2,85 mg (echivalent la perindopril 2,38 mg) și amlodipină 2,5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Preamlessa 5,7 mg/5 mg

Fiecare comprimat conține perindopril terț-butilamină 5,7 mg (echivalent cu perindopril 4,76 mg) și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Preamlessa 2,85 mg/2,5 mg

Comprimate de culoare albă sau aproape albă, rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite. Diametrul: 5,5 mm.

Preamlessa 5,7 mg/5 mg

Comprimate de culoare albă sau aproape albă, rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite cu o linie mediană pe una dintre fețe. Diametrul: 7 mm. Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Preamlessa este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Utilizare orală.

Preamlessa 2,85 mg/2,5 mg este destinat terapiei de primă linie la pacienții cu hipertensiune arterială. Doza inițială recomandată de Preamlessa este de 2,85 mg/2,5 mg o dată pe zi.

După cel puțin patru săptămâni de tratament, doza poate fi crescută la 5,7 mg/5 mg o dată pe zi la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată adecvat cu Preamlessa 2,85 mg/2,5 mg.

Grupe speciale de pacienți

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

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

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei între 30 ml/min și 60 ml/min), doza inițială recomandată de Preamlessa este de 2,85 mg/2,5 mg la interval de două zile. La pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată în mod adecvat, doza de Preamlessa 2,85 mg/2,5 mg poate fi administrată o dată pe zi. Dacă este necesar, la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată în mod adecvat, doza poate fi crescută. Monitorizarea medicală uzuală include monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale creatininei și potasiului (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2)

Preamlessa trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Vârstnici (vezi pct. 4.4 și 5.2)

Eficacitatea și siguranța Preamlessa au fost stabilite la persoanele în vârstă. Se recomandă prudență la inițierea tratamentului, depinzând de funcția renală.

După inițierea tratamentului, funcția renală trebuie monitorizată înainte de creșterea dozei, în special la pacienții cu vârsta de 75 ani și peste. Monitorizarea medicală uzuală trebuie să includă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale creatininei și potasiului.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Preamlessa nu au fost stabilite la copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani. Nu sunt disponibile date clinice.

Mod de administrare

Comprimatul de Preamlessa trebuie administrat oral, în doză unică, de preferat dimineața și înainte de masă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active, la inhibitori ai ECA, derivați dihidropiridinici sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,
- Insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2 și 4.4),
- Antecedente de angioedem asociat cu terapia anterioară cu un inhibitor al ECA,
- Angioedem ereditar sau idiopatic,
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6),
- Hipotensiune arterială severă,
- Șoc, inclusiv șoc cardiogen,
- Obstrucție la nivelul tractului de ejecție al ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad înalt),
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic după infarct miocardic acut,
- Administrare concomitentă de Preamlessa și aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($\text{RFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vezi pct. 4.5 și 5.1),
- Proceduri de circulație sanguină extracorporeală care duc la contactul sângelui cu suprafețe încărcate electric negativ (vezi pct. 4.5),
- Stenoză de arteră renală bilaterală semnificativă clinic sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional (vezi pct. 4.4),

- Administrarea concomitentă cu combinația în doză fixă sacubitril/valsartan. Perindopril nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi și pct. 4.4 și 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări speciale

Hipersensibilitate/Angioedem:

Angioedemul feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui a fost raportat rar la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril (vezi pct. 4.8). Acesta poate să apară în orice moment pe parcursul tratamentului. În astfel de cazuri, tratamentul cu Preamlessa trebuie imediat întrerupt și monitorizarea corespunzătoare trebuie inițiată și continuată până la remiterea completă a simptomelor. În situațiile în care edemul a fost limitat la față și buze, afecțiunea a fost rezolvată în general fără tratament, cu toate că antihistaminicele au fost utile în ameliorarea simptomelor.

Angioedemul asociat cu edemul laringeal poate fi letal. Când există edem la nivelul limbii, glotei sau laringelui, de natură să determine obstrucția căilor aeriene, trebuie administrată imediat terapia de urgență. Aceasta poate include administrarea de adrenalină și/sau menținerea liberă a căilor aeriene. Pacientul trebuie monitorizat medical atent până la apariția remisiunii complete și susținute a simptomelor. Pacienții cu antecedente de angioedem care nu a fost determinat de administrarea unui inhibitor al ECA pot avea un risc crescut de apariție a angioedemului în timpul administrării Preamlessa (vezi pct. 4.3).

Angioedemul intestinal a fost raportat rar la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA. Acești pacienți au prezentat dureri abdominale (cu sau fără greață sau vărsături); în unele cazuri, nu a existat un edem facial anterior și valorile esterazei C-1 au fost normale. Angioedemul a fost diagnosticat prin proceduri care au inclus TC abdominală sau ecografie abdominală sau abordare chirurgicală și simptomele au dispărut o dată cu întreruperea inhibitorului ECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial al pacienților tratați cu inhibitori ai ECA care prezintă dureri abdominale (vezi pct. 4.8).

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 întrerupt, 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 inhibitori ai EN (de exemplu, racecadotril), inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și gliptine (de exemplu, linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină) poate determina un risc crescut de angioedem (de exemplu, umflarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără tulburări respiratorii) (vezi pct. 4.5). Se recomandă prudență la inițierea racecadotrilului, inhibitorilor mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și a gliptinelor (de exemplu, linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină) la un pacient la care deja se administrează un inhibitor ECA. Prin urmare, este necesară evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc înainte de inițierea tratamentului cu inhibitori ai EN (de exemplu, racecadotril) la pacienții tratați cu perindopril.

Reacții anafilactoide în cursul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică (LDL):

Rar, pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în cursul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) cu dextran sulfat au prezentat reacții anafilactoide care pun viața în pericol. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitor al ECA înaintea fiecărei afereze.

Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării:

Pacienții care urmează tratament cu inhibitori ai ECA în timpul tratamentului de desensibilizare (de exemplu, la venin de himenoptere), au prezentat reacții anafilactoide. La aceeași pacienți, aceste reacții

au fost evitate când tratamentul cu inhibitori ai ECA a fost temporar întrerupt, dar acestea au reapărut după o readministrare inadecvată.

Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă:

Reacții anafilactoide au fost raportate la pacienți care efectuează ședințe de dializă, atunci când se utilizează membrane cu flux mare și care sunt tratați concomitent cu un inhibitor al ECA. La acești pacienți trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau a unei alte clase de medicamente antihipertensive.

Neutropenie/Agranulocitoză/Trombocitopenie/Anemie:

Neutropenia/agranulocitoza, trombocitopenia și anemia au fost raportate la pacienți aflați în tratament cu inhibitori ai ECA. La pacienții cu funcția renală normală și fără alți factori de risc, neutropenia apare rar. Preamlessa trebuie utilizată cu mare atenție la pacienții cu boală vasculară de colagen, la cei cu tratament imunosupresor, tratament cu alopurinol sau procainamidă sau la care există o combinație a acestor factori de risc, în special dacă există în prealabil o funcție renală afectată. Unii dintre acești pacienți au dezvoltat infecții grave care, în câteva cazuri, nu au răspuns la tratamentul antibiotic intensiv. Dacă Preamlessa este utilizată la acești pacienți, este recomandată monitorizarea periodică a numărului de leucocite și pacienții trebuie instruiți să raporteze orice semn de infecție (de exemplu, dureri în gât, febră).

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

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

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

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

Aldosteronism primar:

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

Sarcina:

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

Utilizarea la pacienții cu insuficiență renală:

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

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei între 30 ml/min și 60 ml/min), doza inițială recomandată de Preamlessa este de 2,85 mg/2,5 mg la interval de două zile (vezi pct. 4.2). Urmărirea medicală obișnuită la acești pacienți trebuie să includă monitorizarea concentrațiilor de potasiu și a creatininei (vezi pct. 4.2 și 5.2).

La unii pacienți cu stenoză de arteră renală bilaterală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional, care au fost tratați cu inhibitori ai ECA, s-a observat o creștere a uremiei și creatininemiei, de obicei reversibilă după întreruperea tratamentului. Aceasta este, în special, probabilă la pacienții cu insuficiență renală. Dacă hipertensiunea renovasculară este, de asemenea, prezentă, există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală. Unii pacienți hipertensivi fără boală renovasculară preexistentă aparentă au dezvoltat o creștere a uremiei și creatininemiei, de obicei minoră și tranzitorie, în special când perindoprilul a fost administrat concomitent cu un diuretic. Această situație este mai posibil să apară la pacienți cu insuficiență renală preexistentă.

La pacienții cu insuficiență renală, amlodipina poate fi administrată în doze normale. Modificările concentrațiilor plasmatice de amlodipină nu sunt corelate cu gradul insuficienței renale. Amlodipina nu este dializabilă.

Transplant renal:

Deoarece nu există experiență clinică privind administrarea combinației în doză fixă perindopril/amlodipină la pacienții cu transplant renal recent, tratamentul cu Preamlessa nu este, prin urmare, recomandat.

Hipertensiune arterială renovasculară:

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

Utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică:

Rar, inhibitorii ECA au fost asociați cu un sindrom care debutează cu icter colestatic și progresează spre necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul de producere al acestui sindrom nu este cunoscut. Pacienții care urmează tratament cu Preamlessa și care dezvoltă icter sau creșteri marcate ale valorilor enzimelor hepatice trebuie să întrerupă Preamlessa și să fie monitorizați corespunzător (vezi pct. 4.8).

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amlodipinei este prelungit și valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică.

Utilizare la persoanele vârstnice:

Inițierea tratamentului și creșterea dozei ar trebui să aibă loc cu precauție la persoanele vârstnice, depinzând de funcția renală. Funcția renală trebuie monitorizată înainte de creșterea dozei. Prin urmare, monitorizarea trebuie să includă concentrațiile plasmatice ale creatininei și potasiului (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Precauții pentru utilizare

Criză hipertensivă:

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

Utilizare la pacienții cu insuficiență cardiacă:

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu prudență.

Preamlessa trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece utilizarea amlodipinei poate crește riscul apariției unor evenimente cardiovasculare viitoare și a mortalității.

Hipotensiune arterială:

Inhibitorii ECA pot determina o scădere a tensiunii arteriale. Hipotensiunea arterială simptomatică este rară la pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată și apare mai ales la pacienții cu depleție volemică, de exemplu, în urma tratamentului diuretic, regimului alimentar hiposodat, dializei, diareei

sau vărsăturilor sau la pacienții cu hipertensiune arterială severă renin-dependentă (vezi pct. 4.5 și 4.8). La pacienții cu risc crescut de hipotensiune arterială simptomatică, tensiunea arterială, funcția renală și kaliemia trebuie atent monitorizate în timpul tratamentului cu Preamlessa.

Aceleași considerații sunt valabile la pacienții cu ischemie coronariană sau boală cerebrovasculară la care scăderea excesivă a tensiunii arteriale poate produce infarct miocardic sau accident cerebrovascular.

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

Stenoză aortică și de valvă mitrală/cardiomiopatie hipertrofică:

Inhibitorii ECA trebuie administrați cu precauție la pacienții cu stenoză de valvă mitrală și obstrucție la nivelul tractului de ejeție al ventriculului stâng, cum sunt stenoza aortică sau cardiomiopatia hipertrofică.

Rasă:

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

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

Tuse:

Tusea a fost raportată la utilizarea combinației în doză fixă perindopril/amlodipină. Caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și dispare la întreruperea tratamentului. Tusea indusă de terapia cu inhibitori ai ECA trebuie luată în considerare ca parte a diagnosticului diferențial al tusei.

Intervenții chirurgicale/Anestezie:

La pacienții la care urmează să se efectueze intervenții chirurgicale importante sau în timpul anesteziei cu medicamente care pot produce hipotensiune arterială, perindoprilul poate bloca formarea angiotensinei II, secundar eliberării compensatorii de renină. Preamlessa trebuie întrerupt cu o zi înaintea intervenției chirurgicale. Dacă apare hipotensiune arterială și se consideră că este cauzată de acest mecanism, aceasta poate fi corectată prin expansiune volemică.

Hiperkaliemie:

Creșteri ale kaliemiei au fost observate la unii pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril. Pacienții cu risc pentru dezvoltarea hiperkaliemiei includ pacienții cu insuficiență renală, degradare a funcției renale, vârstnici (> 70 ani), diabet zaharat, evenimente intercurrente, în special deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică și pe cei care utilizează concomitent diuretice care economisesc potasiul (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid, singure sau în combinație), suplimente de potasiu sau substituenți de sare cu conținut de potasiu; sau acei pacienți care iau alte medicamente asociate cu creșteri ale potasiului seric (de exemplu, heparină, alți inhibitori ECA, antagoniști ai angiotensinei II, acid acetilsalicilic ≥ 3 g/zi, inhibitori ai COX 2 și AINS neselectivi, agenți imunosupresori, cum sunt ciclosporină sau tacrolimus, trimetoprim sau cotrimoxazol cunoscute și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol și în special antagoniști ai aldosteronului). Utilizarea suplimentelor de potasiu, diureticelor care economisesc potasiu sau a substituenților de sare cu conținut de potasiu, în special de către pacienții cu insuficiență renală, poate duce la o creștere semnificativă a potasiului seric. Hiperkaliemia poate determina aritmii grave, uneori letale. Dacă utilizarea concomitentă a Preamlessa și a medicamentelor mai sus menționate este considerată adecvată, administrarea trebuie făcută cu precauție și kaliemia monitorizată frecvent (vezi pct. 4.5).

Pacienți cu diabet zaharat:

La pacienții cu diabet zaharat tratați cu antidiabetice orale sau insulină, controlul glicemic trebuie monitorizat cu atenție în cursul primei luni de tratament cu Preamlessa (vezi pct. 4.5).

Medicamente care economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau substituenți de sare cu conținut de potasiu:

Utilizarea concomitentă de Preamlessa și medicamente care economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau substituenți de sare cu conținut de potasiu nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Sodiu:

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

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

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 aliskirenului este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Medicamente care cresc riscul de angioedem:

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu combinația sacubitril/valsartan este contraindicată, deoarece poate crește riscul de apariție a angioedemului (vezi pct 4.3 și 4.4).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu racemadotril, inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și gliptine (de exemplu, linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină) poate determina un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

Medicamente care induc hiperkaliemie:

Unele medicamente sau clase terapeutice pot crește apariția hiperkaliemiei: aliskiren, săruri de potasiu, diuretice de potasiu, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, AINS, heparine, agenți imunosupresori cum sunt ciclosporină sau tacrolimus, trimetoprim și combinații de doze fixe cu sulfametoxazol (cotrimoxazol). Administrarea concomitentă a Preamlessa cu aceste medicamente crește riscul de hiperkaliemie (vezi pct. 4.4). Prin urmare, administrarea concomitentă de Preamlessa împreună cu medicamentele menționate anterior nu este recomandată. Dacă este necesară administrarea concomitentă, aceasta trebuie realizată cu precauție și cu monitorizarea frecvenței a potasiului seric.

Administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3):

Aliskiren:

La pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală crește riscul hiperkaliemiei, agravării funcției renale, a morbidității și mortalității cardiovasculare.

Tratamente extracorporeale:

Tratamentele extracorporeale care conduc la contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ, cum sunt dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane de flux înalt (de exemplu, membrane de poli(acrilonitril) și afereza cu lipoproteine cu densitate scăzută cu sulfat de dextran, din cauza riscului crescut de reacții anafilactice severe (vezi pct. 4.3). Dacă este necesar un astfel de tratament, trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau a unei clase diferite de medicament antihipertensiv.

Sacubitril/valsartan:

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

Administrarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4):

Estramustină:

Risc de creștere al reacțiilor adverse, cum este angioedemul.

Diuretice care economisesc potasiul (cum sunt triamteren, amilorid), săruri de potasiu: Aceste medicamente au dovedit ca induc hiperkaliemie (cu potențial letal), în special în asociere cu insuficiența renală (efecte hiperkaliemiante aditive). Inhibitorii ECA nu trebuie administrați concomitent cu aceste substanțe ce determină hiperkaliemie, cu excepția cazului de hipokaliemie.

Asocierea Preamlessa cu aceste medicamente nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă, totuși, administrarea concomitentă este necesară, aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizarea frecventă a kaliemiei și creatininemiei. Pentru informații privind utilizarea spironolactonei în insuficiența cardiacă, vezi mai jos.

Litiu:

Creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice de litiu și toxicitate (neurotoxicitate severă) au fost raportate în timpul administrării concomitente de litiu și inhibitori ai ECA. Administrarea concomitentă de Preamlessa și litiu nu este recomandată, dar dacă această asociere se dovedește a fi necesară, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice de litiu (vezi pct. 4.4).

Dantrolen (injectabil):

După administrarea de verapamil și dantrolen intravenos la animale, au fost observate fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular, în asociere cu hiperkaliemie. Din cauza riscului de hiperkaliemie, se recomandă evitarea administrării concomitente de Preamlessa, care conține amlodipină, care este un blocant de calciu, la pacienții susceptibili la hipertermie malignă și în tratamentul hipertermiei maligne.

Asocieri care necesită prudență deosebită:

Medicamente antidiabetice (insulină, medicamente hipoglicemiante administrate pe cale orală):

Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă de inhibitori ECA și medicamente antidiabetice (insuline, medicamente hipoglicemiante administrate pe cale orală) poate determina o creștere a efectului de scădere a glicemiei cu risc de hipoglicemie. Acest fenomen pare a fi mai probabil să apară în primele săptămâni de tratament asociat și la pacienții cu insuficiență renală.

Baclofen:

Potențarea efectului antihipertensiv. Monitorizare a tensiunii arteriale și funcției renale și, dacă este necesar, stabilirea treptată a dozei medicamentului antihipertensiv.

Diuretice care nu economisesc potasiul:

Pacienții care utilizează diuretice și, în special cei cu depleție volemică și/sau salină, pot prezenta o scădere excesivă a tensiunii arteriale la inițierea terapiei cu inhibitori ai ECA. Posibilitatea apariției efectului hipotensor poate fi redusă prin întreruperea administrării diureticului, creșterea aportului de lichide sau sare înaintea inițierii terapiei Preamlessa.

În cazul hipertensiunii arteriale, când terapia diuretică anterioară a provocat depleție volemică și/sau salină, diureticul trebuie întrerupt înainte de inițierea tratamentului cu Preamlessa, caz în care poate fi

apoi reintrodus un diuretic care nu economisește potasiul. Funcția renală (creatininemia) trebuie monitorizată în primele săptămâni de tratament cu Preamlessa.

Diuretice care economisesc potasiul (eplerenonă, spironolactonă):

Cu eplerenonă sau spironolactonă, în doze de 12,5 mg până la 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 riscul de hiperkaliemie, potențial letal, în special în cazul nerespectării recomandărilor privind prescrierea acestei combinații.

Înainte de a iniția administrarea medicamentului în doză fixă trebuie verificată absența hiperkaliemiei și a insuficienței renale. În prima lună de tratament este recomandată o monitorizare atentă a kaliemiei și a creatininemiei, o dată pe săptămână la începutul tratamentului și, ulterior, lunar.

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

La administrarea inhibitorilor ECA concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (cum sunt acidul acetilsalicilic în doze antiinflamatorii, inhibitori COX-2 și AINS neselectivi), poate apărea o scădere a efectului antihipertensiv. Administrarea concomitentă de Preamlessa și AINS poate determina creșterea riscului de deteriorare a funcției renale, incluzând insuficiența renală acută și creșterea kaliemiei, în special la pacienții cu funcția renală deja diminuată. Combinația trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați în mod corespunzător și funcția renală monitorizată după inițierea terapiei asociate și, în continuare, în mod periodic.

Ciclosporină:

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu ciclosporină pot apărea hiperkaliemii. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de potasiu.

Heparină:

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu heparină pot apărea hiperkaliemii. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de potasiu.

Racecadotril

Se cunoaște faptul că inhibitorii ECA (de exemplu, perindopril) provoacă angioedem. Acest risc poate fi crescut, atunci când sunt administrați concomitent cu racecadotril (un medicament utilizat împotriva diareei acute) (vezi pct. 4.4).

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).

Gliptine (linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină):

Risc crescut de angioedem, din cauza scăderii activității dipeptidil-peptidazei IV (DPP-IV) de către gliptine, la pacienții tratați concomitent cu un inhibitor al ECA.

Inductori ai CYP3A4:

La administrarea concomitentă de inductori cunoscuți ai CYP3A4, concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia. Prin urmare, tensiunea arterială trebuie monitorizată și reglarea dozei trebuie luată în considerare atât în timpul, cât și după medicația concomitentă, în special cu inductorii puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicina, sunătoare - *Hypericum perforatum*).

Inhibitori ai CYP3A4:

La utilizarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai enzimei CYP3A4 (inhibitori ai proteazelor, antifungice de tip azolic, antibiotice macrolide, cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem), pot determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale amlodipinei. Aceste modificări farmacocinetice pot fi mai mari la vârstnici. Prin urmare, pot fi necesare monitorizare clinică și ajustarea dozelor de Preamlessa.

Există un risc crescut de hipotensiune arterială la pacienții tratați cu claritromicină și amlodipină. Se recomandă o monitorizare atentă a pacienților atunci când amlodipina este administrată concomitent cu claritromicina.

Asocieri care trebuie luate în considerare:

Medicamente antihipertensive (cum sunt beta-blocantele) și vasodilatatoare:

Utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectele hipotensive ale Preamlessa.

Utilizarea concomitentă cu nitroglicerina și alți nitrați sau alte vasodilatatoare poate reduce în continuare tensiunea arterială și, prin urmare, trebuie luată în considerare cu prudență.

Antidepresive triciclice/antipsihotice/anestezice:

Administrarea concomitentă a anumitor medicamente anestezice, antidepresive triciclice și antipsihotice împreună cu Preamlessa poate determina o reducere suplimentară a tensiunii arteriale.

Simptomimetice:

Simptomimeticele pot să scadă efectul antihipertensiv al Preamlessa.

Corticosteroizi, tetracosactidă:

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

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

Creșterea efectului antihipertensiv și a riscului de hipotensiune arterială ortostatică.

Amifostină:

Poate potența efectul antihipertensiv al amlodipinei.

Aur:

Reacții nitritoide (simptomele includ hiperemie facială, greață, vărsături și hipotensiune arterială) au fost raportate rar la pacienții în tratament cu aur injectabil (aurotiomalat de sodiu) în asociere cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril.

Grepfrut:

Administrarea Preamlessa cu grepfrut sau suc de grepfrut nu este recomandată, deoarece biodisponibilitatea amlodipinei poate crește la unii pacienți, ceea ce duce la creșterea efectului de scădere a tensiunii arteriale.

Tacrolimus:

Există un risc de creștere a concentrațiilor plasmatice de tacrolimus în cazul administrării concomitente cu amlodipină. Pentru a evita apariția toxicității la un pacient tratat cu tacrolimus, administrarea concomitentă de amlodipină necesită monitorizarea concentrațiilor plasmatice de tacrolimus și ajustarea dozei acestuia, atunci când este cazul.

Mecanismul de acțiune al inhibitorilor rapamicinei (mTOR):

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

Ciclosporină:

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase la administrarea de ciclosporină și amlodipină la voluntari sănătoși sau la alte grupe de populație, cu excepția pacienților cu transplant renal, la care au fost observate variații ale concentrației plasmatice a ciclosporinei (în medie cu 0% până la 40%). Trebuie luată în considerare monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale ciclosporinei la pacienții cu transplant renal în tratament cu amlodipină, și reducerea dozei de ciclosporină, dacă este necesar.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Luând în considerare efectele componentelor individuale din asociere asupra sarcinii și alăptării: Preamlessa nu este recomandată în primul trimestru de sarcină. Utilizarea Preamlessa este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină.

Preamlessa nu este recomandată în timpul alăptării. În funcție de importanța tratamentului pentru mamă, trebuie luată decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie tratamentul cu Preamlessa.

Sarcina:

Legat de perindopril:

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

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenicitate în urma expunerii la inhibitori ai ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o creștere ușoară a riscului nu poate fi exclusă. În cazul în care continuarea tratamentului cu inhibitori ai ECA nu este esențială, pacientele care își planifică o sarcină trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative cu un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea pe perioada sarcinii. Dacă sarcina a fost diagnosticată, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este cazul, se poate iniția un tratament alternativ.

Se cunoaște că expunerea la tratamentul cu inhibitori ai ECA în cursul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină produce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârziere a osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la inhibitori ai ECA a intervenit în al doilea trimestru de sarcină, este recomandată investigarea ecografică a funcției renale și a osificării craniului.

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

Legat de amlodipină:

Siguranța administrării amlodipinei în timpul sarcinii la om nu a fost determinată.

Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra sistemului reproducător la doze mari (vezi pct. 5.3).

Utilizarea în cursul sarcinii este recomandată numai în cazul în care nu există o alternativă mai sigură iar boala în sine reprezintă un risc foarte mare pentru mamă și făt.

Alăptarea:

Legat de perindopril:

Deoarece nu există experiență clinică în privința utilizării perindoprilului în timpul alăptării, utilizarea perindoprilului nu este recomandată și sunt de preferat tratamente alternative, cu profil de siguranță mai bine stabilit pentru utilizarea pe perioada alăptării, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau prematur.

Legat de amlodipină:

Amlodipina este excretată în laptele matern. Proporția dozei materne primite de către copil a fost estimată cu un interval interquartilat de 3-7%, cu un maxim de 15%. Efectul amlodipinei asupra sugarilor nu este cunoscut. Trebuie luată o decizie, fie de a continua/întrerupe alăptarea sau de a continua/întrerupe tratamentul cu amlodipină, ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului cu amlodipină pentru mamă.

Fertilitatea:

Legat de perindopril:

Nu au fost observate efecte asupra performanței reproductive sau fertilității.

Legat de amlodipină:

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la capul spermatozoizilor. Datele clinice sunt insuficiente în ceea ce privește efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității. Într-un studiu efectuat la șobolani au fost observate reacții adverse asupra fertilității la masculi (vezi pct. 5.3).

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

Nu s-au efectuat studii privind efectele asocierii perindopril/amlodipină asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Perindoprilul și amlodipina pot avea o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă pacienții prezintă amețelă, cefalee, fatigabilitate, epuizare sau greață, capacitatea de a reacționa poate fi afectată. Se recomandă precauție în timpul tratamentului cu Preamlessa, în special la începutul tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al asocierii perindopril/amlodipină a fost evaluat într-un studiu clinic controlat pe o perioadă de 6 luni, la care au participat 1 771 de pacienți, dintre care 887 au fost tratați cu perindopril/amlodipină, într-un studiu clinic controlat de 6 săptămâni, care a inclus 837 pacienți, dintre care 279 au fost tratați cu perindopril/amlodipină și într-un studiu clinic controlat cu placebo, pe o perioadă de 8 săptămâni, care a inclus 1 581 de pacienți, dintre care 249 au fost tratați cu perindopril/amlodipină.

În aceste studii clinice nu s-au observat noi reacții adverse semnificative în cazul asocierii, în comparație cu efectele cunoscute ale monocomponentelor individuale.

Următoarele reacții adverse au fost raportate cel mai frecvent în timpul studiilor clinice: amețeli, tuse și edeme.

Reacțiile adverse raportate anterior în timpul studiilor clinice și/sau după punerea pe piață a componentelor individuale ale combinației perindopril/amlodipină sunt enumerate în tabelul următor, deoarece acestea pot apărea și în cazul combinației în doză fixă.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul tratamentului cu combinația perindopril/amlodipină, perindopril sau amlodipină, administrate separat, și clasificate conform convenției MedDRA în funcție de aparate, sisteme și organe și a următoarelor frecvențe: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); Foarte rare ($< 1/10\ 000$); Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

Clasificarea MedDRA pe	Reacții adverse	Frecvență		
		Perindopril/ Amlodipină	Amlodipină	Perindopril

aparate, sisteme și organe				
Infecții și infestări	Rinită	–	Mai puțin frecvente	Foarte rare
Tulburări hematologice și limfatice	Eozinofilie	–	–	Mai puțin frecvente*
	Leucopenie/neutropenie (vezi pct. 4.4)	–	Foarte rare	Foarte rare
	Agranulocitoză sau pancitopenie (vezi pct. 4.4)	–	–	Foarte rare
	Trombocitopenie (vezi pct. 4.4)		Foarte rare	Foarte rare
	Anemie hemolitică dependentă enzimatic la pacienții cu deficit congenital de G-6PDH (vezi pct. 4.4)	–	–	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	–	Foarte rare	Mai puțin frecvente
Tulburări endocrine	Sindrom de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH)	–	–	Rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperkaliemie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente	–	Mai puțin frecvente*
	Hiperglicemie	Mai puțin frecvente	Foarte rare	–
	Hiponatremie	–	–	Mai puțin frecvente*
	Hipoglicemie (vezi pct. 4.4 și 4.5)	–	–	Mai puțin frecvente*
Tulburări psihice	Modificări ale dispoziției (inclusiv anxietate)	–	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Insomnie	–	Mai puțin frecvente	–
	Depresie	–	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Tulburări ale somnului	–	–	Mai puțin frecvente
	Stare confuzională	–	Rare	Foarte rare
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli (în special la începutul tratamentului)	Frecvente	Frecvente	Frecvente
	Cefalee (în special la începutul tratamentului)	–	Frecvente	Frecvente
	Somnolență (în special la începutul tratamentului)	–	Frecvente	Mai puțin frecvente*
	Disgeuzie	–	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Parestezii	–	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Sincopă	–	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente*
	Hipoestezie	–	Mai puțin frecvente	–
	Tremor	–	Mai puțin frecvente	–

	Hipertonie	—	Foarte rare	—
	Neuropatie periferică	—	Foarte rare	—
	Accident vascular cerebral posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	—	—	Foarte rare
	Tulburări extrapiramidale (sindrom extrapiramidal)	—	Cu frecvență necunoscută	—
Tulburări oculare	Tulburări vizuale	—	Frecvente	Frecvente
	Diplopie		Frecvente	-
Tulburări acustice și vestibulare	Tinitus	—	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Vertij	—	—	Frecvente
Tulburări cardiace	Palpitații	—	Frecvente	Mai puțin frecvente*
	Tahicardie	—	—	Mai puțin frecvente*
	Angină pectorală	—	—	Foarte rare
	Infarct miocardic, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	—	Foarte rare	Foarte rare
	Aritmie (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)	—	Mai puțin frecvente	Foarte rare
Tulburări vasculare	Eritem facial tranzitoriu	—	Frecvente	Rare
	Hipotensiune arterială (și efecte dependente de hipotensiunea arterială)	—	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Vasculită	—	Foarte rare	Mai puțin frecvente*
	Sindrom Raynaud	-	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Dispnee	—	Frecvente	Frecvente
	Bronhospasm	—	—	Mai puțin frecvente
	Pneumonie cu eozinofilie	—	—	Foarte rare
Tulburări gastrointestinale	Durere abdominală	—	Frecvente	Frecvente
	Greață	—	Frecvente	Frecvente
	Vărsături	—	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Dispepsie	—	Frecvente	Frecvente
	Diaree	—	Frecvente	Frecvente
	Constipație	—	Frecvente	Frecvente
	Modificări ale tranzitului intestinal	—	Frecvente	—
	Xerostomie	—	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Hiperplazie gingivală	—	Foarte rare	—
	Pancreatită	—	Foarte rare	Foarte rare
	Gastrită	—	Foarte rare	—
	Hepatită, icter	—	Foarte rare	—

hepatobiliare	Hepatită citolică sau colestatică (vezi pct. 4.4)	–	–	Foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată eritematoasă tranzitorie, exantem	–	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Prurit	–	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Hiperhidroză	–	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Alopecie	–	Mai puțin frecvente	–
	Purpură	–	Mai puțin frecvente	–
	Decolorare cutanată	–	Mai puțin frecvente	–
	Pemfigoid	–	–	Mai puțin frecvente*
	Angioedem al feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui (vezi pct. 4.4)	–	Foarte rare	Mai puțin frecvente
	Urticarie	–	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Reacție de fotosensibilitate	–	Foarte rare	Mai puțin frecvente*
	Eritem polimorf	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Foarte rare
	Edem Quincke	–	Foarte rare	–
	Sindrom Stevens-Johnson	–	Foarte rare	–
	Dermatită exfoliativă	–	Foarte rare	–
	Necroliză epidermică toxică	-	Cu frecvență necunoscută	-
	Agravare a psoriazisului	-	-	Rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dureri dorsale	–	Mai puțin frecvente	–
	Edem articular (edem al gleznelor)	–	Frecvente	–
	Spasme musculare	–	Frecvente	Frecvente
	Artralgie, mialgie	–	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente*
Tulburări renale și ale căilor urinare	Tulburare de micțiune, nicturie, polakiurie	–	Mai puțin frecvente	–
	Insuficiență renală	–	–	Mai puțin frecvente
	Insuficiență renală acută	–	–	Rare
	Anurie/oligurie	-	-	Rare
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Disfuncție erectilă	–	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Ginecomastie	–	Mai puțin frecvente	–
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem periferic	Frecvente	-	Mai puțin frecvente*
	Edem	-	Foarte frecvente	-
	Fatigabilitate	Mai puțin	Frecvente	–

		frecvente		
	Astenie	—	Frecvente	Frecvente
	Dureri toracice	—	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente*
	Stare de rău	—	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente*
	Durere	—	Mai puțin frecvente	—
	Pirexie	-	-	Mai puțin frecvente*
Investigații diagnostice	Creștere a greutății corporale, scădere a greutății corporale	—	Mai puțin frecvente	—
	Uremie crescută	—	—	Mai puțin frecvente*
	Creatininemie crescută	—	—	Mai puțin frecvente*
	Bilirubinemie crescută	—	—	Rare
	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice	—	Foarte rare	Rare
	Scăderea hemoglobinemiei și a hematocritului	—	—	Foarte rare
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Cădere	—	—	Mai puțin frecvente*

*Frecvență calculată din studiile clinice pentru reacții adverse raportate spontan.

Informații suplimentare privind asocierea perindopril/amlodipină:

Un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, pe o perioadă de 8 săptămâni, a demonstrat că edemul periferic, o reacție adversă recunoscută a amlodipinei, a fost observat cu o incidență mai mică la pacienții cărora li s-a administrat combinația în doză fixă de perindopril 3,5 mg/amlodipină 2,5 mg, decât în cazul celor tratați cu amlodipină 5 mg în monoterapie (1,6% și, respectiv, 4,9%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

Nu există informații în ceea ce privește supradozajul cu combinația în doză fixă perindopril/amlodipină la om.

În cazul amlodipinei, experiența privind supradozajul intenționat la oameni este limitată. Simptome: datele existente sugerează faptul că supradozajul sever poate determina vasodilatație periferică excesivă cu hipotensiune arterială sistemică marcată și, posibil tahicardie reflexă.

S-a raportat o hipotensiune arterială sistemică marcată și probabil prelungită, inclusiv până la șoc cu rezultat letal.

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

Abordare terapeutică: hipotensiunea arterială semnificativă clinic prin supradozaj cu amlodipină necesită tratament activ cardiovascular, incluzând monitorizare frecventă a funcțiilor cardiace și respiratorii, ridicarea membrelor inferioare și monitorizarea volumului circulator și a debitului urinar.

Administrarea unui vasoconstrictor poate restabili tonusul vascular și valorile normale ale tensiunii arteriale, cu condiția să nu existe contraindicație pentru utilizare. Gluconatul de calciu intravenos poate fi benefic în ceea ce privește inversarea efectelor blocadei canalelor de calciu.

Lavajul gastric poate fi util în unele cazuri. La voluntarii sănătoși s-a demonstrat că utilizarea cărbunelui activat într-o perioadă de până la 2 ore după administrarea amlodipinei 10 mg reduce viteza absorbției amlodipinei. Deoarece amlodipina este puternic legată de proteine, dializa nu este, probabil, utilă.

În cazul perindoprilului, datele disponibile legate de supradozaj la oameni sunt limitate. Simptomele de supradozaj cu inhibitori ai ECA pot include hipotensiune arterială, șoc circulator, tulburări electrolitice, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeli, anxietate și tuse.

Tratamentul recomandat în caz de supradozaj constă în administrarea intravenoasă de soluție de clorură de sodiu. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în decubit dorsal și cu membrele inferioare ridicate. Atunci când se poate, administrarea unei perfuzii cu angiotensină II și/sau administrarea intravenoasă de catecolamine poate fi, de asemenea, luată în considerare. Perindoprilul poate fi eliminat din circulația sistemică prin hemodializă (vezi pct. 4.4). Utilizarea unui pacemaker este indicată pentru bradicardia rezistentă la tratament. Trebuie monitorizate continuu semnele vitale, valorile electrolitemiei și creatininemiei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, inhibitori ai ECA și blocante ale canalelor de calciu, codul ATC: C09BB04.

Mecanism de acțiune

Preamlessa conține două substanțe active antihipertensive cu mecanisme complementare de acțiune pentru controlul tensiunii arteriale la pacienții cu hipertensiune arterială esențială: amlodipina aparține clasei antagoniștilor de calciu, iar perindoprilul clasei inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei.

Combinarea acestor substanțe prezintă efect antihipertensiv aditiv.

Efecte farmacodinamice:

Perindopril:

Perindoprilul este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei care transformă angiotensina I în angiotensină II (enzima de conversie a angiotensinei ECA). Enzima de conversie sau kinaza este o exopeptidază care permite conversia angiotensinei I în angiotensină vasoconstrictoare II, determinând și degradarea bradikininei, o substanță vasodilatatoare, în heptapeptidă inactivă. Inhibarea ECA

determină o reducere a cantității de angiotensină II din plasmă, care conduce la creșterea activității reninei plasmatice (prin inhibarea feed-back-ului negativ al eliberării de renină) și scade secreția de aldosteron. Deoarece ECA inactivează bradikina, inhibarea ECA determină, de asemenea, creșterea activității sistemului kaliceină-kinină circulant și local (și, astfel, activarea sistemului prostaglandinelor). Este posibil ca acest mecanism să contribuie la acțiunea inhibitorilor ECA de scădere a tensiunii arteriale și să fie responsabil parțial pentru anumite reacții adverse ale acestora (de exemplu, tuse).

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

Amlodipină:

Amlodipina este un inhibitor al influxului de ioni de calciu din grupul dihidropiridinei (blocant al canalelor lente de calciu sau antagonist al ionilor de calciu) care inhibă influxul transmembranar de ioni de calciu la nivelul musculaturii netede cardiace și vasculare.

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

- Amlodipina dilată arteriolele periferice și, astfel, reduce rezistența periferică totală (postsarcină) a activității cardiace. Această reducere a postsarcinii scade consumul energetic al miocardului și necesitățile de oxigen.
- Mecanismul de acțiune a amlodipinei implică, probabil, și dilatarea arterelor coronare mari și a arteriolelor coronare. Această dilatare crește cantitatea de oxigen eliberat la nivel miocardic la pacienții cu spasm coronarian (angină Prinzmetal sau angină vasospastică).

Eficacitate și siguranță clinică

Perindopril/amlodipină:

Într-un studiu clinic multicentric cu durata de 8 săptămâni, cu design factorial, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, care a inclus 1 581 pacienți cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată, combinația în doză fixă de perindopril 3,5 mg/amlodipină 2,5 mg (echivalentă cu Preamlessa 2,85 mg/2,5 mg) a scăzut semnificativ, clinic și statistic, tensiunea arterială sistolică/diastolică medie (TAS/TAD) cu 22,0/13,6 mmHg, comparativ cu placebo (14,2/9,3 mmHg), cu perindopril 3,5 mg în monoterapie (16,3/9,7 mmHg) și cu amlodipină 2,5 mg în monoterapie (16,0/10,3 mmHg) ($p < 0,001$ pentru toate comparațiile).

Într-un studiu clinic cu durata de 6 luni, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat activ, 1 774 pacienți cu hipertensiune arterială ușoară până la moderată au fost tratați fie cu combinația în doză fixă de perindopril 3,5 mg/amlodipină 2,5 mg (echivalentă cu Preamlessa 2,85 mg/2,5 mg), cu doză crescută la 7 mg/5 mg (echivalentă cu Preamlessa 5,7 mg/5 mg), la 14 mg/10 mg, apoi la 14 mg/10 mg, în combinație cu indapamidă 1,5 mg, sau cu un tratament valsartan-amlodipină (valsartan 80 mg până la 160 mg și combinația în doză fixă valsartan/amlodipină 160 mg/5 mg, apoi la valsartan/amlodipină 160 mg/10 mg).

După 3 luni, tratamentul cu combinația în doză fixă perindopril/amlodipină a determinat o scădere medie semnificativă clinic și statistic a TAS/TAD (25,9/16,9 mmHg) comparativ cu tratamentul valsartan-amlodipină (23,6/15,5 mmHg) ($p < 0,001$ pentru toate comparațiile). Tensiunea arterială a fost controlată la 56,4% dintre pacienții tratați cu combinația în doză fixă de perindopril/amlodipină, comparativ cu 49,0% în cazul valsartanului/amlodipinei ($p = 0,002$), iar rata de răspuns a fost de 87,4%, respectiv 81,6% ($p < 0,001$). Superioritatea tratamentului cu doză fixă de perindopril/amlodipină asupra tratamentului cu valsartan-amlodipină în ceea ce privește scăderea tensiunii arteriale și a ratelor de răspuns a fost observată începând de la 1 lună și menținută la fiecare vizită până la 6 luni. Aceste rezultate au fost confirmate prin monitorizarea automată a tensiunii arteriale (ABPM), efectuată pe o perioadă de 24 de ore, efectuată la un subset de 1 029 de pacienți. La 3 luni și 6 luni, scăderea medie a TAS și TAD în decurs de 24 de ore a fost mai mare în cazul tratamentului cu doză fixă de perindopril/amlodipină (15,5/9,4 mmHg și, respectiv, 17/10,4 mmHg),

comparativ cu utilizarea valsartan-amlodipină (12,7/8,0 mmHg și, respectiv, 14,7/9,2 mmHg) ($p \leq 0,001$).

Într-o perioadă de urmărire deschisă de 8 luni a 1 554 de pacienți, profilul de siguranță a combinației cu doză fixă de perindopril/amlodipină a fost în concordanță cu profilurile de siguranță ale perindoprilului și amlodipinei.

Într-un studiu clinic multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat activ, pe o perioadă de 9 luni, la 3 270 pacienți cu hipertensiune arterială ușoară până la severă s-a administrat fie o combinație cu doză fixă de perindopril/amlodipină 3,5 mg/2,5 mg (echivalentă cu Preamlessa 2,85 mg/2,5 mg), crescută la 7 mg/5 mg (echivalentă cu Preamlessa 5,7 mg/5 mg), apoi la 14 mg/5 mg și 14 mg/10 mg, sau un tratament cu irbesartan/hidroclorotiazidă (irbesartan 150 mg, apoi combinația cu doză fixă de irbesartan/hidroclorotiazidă 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg și 300 mg/25 mg).

Proporția pacienților cu tensiune arterială controlată a crescut semnificativ statistic cu fiecare dintre dozele de tratament cu perindopril/amlodipină în fiecare perioadă de evaluare ($p < 0,001$ până la 3 luni și $p \leq 0,003$ până la 6 luni).

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

Cele mai frecvente reacții adverse din studiile clinice au fost amețeli, tuse și edeme (vezi pct. 4.8).

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice au fost în concordanță cu cele anticipate conform profilurilor de siguranță ale componentelor individuale perindopril și amlodipină.

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

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 hipertensiune 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.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proporția și durata absorbției perindoprilului și amlodipinei din Perindopril/Amlodipină nu sunt semnificativ diferite de proporția și durata absorbției perindoprilului, respectiv, amlodipinei din formulările comprimatelor individuale.

Perindopril:

Absorbție:

După administrare orală, absorbția perindoprilului este rapidă și concentrația plasmatică maximă este atinsă într-o oră. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru perindopril este egal cu 1 oră.

Perindoprilul este un promedicament. 27% din doza de perindopril administrată ajunge în curentul sanguin ca și metabolit activ, perindoprilat. Suplimentar, pe lângă perindoprilatul activ, perindoprilul are alți 5 metaboliți, toți inactivi. Concentrația plasmatică maximă de perindoprilat este atinsă în decurs de 3 până la 4 ore.

Ingestia de alimente scade conversia în perindoprilat, prin urmare, biodisponibilitatea; de aceea, perindoprilul trebuie administrat pe cale orală, în priză unică, dimineața, înainte de masă.

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

Distribuție:

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

Eliminare:

Perindoprilatul este eliminat prin urină, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al fracțiunii nelegate este de aproximativ 17 ore, rezultând starea de echilibru după 4 zile.

Amlodipină:

Absorbție, distribuție, legare la proteinele plasmatică:

După administrarea orală a dozelor terapeutice, amlodipina este bine absorbită cu concentrații plasmatică maxime între 6-12 ore după administrarea dozei. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată între 64% și 80%. Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de alimente. Studiile *in vitro* au indicat că aproximativ 97,5% din amlodipina circulantă este legată de proteinele plasmatică.

Biodisponibilitatea amlodipinei nu este afectată de aportul alimentar.

Metabolizare, eliminare:

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 de ore și corespunde unei doze zilnice unice. Amlodipina este metabolizată extensiv de către ficat în metaboliți inactivi. Aproximativ 60% din doza administrată este excretată în urină și 10% ca amlodipină nemodificată.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani):

Nu sunt disponibile date farmacocinetice la copii și adolescenți.

Persoane vârstnice:

Timpul pentru atingerea concentrațiilor plasmatice maxime ale amlodipinei este similar la subiecții vârstnici și cei mai tineri. La pacienții vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să scadă o dată cu creșterea ASC și a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare.

Inițierea tratamentului și creșterea dozei trebuie efectuate cu atenție la persoanele vârstnice, depinzând de funcția renală. Eliminarea perindoprilatului este scăzută la vârstnici. Funcția renală trebuie monitorizată înainte de creșterea dozei. Prin urmare, monitorizarea medicală obișnuită va include monitorizarea frecventă a creatininemiei și a potasemiei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență renală:

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei între 30 ml/min și 60 ml/min), doza inițială recomandată de Preamlessa este de 2,85 mg/2,5 mg la interval de 48 ore (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată semnificativ de insuficiența renală. Amlodipina nu este dializabilă. Eliminarea perindoprilatului este scăzută la pacienții cu insuficiență cardiacă sau insuficiență renală. Prin urmare, monitorizarea medicală obișnuită va include monitorizarea creatininemiei și a potasemiei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență hepatică:

Este necesară prudență la pacienții cu afecțiuni hepatice (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Există date clinice foarte limitate privind administrarea amlodipinei la pacienții cu insuficiență hepatică. Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă un clearance scăzut al amlodipinei, ce determină un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai lung și o creștere a ASC cu aproximativ 40 - 60%.

Clearance-ul prin dializă al perindoprilatului este egal cu 70 ml/min. Farmacocinetica perindoprilului este modificată la pacienții cu ciroză: clearance-ul hepatic este redus la jumătate. Cu toate acestea, cantitatea de perindoprilat formată nu scade și, prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Perindopril/Amlodipină:

Un studiu preclinic privind siguranța a demonstrat că asocierea perindoprilului și amlodipinei a fost bine tolerată de către șobolani. Rezultatele studiului de toxicitate cu administrare pe cale orală cu durata de 13 săptămâni la șobolani au fost în concordanță cu cele ale perindoprilului și amlodipinei administrate individual. Nu au existat noi toxicități sau severitate crescută a toxicității asociate fiecărei componente.

Perindopril:

În studiile de toxicitate orală cronică (șobolani și maimuțe), organul țintă a fost rinichiul, cu afectare reversibilă.

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

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

Nu s-au observat efecte carcinogene în studiile de lungă durată la șobolani și șoareci.

Fertilitatea nu a fost afectată nici la șobolanii masculi, nici la femele.

Amlodipină:

Toxicitate asupra funcției de reproducere:

Studiile asupra funcției de reproducere la șobolani și șoareci au arătat întârzierea parturii, prelungirea travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor la doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, raportată la mg per kg greutate corporală.

Afectarea fertilității:

Nu a fost evidențiat niciun efect asupra fertilității la șobolani tratați cu amlodipină (masculii tratați timp de 64 de zile și femelele timp de 14 zile înainte de împerechere), la doze de până la 10 mg per kg greutate corporală pe zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om, de 10 mg, raportată la mg per m² suprafață corporală). Într-un alt studiu la șobolani, în care șobolani de sex masculin au fost tratați o perioadă de 30 zile, cu besilat de amlodipină cu o doză comparabilă cu doza recomandată la om, raportată la mg per kg greutate corporală, s-a observat scăderea concentrației plasmatice a hormonului de stimulare foliculară (FSH) și a testosteronului, precum și scăderea densității spermei și a numărului de spermatozoizi maturi și a celulelor Sertoli.

Carcinogeneza, mutageneza:

La șobolani și șoareci tratați cu amlodipină, administrată în alimente o perioadă de doi ani, în concentrații calculate pentru a determina doze zilnice de 0,5, 1,25, și 2,5 mg per kg greutate corporală, nu s-a evidențiat vreun efect carcinogenic. Cea mai mare doză administrată (similară la șoareci cu doza maximă recomandată la om de 10 mg, raportată la mg per m² suprafață corporală, și pentru șobolani de două ori* mai mare decât această doză) a fost aproape de doza maximă tolerată la șoareci, dar nu și pentru șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au evidențiat efecte asociate utilizării medicamentului, nici la nivel genetic, nici cromozomial.

*Raportată la greutatea unui pacient de 50 kg.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Bicarbonat de sodiu
Celuloză microcristalină
Amidon de porumb, pregelatinizat
Amidon glicolat de sodiu
Dioxid de siliciu coloidal, anhidru
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din OPA-Al-PVC/Al în cutie cu 10, 30, 60, 90 și 100 comprimate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15304/2024/01-05

15305/2024/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: noiembrie 2018

Data reînnoirii autorizației: februarie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2025