

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Amlessa 4 mg/5 mg comprimate  
Amlessa 4 mg/10 mg comprimate  
Amlessa 8 mg/5 mg comprimate  
Amlessa 8 mg/10 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

#### Amlessa 4 mg/5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține perindopril terț-butilamină 4 mg (echivalent la perindopril 3,34 mg) și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

#### Amlessa 4 mg/10 mg comprimate

Fiecare comprimat conține perindopril terț-butilamină 4 mg (echivalent cu perindopril 3,34 mg) și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

#### Amlessa 8 mg/5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține perindopril terț-butilamină 8 mg (echivalent cu perindopril 6,68 mg) și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

#### Amlessa 8 mg/10 mg comprimate

Fiecare comprimat conține perindopril terț-butilamină 8 mg (echivalent cu perindopril 6,68 mg) și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Amlessa 4 mg/5 mg: comprimate de culoare albă sau aproape albă, rotunde, ușor biconvexe, cu margini teșite, marcate cu "U1" pe una dintre fețe. Diametrul: aproximativ 7 mm.

Amlessa 4 mg/10 mg: comprimate de culoare albă sau aproape albă, în formă de capsulă, biconvexe, cu o linie mediană pe una dintre fețe. Comprimatele sunt marcate cu "U" pe una dintre fețe și cu "2" pe cealaltă față. Dimensiuni aproximative: 12,5 mm x 5,5 mm.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

Amlessa 8 mg/5 mg: comprimate de culoare albă sau aproape albă, rotunde, biconvexe, cu margini teșite, marcate cu "U3" pe una dintre fețe. Diametrul: aproximativ 9 mm.

Amlessa 8 mg/10 mg: comprimate de culoare albă sau aproape albă, rotunde, biconvexe, cu margini teșite și cu o linie mediană pe una dintre fețe. Comprimatele sunt marcate cu "U" pe fața cu linia mediană de divizare în doze egale și cu "4" pe cealaltă față. Diametrul: aproximativ 9 mm  
Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Amlessa este indicat ca terapie de substituție în hipertensiunea arterială esențială și/sau boala coronariană stabilă, la pacienți a căror afecțiune este deja controlată cu perindopril și amlodipină, administrate separat, în doze similare.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Combi-nația în doză fixă nu este indicată ca terapie de inițiere.

Dacă este necesară o schimbare a dozei, trebuie avută în vedere stabilirea treptată individuală a dozei fiecărei componente a combinației medicamentoase.

#### *Pacienți cu insuficiență renală și vârstnici (vezi pct. 4.4 și 5.2)*

Eliminarea perindoprilatului este redusă la vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală.

Prin urmare, urmărirea medicală obișnuită va include monitorizarea frecventă a concentrațiilor plasmatice ale creatininei și potasiului.

Amlessa poate fi administrat la pacienți cu clearance al creatininei  $Clcr \geq 60$  ml/min și nu se recomandă pacienților cu  $Clcr < 60$  ml/min. La acești pacienți, se recomandă stabilirea treptată a dozei individuale pentru fiecare componentă în parte.

Modificările concentrației plasmatice de amlodipină nu sunt corelate cu gradul afectării renale.

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2)*

Nu s-a stabilit încă o schemă de administrare pentru pacienții cu afectare hepatică. Prin urmare, Amlessa trebuie administrat cu precauție.

Nu au fost stabilite recomandări privind dozele la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată; prin urmare, alegerea dozei trebuie efectuată cu precauție și doza inițială trebuie să fie cât mai mică (vezi pct. 4.4 și 5.2). Pentru alegerea dozei inițiale optime și a dozei de întreținere la pacienții cu insuficiență hepatică, creșterea dozei trebuie efectuată individual, utilizând amlodipină și perindopril administrate separat. Farmacocinetica amlodipinei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Amlodipina trebuie inițiată la doza cea mai mică și este crescută lent la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

#### *Copii și adolescenți*

Amlessa nu trebuie utilizat la copii și adolescenți, deoarece siguranța și eficacitatea perindoprilului în monoterapie sau în asociere cu amlodipina, nu au fost stabilite la copii și adolescenți.

#### Mod de administrare

Administrare orală.

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

### 4.3 Contraindicații

#### *Legate de perindopril:*

- Hipersensibilitate la perindopril sau la oricare alt inhibitor al ECA,
- Antecedente de angioedem asociat cu terapia anterioară cu inhibitor al ECA,
- Angioedem ereditar sau idiopatic,
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Administrare concomitentă cu sacubitril /valsartan. Amlessa nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi și pct. 4.4 și 4.5).
- Tratamente extracorporale care determină la contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5).

- Stenoză bilaterală a arterelor renale semnificativă clinic sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional (vezi pct. 4.4).

*Legate de amlodipină:*

- Hipotensiune arterială severă,
- Hipersensibilitate la amlodipină sau la orice alte dihidropiridine,
- Șoc, inclusiv șoc cardiogen,
- Obstrucția tractului de ejecție al ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad mare),
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic, după infarct miocardic acut.

*Legate de Amlessa*

Toate contraindicațiile legate de fiecare componentă în parte, așa cum au fost prezentate mai sus, trebuie luate în considerare, de asemenea, la combinația în doză fixă de Amlessa.

- Hipersensibilitate la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1.
- Administrarea concomitentă a Amlessa cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

*Legate de perindopril*

*Atenționări speciale*

*Hipersensibilitate/Angioedem:*

Angioedemul la nivelul 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 Amlessa 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 de inhibitor al ECA (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.

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată datorită riscului crescut de angioedem. Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de ramipril/hidroclorotiazidă. Tratamentul cu ramipril/hidroclorotiazidă 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 vildagliptină poate determina un risc crescut de angioedem (de exemplu, umflarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără tulburări respiratorii) (vezi pct. 4.5). Se recomandă prudență la inițierea racecadotrilului, inhibitorilor mTOR

(de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptină la un pacient la care deja se administrează un inhibitor ECA.

Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial al pacienților tratați cu inhibitori ai ECA cu dureri abdominale (vezi pct. 4.8).

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

Rar, pacienții care urmează tratament cu inhibitori ai ECA în timpul aferezei cu dextran sulfat a lipoproteinelor cu densitate mică (LDL), au avut reacții anafilactoide care au pus viața în pericol. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ai ECA înaintea fiecărei afereze.

*Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării:*

Pacienții care urmează tratament cu inhibitori ai ECA în timpul tratamentului de desensibilizare (de exemplu, venin de himenopteră) 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.

*Neutropenie/Agranulocitoză/Trombocitopenie/Anemie:*

Neutropenia/agranulocitoza, trombocitopenia și anemia au fost raportate la pacienți aflați sub tratament cu inhibitori ai ECA. La pacienții cu funcția renală normală și fără alți factori de risc, neutropenia apare rar. Perindoprilul trebuie utilizat cu mare atenție la pacienții cu boală vasculară de colagen, sub 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 perindoprilul este utilizat 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).

*Sarcina:*

Tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) nu trebuie început în timpul sarcinii. În cazul în care continuarea tratamentului cu IECA nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu IECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

*Hipertensiune renovasculară*

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

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

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

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

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

### *Aldosteronism primar*

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

### *Precauții pentru utilizare*

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

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 mitrală/cardiomiopatie hipertrofică:*

Similar altor inhibitori ai ECA, perindopril trebuie administrat cu precauție la pacienții cu stenoză de valvă mitrală și obstrucție la nivelul tractului de ejecție al ventriculului stâng, cum sunt stenoza aortică sau cardiomiopatia hipertrofică.

#### *Insuficiență renală:*

În caz de insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min), se recomandă stabilirea treptată a dozei individuale a fiecărei componente (vezi pct. 4.2).

Monitorizarea de rutină a potasiului și creatininei reprezintă o parte a practicii medicale normale pentru pacienții cu insuficiență renală. (vezi pct. 4.8).

La unii pacienți cu stenoză de arteră renală bilaterală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic, 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 pacienți 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 perindopril a fost administrat concomitent cu un diuretic. Această situație este mai posibil să apară la pacienți cu insuficiență renală preexistentă.

#### *Insuficiența 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 inhibitori ai ECA și care dezvoltă icter sau creșteri marcate ale valorilor enzimelor hepatice, trebuie să întrerupă inhibitorii ECA și să fie supuși unei monitorizări corespunzătoare (vezi pct. 4.8).

#### *Rasă:*

Inhibitorii ECA determină o frecvență mai mare a angioedemului la pacienții care aparțin rasei negre decât la cei din celelalte rase.

Similar altor inhibitori ai ECA, perindoprilul poate fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la populația care aparține rasei negre decât la cei din celelalte rase, posibil din cauza unei prevalențe mai mari a hiporeninemiei la populația hipertensivă care aparține rasei negre .

#### *Tusea:*

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

#### *Intervenții chirurgicale/Anestezie:*

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

#### *Potasemie:*

Inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este, de obicei, semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală, vârsta >70 ani, evenimente intercurrente determinate de diabetul zaharat, în special deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică și/sau la pacienții tratați cu suplimente de potasiu (inclusiv înlocuitori de sare), diuretice care economisesc potasiul, sau la acei pacienți care iau alte medicamente care sunt asociate cu creșterea potasemiei plasmatică (de exemplu, heparină, trimetoprim sau cotrimoxazol cunoscute și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol și, în special, antagoniști ai aldosteronului sau blocanților receptorilor de angiotensină, poate apărea hiperkaliemie. Hiperpotasemia poate determina aritmii severe, uneori letale. Diureticele care economisesc potasiul și blocanțele receptorilor pentru angiotensină trebuie utilizate cu prudență la pacienții la care se administrează inhibitori ECA și este necesară și monitorizarea potasemiei și a funcției renale (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 un inhibitor al ECA (vezi pct. 4.5).

#### *Legate de amlodipină:*

##### Precauții pentru utilizare

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

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică:*

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amlodipinei este prelungit, iar valorile ASC sunt crescute la pacienții cu disfuncție hepatică; nu au fost încă stabilite recomandări cu privire la doze, Prin urmare, amlodipina trebuie administrată inițial în dozele cele mai scăzute și este necesară precauție atât în timpul tratamentului inițial, cât și la creșterea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică severă poate fi necesară creșterea încetă a dozelor și monitorizare atentă.

#### *Pacienți cu insuficiență cardiacă:*

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție.

În cadrul unui studiu de lungă durată controlat placebo la pacienți cu insuficiență cardiacă severă clasa III-IV NYHA, amlodipina a fost asociată cu creșterea incidenței cazurilor de edem pulmonar comparativ cu grupul cu administrare de placebo. Blocanțele canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, din cauza riscului unor viitoare evenimente cardiovasculare și mortalității cardiovasculare.

#### *Pacienți cu insuficiență renală:*

La acești pacienți, amlodipina poate fi administrată în doze normale. Modificările concentrațiilor plasmatică de amlodipină nu sunt corelate cu gradul insuficienței renale. Amlodipina nu este dializabilă.

### Vârstnici

La vârstnici, creșterea dozelor trebuie făcută cu precauție (vezi pct. 4.2. și 5.2)

### Legate de Amlessa

Toate atenționările legate de monocomponente, așa cum sunt descrise mai sus, se aplică și combinației în doză fixă din Amlessa.

### Precauții pentru utilizare

#### *Interacțiuni*

Nu este recomandată utilizarea concomitentă de Amlessa cu litiu, diuretice care economisesc potasiu sau suplimente de potasiu (vezi pct. 4.5).

#### *Sodiu*

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per comprimat, adică poate fi considerat "fără sodiu".

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### *Legate de perindopril*

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților 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 induc hiperkaliemie:

Unele medicamente sau clase terapeutice pot crește apariția hiperkaliemiei: aliskiren, săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiul, inhibitori ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, AINS, heparină, agenți imunosupresori, cum sunt ciclosporina sau tacrolimus, trimetoprim și combinații în doză fixă cu sulfametoxazol (Co-trimoxazol). Asocierea acestor medicamente crește riscul de hiperkaliemie.

### Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3):

#### *Aliskiren:*

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

#### *Tratamente extracorporale:*

Tratamentele extracorporale care determină contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ, cum ar fi dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane de flux înalt (de exemplu, membrane de poliacrilonitril) și afereza lipoproteinelor cu densitate scăzută cu sulfat de dextran, datorită riscului crescut de reacții anafilactoidice 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 antihipertensive.

#### *Medicamente care cresc riscul de angioedem:*

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată, deoarece crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4). Inhibarea concomitentă a neprilisinei (NEP) și a enzimei de conversie a angiotensinei poate crește riscul de angioedem.

Utilizare concomitentă nerecomandată (vezi pct. 4.4):

*Aliskiren:*

La pacienții fără diabet zaharat sau insuficiență renală, crește riscul hiperkaliemiei, de agravare a funcției renale și creștere a morbidității și mortalității cardiovasculare.

*Terapie concomitentă cu inhibitor ECA și blocant al receptorului angiotensinei:*

În literatura de specialitate s-a constatat că la pacienții cu boală aterosclerotică, insuficiență cardiacă sau diabet zaharat cu leziuni la nivelul organelor, tratamentul concomitent cu un inhibitor al ECA și cu blocant al receptorului angiotensinei este asociat cu o frecvență mai mare de hipotensiune, sincopă, hiperkaliemie și agravarea funcției renale (inclusiv insuficiența renală acută), în comparație cu utilizarea unui singur inhibitor al sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Blocarea dublă (de exemplu, prin combinarea unui inhibitor ECA cu un antagonist al receptorului angiotensinei II) trebuie limitată la cazuri individuale, dublată de monitorizarea strictă a funcției renale, a potasemiei și a tensiunii arteriale.

*Estramustină:*

Risc de creștere a reacțiilor adverse, cum este angioedemul.

*Cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)*

Pacienții tratați concomitent cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) pot prezenta un risc crescut de hiperkaliemie (vezi pct. 4.4).

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

Deși potasiul seric rămâne, de obicei, în limite normale, la anumiți pacienți tratați cu perindopril, în special în asociere cu insuficiență renală (efect hiperkaliemic aditiv) poate apărea hiperkaliemie (potențial letală). Diureticele care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamterenă sau amiloridă), suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu pot duce la creșteri semnificative ale potasiului seric. De asemenea, trebuie avut grijă când perindoprilul este administrat concomitent cu alți agenți care cresc potasiul seric, cum ar fi trimetoprimul și cotrimoxazolul (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece trimetoprimul este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiu, cum ar fi amiloridul. Prin urmare, nu se recomandă combinarea perindoprilului cu medicamentele menționate mai sus. Dacă este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizare frecventă a potasiului plasmatic.

Utilizarea spironolactonei în insuficiența cardiacă este descrisă mai jos.

*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.

*Litiu:*

Au fost raportate creșteri reversibile ale litemiei și ale toxicității acestuia (neurotoxicitate severă) în timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA. Nu se recomandă combinarea perindoprilului cu litiul. Dacă se dovedește necesară asocierea, este recomandată monitorizarea atentă a litemiei (vezi pct. 4.4).

Utilizare concomitentă ce necesită o atenție deosebită:

*Medicamente antidiabetice (insuline, medicamente hipoglicemiante):*

Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă a inhibitorilor ACE și a



medicamentelor antidiabetice (insulină, medicamente hipoglicemiante orale) poate determina o creștere a efectului de scădere a glicemiei, cu risc de hipoglicemie. Apariția acestui fenomen a fost mai probabilă în primele săptămâni de tratament combinat și la pacienții cu insuficiență renală.

*Diuretice care nu economisesc potasiul:*

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

*În cazul hipertensiunii arteriale, când terapia diuretică anterioară poate să fi produs hipovolemie/depleție salină, diureticul trebuie întrerupt înainte de inițierea administrării inhibitorului ECA, caz în care poate fi apoi reintrodus un diuretic care nu economisește potasiu sau inhibitorul ECA trebuie inițiat cu o doză mică și crescut progresiv.*

*În caz de insuficiență cardiacă congestivă tratată cu diuretice, inhibitorul ECA trebuie inițiat cu o doză foarte mică, posibil după reducerea dozei de diuretic care nu economisește potasiu.*

În toate cazurile, funcția renală (creatininemia) trebuie monitorizată în primele săptămâni de tratament cu inhibitori ECA.

*Diuretice care economisesc potasiul (eplerenonă, spironolactonă):*

Cu eplerenonă sau spironolactonă la doze de 12,5 mg până la 50 mg pe zi și cu doze mici de inhibitori ECA:

În tratamentul insuficienței cardiace clasa NYHA II-IV cu o fracție de ejeție <40% și tratată anterior cu inhibitori ECA și diuretice de ansă, riscul de hiperkaliemie, cu potențial letal, în special în cazul nerespectării recomandărilor privind prescrierea acestei combinații.

Înainte de a iniția asocierea, este necesară verificarea absenței hiperkaliemiei și a insuficienței renale.

În prima lună de tratament se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei și a creatinemiei, la început - o dată pe săptămână și, ulterior, lunar.

*Racecadotril:*

Se știe că inhibitorii ECA (de exemplu, perindoprilul) pot determina angioedem. Acest risc poate fi crescut atunci când sunt utilizați concomitent cu racecadotril (utilizat împotriva diareei acute).

*Inhibitori mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus):*

Pacienții care iau concomitent inhibitori mTOR pot prezenta un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

*Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv acidul acetilsalicilic  $\geq 3$  g/zi*

La administrarea inhibitorilor ECA concomitent cu medicamentele 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 inhibitori ECA 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.

*Utilizare concomitentă care necesită precauție*

*Gliptine (linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină):*

Creșterea riscului de angioedem, datorită scăderii activității dipeptidil peptidazei IV (DPP-IV) de către gliptină, la pacienții tratați concomitent cu inhibitor ECA.

#### *Simptomimetice*

Simptomimeticele pot să scadă efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.

#### *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.

#### *Legate de amlodipină*

#### *Nu se recomandă utilizarea concomitentă:*

#### *Dantrolen (perfuzie)*

La animale, au fost observate fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular în asociere cu hiperkaliemie, după administrarea de verapamil și dantrolen intravenos. Din cauza riscului de hiperkaliemie, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante de calciu, cum ar fi amlodipina, la pacienții susceptibili la hipertermie malignă și în tratamentul hipertermiei maligne.

#### *Asocieri care necesită prudență deosebită:*

#### *Inhibitori ai CYP3A4*

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

#### *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 - *Hipericum perforatum*).

#### *Utilizare concomitentă care trebuie luată în considerare*

Efectele hipotensive ale amlodipinei se adaugă efectelor de reducere a tensiunii arteriale ale altor medicamente cu proprietăți antihipertensive

#### *Tacrolimus*

Există un risc de creștere a concentrațiilor plasmatice de tacrolimus în cazul administrării concomitente cu amlodipină, dar mecanismul farmacocinetic al acestei interacțiuni nu este pe deplin cunoscut. 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.

#### *Claritromicină*

Claritromicina este un inhibitor al CYP3A4. La pacienții tratați cu claritromicină și amlodipină există un risc crescut de hipotensiune arterială. La administrarea concomitentă de amlodipină și claritromicină se recomandă monitorizarea atentă a pacienților.

#### *Inhibitori mTOR*

Inhibitorii mTOR, cum sunt sirolimus, temsirolimus și everolimus, sunt substraturi ale CYP3A. Amlodipina este un inhibitor slab al CYP3A. În cazul utilizării concomitente a inhibitorilor mTOR, amlodipina poate crește concentrația plasmatică a inhibitorilor 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 plasmatică a ciclosporinei (în medie cu 0% până la 40%). Trebuie luată în considerare monitorizarea concentrațiilor plasmatică ale ciclosporinei la pacienții cu transplant renal în tratament cu amlodipină, și reducerea dozei de ciclosporină, dacă este necesar.

#### *Simvastatină*

Administrarea concomitentă de doze multiple de amlodipină 10 mg în asociere cu simvastatină 80 mg a determinat o creștere de 77% a concentrațiilor simvastatinei, comparativ cu monoterapia cu simvastatină. La pacienții în tratament cu amlodipină, doza de simvastatină trebuie limitată la 20 mg pe zi.

#### Alte asocieri:

În studiile clinice de interacțiune, amlodipina nu a avut efect asupra farmacocineticii atorvastatinei, digoxinei, sau warfarinei.

Administrarea de amlodipină și grapefruit sau suc de grapefruit nu este recomandată, deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, determinând creșterea efectului de scădere a tensiunii arteriale.

#### *Asocieri legate de Amlessa*

#### Utilizare care necesită prudență deosebită

#### *Baclofen*

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

#### Asocieri care trebuie luate în considerare

- Medicamente antihipertensive (cum sunt, beta-blocantele) și vasodilatatoare:  
Asocierea acestor medicamente poate intensifica efectul hipotensiv al perindoprilului și amlodipinei.  
Asocierea cu nitroglicerina și alți nitrați sau alte medicamente vasodilatatoare poate scădea și mai mult tensiunea arterială și, prin urmare, trebuie abordată cu prudență.
- Corticosteroizi, tetracosactidă: scăderea efectului antihipertensiv (retenție de sare și apă datorită corticosteroizilor).
- Alfa-blocante (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin): creșterea efectului antihipertensiv și risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică.
- Amifostină: poate intensifica efectul antihipertensiv al amlodipinei.
- Antidepresive triciclice/antipsihotice/anestezice: efect antihipertensiv crescut și risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

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

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

## 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).

Rezultatele 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.

Este cunoscut faptul 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. Datele obținute la un număr limitat de sarcini expuse nu au indicat nicio reacție adversă a amlodipinei și a altor antagoniști ai receptorilor de calciu asupra sănătății fătului. Cu toate acestea, poate exista riscul întârzierii nașterii. 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 Amlessa 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

### *Pentru perindopril*

Nu au existat efecte asupra performanței reproductive sau fertilității.

### *Pentru amlodipină*

Au fost raportate modificări biochimice reversibile în capul spermatozoidelor la unii pacienți tratați cu

blocante ale canalelor de calciu. Datele clinice sunt insuficiente în ceea ce privește efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității. Într-un studiu la șobolani, s-au constatat efecte adverse asupra fertilității masculine (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 Amlessa asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Când se conduc vehicule sau se folosesc utilaje, trebuie să se țină seama că, ocazional, pot apărea amețeli sau oboseală.

#### 4.8 Reacții adverse

##### a. Rezumat al profilului de siguranță

Reacțiile adverse cele mai frecvent raportate la perindopril și amlodipină administrate în monoterapie sunt: edem, somnolență, amețeli, cefalee (în special la începutul tratamentului), disgeuzie, parestezie, insuficiență vizuală (inclusiv diplopie), tinitus, vertij, palpitații, eritem facial tranzitoriu, hipotensiune arterială (și efecte legate de hipotensiunea arterială), dispnee, tuse, durere abdominală, greață, vărsături, dispepsie, modificări ale tranzitului intestinal, diaree, constipație, prurit, erupție cutanată tranzitorie, exantem, edem articular (umflături articulare), spasme musculare, fatigabilitate, astenie.

##### b. Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul tratamentului cu 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 ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ );
- rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ );
- foarte rare ( $< 1/10000$ );
- cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

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

MedDRA Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență	
		Amlodipină	Perindopril
Infecții și infestări	Rinită	Mai puțin frecvente	Foarte rare
Tulburări hematologice și limfatic	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
Tulburări ale sistemului imunitar	Anemie hemolitică la pacienții cu deficiență congenitală de G-6PDH (vezi pct. 4.4)	-	Foarte rare
	Hipersensibilitate	Foarte rare	Mai puțin frecvente
Tulburări endocrine	Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)	-	Rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie (vezi pct.4.4 și 4.5)	-	Mai puțin frecvente*
	Hiperkaliemie, reversibilă la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4)	-	Mai puțin frecvente*

	Hiponatremie	-	Mai puțin frecvente*
	Hiperglicemie	Foarte rare	-
Tulburări psihice	Insomnie	Mai puțin frecvente	-
	Modificări ale dispoziției (inclusiv anxietate)	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Depresie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Tulburări ale somnului	-	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență (în special la începutul tratamentului)	Frecvente	-
	Amețeli (în special la începutul tratamentului)	Frecvente	Frecvente
	Cefalee (în special la începutul tratamentului)	Frecvente	Frecvente
	Disgeuzie	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Tremor	Mai puțin frecvente	-
	Hipoestezie	Mai puțin frecvente	-
	Parestezie	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Sincopă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Confuzie	Rare	Foarte rare
	Hipertonie	Foarte rare	-
	Neuropatie periferică	Foarte rare	-
	Accident vascular cerebral, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc (vezi pct. 4.4)	-	Foarte rare
Tulburări extrapiramidale	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 (vezi pct. 4.4)	-	Foarte rare
	Infarct miocardic, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Foarte rare
	Aritmii (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)	Mai puțin frecvente	Foarte rare
Tulburări vasculare	Eritem facial tranzitoriu	Frecvente	Rare
	Hipotensiune arterială (și efecte legate de hipotensiune arterială)	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Vasculită	Foarte rare	Mai puțin frecvente*
	Sindrom Raynaud	-	Cu frecvență

			necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Dispnee	Frecvente	Frecvente
	Tuse	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Bronhospasm	-	Mai puțin frecvente
	Pneumonie cu eozinofile	-	Foarte rare
Tulburări gastro-intestinale	Hiperplazie gingivală	Foarte rare	-
	Durere abdominală	Frecvente	Frecvente
	Grețură	Frecvente	Frecvente
	Vărsături	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Dispepsie	Frecvente	Frecvente
	Tulburări ale tranzitului intestinal	Frecvente	-
	Xerostomie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Diaree	Frecvente	Frecvente
	Constipație	Frecvente	Frecvente
	Pancreatită	Foarte rare	Foarte rare
	Gastrită	Foarte rare	-
Tulburări hepatobiliare	Hepatită, icter	Foarte rare	-
	Hepatită citolitică sau colestatică (vezi pct. 4.4)	-	Foarte rare
	Creșterea concentrațiilor plasmatiche ale enzimelor hepatice (mai frecvent însoțită de coleastăză)	Foarte rare	-
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Edem Quincke	Foarte rare	-
	Angioedem al feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui (vezi pct. 4.4)	Foarte rare	Mai puțin frecvente
	Erythema multiform	Foarte rare	Foarte rare
	Alopecie	Mai puțin frecvente	-
	Purpură	Mai puțin frecvente	-
	Descolorare cutanată	Mai puțin frecvente	-
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Prurit	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Rash, exantem	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Urticarie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Reacții de fotosensibilitate	Foarte rare	Mai puțin frecvente*
	Pemfigoid	-	Mai puțin frecvente*
	Agravarea psoriazisului	-	Rare
	Sindrom Stevens-Johnson	Foarte rare	-
	Dermatită exfoliativă	Foarte rare	-
Necroliză epidermică toxică	Cu frecvență necunoscută	-	
Tulburări musculo-	Edeme articulare	Frecvente	-

scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente*
	Mialgie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente*
	Crampe musculare	Frecvente	Frecvente
	Durere dorsală	Mai puțin frecvente	-
Tulburări renale și ale căilor urinare	Tulburări urinare, nocturie, polachiurie	Mai puțin frecvente	-
	Insuficiență renală	-	Mai puțin frecvente
	Insuficiență renală acută	-	Rare
	Anurie/oligurie	-	Rare
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Ginecomastie	Mai puțin frecvente	-
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Edem	Foarte frecvente	-
	Edeme periferice	-	Mai puțin frecvente*
	Fatigabilitate	Frecvente	-
	Durere toracică	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente*
	Astenie	Frecvente	Frecvente
	Durere	Mai puțin frecvente	-
	Indispoziție	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente*
	Febră	-	Mai puțin frecvente*
Investigații diagnostice	Creștere a greutateii corporale, scădere a greutateii corporale	Mai puțin frecvente	-
	Creștere a uremiei	-	Mai puțin frecvente*
	Creștere a creatininemiei	-	Mai puțin frecvente*
	Creștere a bilirubinemiei	-	Rare
	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice	-	Rare
	Scăderea hemoglobinemiei și hematocritului	-	Foarte rare
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Cădere	-	Mai puțin frecvente*

\* Frecvență calculată din studiile clinice pentru reacții adverse din rapoarte spontane

#### 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](mailto:adr@anm.ro)



Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

Nu există informații în ceea ce privește supradozajul cu Amlessa la oameni.

În cazul amlodipinei, experiența privind supradozajul intenționat la oameni este limitată. Supradozajul sever poate determina vasodilatație periferică excesivă cu hipotensiune arterială sistemică marcată și probabil prelungită. Orice hipotensiune arterială din cauza supradozajului cu amlodipină necesită monitorizarea cardiologică într-o unitate de terapie intensivă. Dacă nu există contraindicații, un vasoconstrictor poate fi util pentru refacerea tonusului vascular și a tensiunii arteriale. Perfuzia cu gluconat de calciu poate fi benefică pentru înlăturarea efectelor blocării canalelor de calciu. Amlodipina nu este dializabilă.

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

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. Tratatamentul 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, poate fi, de asemenea, luată în considerare administrarea unei perfuzii cu angiotensină II și/sau administrarea intravenoasă de catecolamine. Perindoprilul poate fi eliminat din circulația sistemică prin hemodializă (vezi pct. 4.4). Utilizarea unui pacemaker este indicată pentru bradicardia rezistentă la tratament. Semnele vitale, valorile serice ale electroliților și creatininemia trebuie monitorizate continuu.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Combinații de inhibitori ai ECA, inhibitori ai ECA și blocante ale canalelor de calciu, codul ATC: C09BB04.

#### *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 plasmatică (prin inhibarea feed-back-ului negativ al eliberării de renină) și scade secreția de aldosteron. Deoarece ECA inactivează bradikinină, inhibarea ECA determină, de asemenea, creșterea activității sistemului kalicreină-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.

#### Hipertensiunea arterială:

Perindoprilul este activ în toate stadiile hipertensiunii arteriale: ușoară, moderată, severă; se observă o scădere a tensiunii arteriale sistolice și diastolice, atât în clinostatism, cât și în ortostatism.

Perindoprilul scade rezistența vasculară periferică, determinând scăderea tensiunii arteriale. În consecință, crește fluxul sanguin periferic, fără efect asupra frecvenței cardiace.

De regulă, fluxul sanguin renal crește, în timp ce rata de filtrare glomerulară (RFG) este, de obicei, neschimbată.

Efectul antihipertensiv este maxim după 4-6 ore de la o doză unică și este susținut pe o perioadă de cel puțin 24 ore: efectul antihipertensiv înainte de doza următoare este de 87-100% din efectul maxim.

Scăderea tensiunii arteriale apare rapid. La pacienții care răspund la tratament, normalizarea tensiunii arteriale este atinsă într-o lună și este menținută fără apariția tahifilaxiei.

Înteruperea tratamentului nu determină efect de rebound.

Perindoprilul reduce hipertrofia ventriculară stângă.

S-a demonstrat că la om, perindoprilul are efect vasodilatator. Ameliorează elasticitatea arterelor mari și scade raportul medie/lumen din arterele mici.

#### Pacienți cu boală coronariană stabilă:

Studiul EUROPA a fost un studiu clinic multicentric, internațional, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat pe o durată de 4 ani.

Doisprezece mii două sute optsprezece (12218) pacienți cu vârstă peste 18 ani au fost randomizați cu 8 mg perindopril terț-butilamină (echivalentul a 10 mg perindopril arginină) (n=6110) sau cu placebo (n=6108).

Populația inclusă în studiu prezintă dovezi de boală coronariană fără niciun semn clinic de insuficiență cardiacă. În general, 90% dintre pacienți au avut în antecedente un infarct miocardic și/sau revascularizare coronariană. La majoritatea pacienților s-a administrat medicația de studiu alături de terapia convențională, incluzând antiagregante plachetare, hipolipemiente și beta-blocante.

Principalul criteriu de evaluare a eficacității a fost un criteriu compus din mortalitatea cardiovasculară, infarctul miocardic non-letal și/sau stop cardiac resuscitat cu succes. Tratamentul cu 8 mg perindopril terț-butilamină (echivalentul a 10 mg perindopril arginină) o dată pe zi a determinat o reducere absolută semnificativă a obiectivului final cu 1,9% (reducere a riscului relativ cu 20%, ÎI 95% [9,4; 28,6] - p<0,001).

La pacienții cu antecedente de infarct miocardic și/sau revascularizare, s-a observat o reducere absolută de 2,2% corespunzător la RRR de 22,4% (ÎI 95% [12,0; 31,6] - p<0,001) a criteriului de evaluare final comparativ cu placebo.

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

### *Amlodipină*

Amlodipina este un antagonist al calciului și inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu la nivelul mușchiului neted cardiac și vascular.

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:

1. 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.

2. 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 angină Prinzmetal sau angină vasospastică.

La pacienți cu hipertensiune arterială, o doză zilnică unică reduce semnificativ tensiunea arterială (atât în clinostatism cât și în ortostatism) pe o perioadă de 24 de ore.

La pacienți cu angină pectorală, o doză zilnică unică de amlodipină crește timpul total de efort, timpul până la instalarea anginei și timpul până la apariția subdenivelării cu 1 mm a segmentului ST și scade atât frecvența atacurilor de angină, cât și consumul de nitroglicerină.

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

Un studiu numit “Tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea infarctului miocardic” (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) a fost efectuat cu scopul de a compara terapii cu medicamente noi (amlodipină sau un inhibitor ECA, ca medicament de primă linie) și terapia cu un diuretic tiazidic, la pacienți cu hipertensiune arterială formă ușoară spre moderată. Nu au fost diferențe semnificative în ceea ce privește criteriul de evaluare principal între tratamentul pe bază de amlodipină și tratamentul cu diuretic tiazidic.

### Copii și adolescenți

Într-un studiu ce a inclus 268 copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani până la 17 ani cu hipertensiune arterială predominant secundară, au fost utilizate doze de amlodipină de 2,5 mg și 5,0 mg comparativ cu placebo; ambele doze de amlodipină au scăzut tensiunea arterială sistolică semnificativ mai mult decât placebo. Diferența dintre dozele de amlodipină nu a avut semnificație statistică.

Efectele pe termen lung ale amlodipinei asupra creșterii, pubertății și dezvoltării generale nu au fost studiate. Nu a fost stabilită nici eficacitatea pe termen lung a amlodipinei utilizată în copilărie, de scădere a morbidității și mortalității cardiovasculare la vârsta adultă.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Proporția și durata absorbției perindoprilului și amlodipinei din Amlessa 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. Prin urmare, 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.

#### Vârstnici, insuficiență cardiacă, insuficiență renală

Eliminarea perindoprilatului este scăzută la vârstnici, și, de asemenea, la pacienții cu insuficiență cardiacă sau insuficiență renală (vezi pct. 4.2). Prin urmare, urmărirea medicală obișnuită va include monitorizarea frecventă a creatininei și potasiului.

Clearance-ul perindoprilatului prin dializă este de 70 ml/min.

#### Insuficiență hepatică

Farmacocinetica perindoprilului este modificată la pacienții cu ciroză: clearance-ul hepatic al moleculei parentale este redus la jumătate. Cu toate acestea, cantitatea de perindoprilat formată nu este redusă și, prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### *Amlodipină*

#### Absorbție, distribuție, legarea de proteinele plasmatică

După administrarea orală a dozelor terapeutice, amlodipina este bine absorbită cu concentrații plasmatică maxime între 6-12 ore după administrarea dozei. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată între 64 și 80%. Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg.

Studiile *in vitro* au indicat că aproximativ 97,5% din amlodipina circulantă este legată de proteinele plasmatică.

Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de alimente.

#### Metabolizare, eliminare

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

#### Vârstnici

Timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime de amlodipină este similar la vârstnici și la tineri. Clearance-ul de amlodipină tinde să fie scăzut având ca rezultat creșteri ale ASC și a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții vârstnici. Creșterile ASC și timpului de înjumătățire prin eliminare la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă au fost conform așteptărilor pentru grupul de vârstă studiat.

#### Insuficiență hepatică

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

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### *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 masculii și nici la femelele de șobolan.

#### *Amlodipină*

##### Carcinogeneza, mutageneza, afectarea fertilității

La șobolani și șoarecii 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 pe kg greutate corporală, nu s-a evidențiat vreun efect carcinogenetic. Cea mai mare doză administrată (similară la șoareci cu doza maximă recomandată la om de 10 mg, raportată la mg pe m<sup>2</sup> 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.

Studiile asupra funcției de reproducere au arătat că antagoniștii de calciu induc efecte embriotoxice și/sau teratogene la mai multe specii de animale, manifestate în principal ca malformații scheletice distale.

Nu a fost evidențiat nici un 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 pe kg greutate corporală pe zi (de 8 ori\* doza maximă recomandată la om, de 10 mg, raportată la mg pe m<sup>2</sup> 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 pe 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.

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 pe kg greutate corporală.

\*Raportată la greutatea unui pacient de 50 kg.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Hidrogenocarbonat de sodiu  
Celuloză microcristalină (E460)  
Amidon de porumb pregelatinizat  
Amidonglicolat de sodiu (tip A)  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu (E470b)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

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

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister din OPA/Al/PVC/Al: cutie cu 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 și 100 comprimate.

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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**

10889/2018/01-11

10890/2018/01-11

10891/2018/01-11

10892/2018/01-11

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Decembrie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro/>.