

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BEATIL 4 mg/5 mg comprimate  
BEATIL 8 mg/5 mg comprimate  
BEATIL 4 mg/10 mg comprimate  
BEATIL 8 mg/10 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

BEATIL 4 mg/5 mg comprimate:

Fiecare comprimat conține perindopril terț-butilamină 4 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat).

BEATIL 8 mg/5 mg comprimate:

Fiecare comprimat conține perindopril terț-butilamină 8 mg și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat).

BEATIL 4 mg/10 mg comprimate:

Fiecare comprimat conține perindopril terț-butilamină 4 mg și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat).

BEATIL 8 mg/10 mg comprimate:

Fiecare comprimat conține perindopril terț-butilamină 8 mg și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

BEATIL 4 mg/5 mg comprimate: comprimate rotunde, plate, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de 8 mm, marcate pe o față cu „CH3”.

BEATIL 8 mg/5 mg comprimate: comprimate rotunde, plate, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de 8 mm, marcate pe o față cu „CH4”.

BEATIL 4 mg/10 mg comprimate: comprimate rotunde, plate, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de 11 mm, marcate pe o față cu „CH5”.

BEATIL 8 mg/10 mg comprimate: comprimate rotunde, plate, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de 11 mm, marcate pe o față cu „CH6”.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Beatil este indicat ca terapie de substituție în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale și/sau bolii arteriale coronariene stabile, la pacienții a căror tensiune arterială este controlată deja prin administrarea concomitentă de perindopril și amlodipină, în aceleași doze.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

## Doze

Un comprimat pe zi, în doză unică.

Combinatia de doze fixe nu este potrivita pentru tratamentul initial.

Dacă este necesară ajustarea dozei, aceasta trebuie realizată prin ajustarea treptată a dozelor pentru fiecare componentă în parte.

### *Insuficiență renală și vârstnici (vezi pct. 4.4 și 5.2)*

Eliminarea perindoprilatului este redusă la vârstnici și la pacienții cu insuficiență renală. Ca urmare, controlul medical de rutină va include monitorizarea frecventă a creatininei și potasiului.

Beatil poate fi administrat la pacienții cu  $Cl_{cr} \geq 60$  ml/min și nu este indicat la pacienții cu  $Cl_{cr} < 60$  ml/min. La acești pacienți se recomandă ajustarea treptată a dozei, pentru fiecare componentă în parte.

Modificările concentrațiilor plasmatice ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul insuficienței renale. Amlodipina nu se poate elimina prin dializă.

### *Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2)*

Nu au fost stabilite recomandări privind dozele la pacienții cu insuficiență hepatică. Prin urmare, Beatil trebuie administrat cu prudență.

### *Copii și adolescenți*

Beatil nu trebuie administrat la copii și adolescenți, deoarece eficacitatea și toleranța perindoprilului administrat în monoterapie sau în combinație cu amlodipina nu au fost stabilite la aceste grupe de vârstă.

## Mod de administrare

Administrare orală. Administrat de preferat dimineața, înainte de ingestia de alimente.

## **4.3 Contraindicații**

### Cu privire la perindopril

- Hipersensibilitate la perindopril sau la oricare alt inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA);
- Antecedente de angioedem asociat cu o terapie anterioară cu inhibitor al ECA;
- Angioedem ereditar sau idiopatic;
- Trimestrele al 2-lea și al 3-lea de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6);
- Administrarea concomitentă a Beatil cu medicamente care conțin aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ( $RFG < 60$  ml/min și  $1,73$  m<sup>2</sup>), (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1);
- Administrarea concomitentă cu combinația sacubitril/valsartan. Beatil nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.4 și 4.5);
- Tratamente extracorporale care cauzează contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5);
- Stenoză bilaterală semnificativă a arterei renale sau stenoză a arterei unui rinichi unic funcțional (vezi pct. 4.4).

### Cu privire la amlodipină

- Hipersensibilitate la amlodipină sau la oricare alt derivat de dihidropiridină;
- Hipotensiune arterială severă;
- Șoc, inclusiv șoc cardiogen;
- Obstrucție a căii de ejecție a ventriculului stâng (de exemplu stenoză aortică de grad mare);
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic, consecutivă unui infarct miocardic acut.

### Cu privire la Beatil

Toate contraindicațiile detaliate mai sus, privind fiecare componentă individuală, sunt valabile și pentru combinația fixă Beatil.

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

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

Toate atenționările detaliate mai jos, privind fiecare componentă individuală, sunt valabile și pentru combinația fixă Beatil.

##### Cu privire la perindopril:

##### Boală coronariană stabilă

Dacă în timpul primei luni de tratament cu perindopril apare un episod de angină pectorală instabilă (major sau nu), trebuie efectuată o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu, înainte de continuarea tratamentului.

##### Hipotensiune arterială

Inhibitorii ECA pot determina o scădere a tensiunii arteriale. Hipotensiunea arterială simptomatică este observată rareori la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații, iar posibilitatea de apariție este mai mare la pacienții cu depleție volemică determinată, de exemplu, prin tratament cu diuretice, dietă hiposodată, dializă, diaree sau vărsături sau la cei care prezintă hipertensiune arterială severă dependentă de renină (vezi pct. 4.5 și 4.8). Hipotensiunea arterială simptomatică a fost observată la pacienți cu insuficiență cardiacă simptomatică, cu sau fără insuficiență renală asociată. Cel mai probabil, aceasta apare la acei pacienți cu grad mai sever de insuficiență cardiacă, reflectat de administrarea unor doze mari de diuretice de ansă, hiponatremie sau insuficiență renală funcțională. La pacienții cu risc crescut de apariție a hipotensiunii arteriale simptomatice, inițierea tratamentului și ajustarea dozelor trebuie strict monitorizate (vezi pct. 4.2 și pct. 4.8). Aceste recomandări sunt valabile și pentru pacienții cu boală cardiacă ischemică sau boală vasculară cerebrală, la care o scădere excesivă a tensiunii arteriale poate determina infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Dacă apare hipotensiunea arterială, pacientul trebuie așezat în decubit dorsal și, dacă este necesar, trebuie administrată intravenos o soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Un răspuns hipotensiv tranzitoriu nu reprezintă o contraindicație pentru administrarea dozelor următoare, care, de regulă, pot fi utilizate fără dificultate după ce tensiunea arterială a crescut ca urmare a expansiunii volemică.

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă, care au valori normale sau scăzute ale tensiunii arteriale, poate să apară o scădere suplimentară a tensiunii arteriale sistemice la administrarea perindopril. Acest efect este anticipat și, de obicei, nu este un motiv pentru întreruperea tratamentului. Dacă hipotensiunea arterială devine simptomatică, poate fi necesară o reducere a dozei sau întreruperea tratamentului cu perindopril.

##### Stenoză aortică și mitrală/cardiomiopatie hipertrofică

Similar celorlalți inhibitori ai ECA, perindoprilul trebuie administrat cu prudență la pacienții cu stenoză a valvei mitrale și obstrucție a căii de ejecție a ventriculului stâng, cum sunt stenoza aortică sau cardiomiopatia hipertrofică.

##### Deteriorare a funcției renale

În cazurile de insuficiență renală (clearance-ul creatininei <60 ml/min), doza inițială de perindopril trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. 4.2), și apoi, în funcție de răspunsul pacientului la tratament. Monitorizarea regulată a kaliemiei și creatininemiei reprezintă o parte din conduita terapeutică pentru acești pacienți (vezi pct. 4.8).

La pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, hipotensiunea arterială apărută după inițierea tratamentului cu inhibitori ai ECA poate determina afectarea suplimentară a funcției renale. În această situație, a fost raportată insuficiența renală acută, de obicei reversibilă.

### Hipertensiune renovasculară

La unii pacienți cu stenoză bilaterală a arterei renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic, care au fost tratați cu inhibitori ai ECA, au fost observate creșteri ale concentrațiilor plasmaticice ale ureei și creatininei, reversibile, de obicei, după întreruperea tratamentului. Acest efect apare în special la pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.3). Dacă hipertensiunea renovasculară este prezentă, de asemenea, există un risc crescut de apariție a hipotensiunii arteriale severe și a insuficienței renale. La acești pacienți, tratamentul trebuie început cu doze mici, care vor fi crescute cu atenție, sub supraveghere medicală strictă. Deoarece tratamentul cu diuretice poate fi un factor favorizant în inducerea celor mai sus menționate, acesta trebuie întrerupt, iar funcția renală monitorizată în timpul primelor săptămâni de tratament cu perindopril. Poate apare pierderea funcției renale doar cu modificări minore ale valorilor creatininei serice chiar și la pacienții cu stenoză unilaterală a arterei renale.

Unii pacienți hipertensivi aparent fără afecțiuni vasculare renale pre-existente au prezentat o creștere, de obicei ușoară și tranzitorie, a concentrațiilor plasmaticice ale ureei și creatininei, în special când perindoprilul a fost administrat concomitent cu un diuretic. Această situație este mai probabil să apară la pacienți cu insuficiență renală pre-existentă. Pot fi necesare reducerea dozei și/sau întreruperea tratamentului cu diuretic și/sau perindopril.

### Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă

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

### Transplant renal

Nu există experiență privind administrarea de perindopril la pacienți cu transplant renal recent.

### Hipersensibilitate/Angioedem

Angioedem la nivelul feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui a fost raportat rar, la pacienții cărora li se administrează inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril (vezi pct. 4.8). Acesta poate să apară în orice moment în timpul tratamentului. În astfel de cazuri, trebuie întreruptă imediat administrarea perindoprilului și trebuie instituită monitorizarea adecvată, până la dispariția completă a simptomelor. În cazurile în care edemul a fost localizat doar la nivelul feței și buzelor, afecțiunea s-a remis, în general, fără tratament, deși antihistaminicele au fost utile pentru ameliorarea simptomelor.

Angioedemul asociat cu edem laringian poate fi letal. Când sunt implicate limba, glota sau laringele, care pot determina obstrucție a căilor respiratorii, trebuie instituit prompt tratament de urgență. Acesta poate include administrarea de adrenalină și/sau menținerea permeabilității căilor respiratorii. Pacientul trebuie să se afle sub supraveghere medicală strictă până la remisiunea completă și susținută a simptomelor.

Pacienții cu antecedente de angioedem, fără legătură cu terapia cu inhibitori ai ECA, pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului în timpul tratamentului cu inhibitori ai ECA (vezi pct 4.3).

Angioedemul intestinal a fost raportat rar, la pacienții cărora li se administrează inhibitori ai ECA. Acești pacienți au prezentat dureri abdominale (însoțite sau nu de greață sau vărsături); în unele cazuri nu a existat angioedem facial anterior, iar concentrațiile plasmaticice ale esterazei C-1 au fost normale. Angioedemul a fost diagnosticat prin tomografie abdominală, ecografie sau intervenție chirurgicală, iar simptomele s-au remis după întreruperea administrării inhibitorului ECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial al pacienților tratați cu inhibitori ai ECA, care prezintă dureri abdominale.

Administrarea perindoprilului concomitent cu combinația sacubitril/valsartan este contraindicată din cauza riscului crescut de apariție a angioedemului (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu combinația sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore de la administrarea ultimei doze din

tratamentul cu perindopril. Dacă tratamentul cu combinația sacubitril/valsartan este întrerupt, tratamentul cu perindopril nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore de la administrarea ultimei doze din tratamentul cu combinația sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu alți inhibitori ai NEP (de ex. racecadotril), gliptine (de exemplu linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) și inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) 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 și gliptinelor la un pacient care deja ia un inhibitor ECA.

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

Rar, pacienții cărora li s-au administrat inhibitori ai ECA în timpul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) efectuată cu dextran sulfat, au prezentat reacții anafilactoide care au pus viața în pericol. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ai ECA, înainte de fiecare afereză.

#### Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării

Pacienții cărora li s-au administrat inhibitori ai ECA în timpul tratamentului de desensibilizare (de exemplu, venin de himenoptere) au prezentat reacții anafilactoide. La acești pacienți, aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a administrării inhibitorilor ECA, dar acestea au reapărut la reluarea neadecvată a administrării.

#### Insuficiență hepatică

Rar, inhibitorii ECA au fost asociați cu un sindrom care debutează cu icter colestatic și progresează până la necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul acestui sindrom nu este cunoscut. Pacienții cărora li se administrează inhibitori ai ECA și care prezintă icter sau creșteri marcate ale valorilor serice ale enzimelor hepatice, trebuie să întrerupă administrarea inhibitorilor ECA și să fie supravegheați medical în mod corespunzător (vezi pct. 4.8).

#### Neutropenie/Agranulocitoză/Trombocitopenie/Anemie

La pacienții cărora li se administrează inhibitori ai ECA, a fost raportată apariția neutropeniei/ agranulocitozei, trombocitopeniei și anemiei. La pacienții cu funcție renală normală și fără alți factori favorizanți, neutropenia apare rar.

Perindoprilul trebuie administrat cu prudență deosebită la pacienții cu boli vasculare de colagen, la cei care urmează tratament imunosupresiv, tratament cu alopurinol sau procainamidă sau la cei care au o asociere a acestor factori, în special în cazul unei insuficiențe renale pre-existente. Unii dintre acești pacienți au prezentat infecții grave care, în câteva cazuri, nu au răspuns la tratamentul antibiotic intensiv. Dacă perindoprilul este administrat la acești pacienți, se recomandă monitorizarea periodică a numărului leucocitelor, iar pacienții trebuie instruiți să raporteze orice semn de infecție (cum sunt dureri în gât, febră).

#### Rasă

Inhibitorii ECA determină o frecvență mai mare de apariție a angioedemului la pacienții aparținând rasei negre comparativ cu celelalte rase.

Similar altor inhibitori ai ECA, perindoprilul poate fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la pacienții aparținând rasei negre, comparativ cu celelalte rase, posibil din cauza unei prevalențe mai mari a valorilor mici de renină la populația hipertensivă de rasă neagră.

#### Tuse

În timpul tratamentului cu inhibitori ai ECA a fost raportată tuse. În mod caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și dispare la întreruperea tratamentului. Tusea indusă de inhibitori ai ECA trebuie luată în considerare în cadrul diagnosticului diferențial al tusei.

#### Intervenție chirurgicală/Anestezie

La pacienții care urmează să fie supuși unei intervenții chirurgicale majore sau în timpul anesteziei cu medicamente care determină hipotensiune arterială, perindoprilul 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.

### Hiperkaliemie

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, degradare a funcției renale, vârsta (>70 ani), diabet zaharat, evenimente intercurrente, în special deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică și utilizare concomitentă de diuretice care economisesc potasiul (de exemplu: spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid), suplimente care conțin potasiu (inclusiv înlocuitori de sare), dar și acei pacienți cărora li se administrează alte medicamente asociate cu creșterea potasemiei (de exemplu, heparină, trimetoprim sau combinația cotrimoxazol, cunoscută și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol) și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocante ale receptorilor de angiotensină) poate apărea hiperkaliemie.

Utilizarea de suplimente care conțin potasiu, diuretice care economisesc potasiul sau substituenți de sare care conțin potasiu, în special la pacienții cu disfuncție renală, poate determina o creștere semnificativă a kaliemiei. Hiperkaliemia poate cauza aritmii grave, uneori letale. Dacă tratamentul concomitent cu medicamentele menționate anterior este considerat adecvat, administrarea trebuie efectuată cu precauție și cu monitorizarea regulată a potasemiei și a funcției renale (vezi pct. 4.5).

### Pacienți cu diabet zaharat

La pacienții cu diabet zaharat cărora li se administrează antidiabetice orale sau insulină, valoarea glicemiei trebuie monitorizată strict în prima lună de tratament cu un inhibitor al ECA (vezi pct. 4.5).

### Litiu

În general, nu se recomandă administrarea concomitentă a litiului cu perindopril (vezi pct. 4.5).

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

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

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

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

### Aldosteronism primar

În general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu vor răspunde la administrarea de medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea acestui medicament.

### Sarcina

Tratamentul cu inhibitori ai ECA nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazurilor în care continuarea tratamentului cu inhibitori ai ECA este considerată esențială, tratamentul pacientelor care doresc să rămână gravide trebuie schimbat cu un tratament antihipertensiv alternativ, al cărui profil de siguranță pentru utilizare în timpul sarcinii a fost stabilit. Când sarcina este confirmată, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este necesar, trebuie inițiată o terapie alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

### Cu privire la amlodipină

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării amlodipinei în criza hipertensivă.

#### Insuficiență cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu prudență.

În cadrul unui studiu pe termen lung controlat cu placebo, efectuat la pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasele III și IV NYHA), incidența raportată a edemului pulmonar a fost mai mare în grupul tratat cu amlodipină decât în grupul care a primit placebo (vezi pct. 5.1). Blocantele canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot crește riscul de apariție a viitoarelor evenimente cardiovasculare și mortalitatea.

#### Insuficiență hepatică

Timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit și valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică; nu au fost stabilite recomandări cu privire la doze. Ca urmare, tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat utilizând doze începând de la partea inferioară a intervalului de dozare și se recomandă prudență, atât la inițierea tratamentului, cât și la creșterea dozelor. La pacienții cu insuficiență hepatică severă poate fi necesară creșterea lentă a dozelor și monitorizarea atentă.

#### Vârstnici

La vârstnici se recomandă creșterea dozelor cu prudență (vezi pct. 4.2 și 5.2).

#### Insuficiență renală

La acești pacienți, amlodipina poate fi utilizată în dozele uzuale. Modificările concentrației plasmatice ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul insuficienței renale. Amlodipina nu este dializabilă.

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

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

#### Medicamente care induc hiperkaliemie

Unele medicamente sau clase de medicamente pot crește riscul de apariție a hiperkaliemiei: aliskiren, săruri care conțin potasiu, diuretice care economisesc potasiu, inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, AINS, heparine, medicamente imunosupresoare cum sunt ciclosporina sau tacrolimus și trimetoprim. Asocierea cu aceste medicamente crește riscul de apariție a hiperkaliemiei. Dacă este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizarea frecventă a potasemiei.

Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3)

#### *Aliskiren*

La pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală, risc de apariție a hiperkaliemiei, agravare a funcției renale și creștere a morbidității și mortalității cardiovasculare.

#### *Tratamente extracorporale*

Tratamentele extracorporale care cauzează contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ, cum sunt hemodializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane cu flux crescut (de exemplu membrane din poli(acrilonitril) și afereză cu lipoproteine cu densitate joasă cu dextransulfat, din cauza riscului crescut de apariție a reacțiilor anafilactoide severe (vezi pct. 4.3). Dacă este necesar un asemenea tratament,

trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană pentru dializă sau a unui antihipertensiv aparținând altei clase.

#### *Combinatia sacubitril/valsartan*

Administrarea perindoprilului concomitent cu combinația sacubitril/valsartan este contraindicată deoarece inhibarea concomitentă a neprilisinei și a ECA poate cauza creșterea riscului de apariție a angioedemului. Tratamentul cu combinația sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore de la administrarea ultimei doze din tratamentul cu perindopril. Tratamentul cu perindopril nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore de la administrarea ultimei doze din tratamentul cu combinația sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### Utilizarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4)

#### *Aliskiren*

La alți pacienți decât cei cu diabet zaharat sau insuficiență renală, risc de apariție a hiperkaliemiei, agravare a funcției renale și creștere a morbidității și mortalității cardiovasculare.

#### *Tratament concomitent cu inhibitor al ECA și blocant al receptorilor de angiotensină*

În literatură s-a raportat că, în cazul pacienților cu boală aterosclerotică dovedită, insuficiență cardiacă sau diabet zaharat cu afectare de organ în stadiu terminal, tratamentul concomitent cu inhibitor al ECA și blocant al receptorilor de angiotensină este asociat cu o frecvență mai mare a hipotensiunii arteriale, sincopelor, hiperkaliemiei și agravării funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu utilizarea unui singur medicament pentru sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Blocarea dublă (de exemplu, prin asocierea unui inhibitor al ECA cu un antagonist al receptorilor de angiotensină II) trebuie limitată la cazurile individuale bine definite și cu monitorizarea atentă a funcției renale, kaliemiei și tensiunii arteriale.

#### *Estramustină*

Risc de creștere a reacțiilor adverse, cum este edemul angioneurotic (angioedemul).

#### *Cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)*

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

#### *Diuretice care economisesc potasiu (de exemplu triamteren, amilorid), substituenți de sare care conțin potasiu*

Hiperkaliemie (potențial letală), în special în legătură cu insuficiența renală (efecte hiperkaliemice aditive).

Nu este recomandată administrarea perindoprilului în asociere cu medicamentele menționate mai sus (vezi pct. 4.4). Dacă, cu toate acestea, administrarea concomitentă este indicată, medicamentele trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizarea frecventă a kaliemiei. Pentru utilizarea spironolactonei în insuficiența cardiacă, vezi mai jos.

#### *Litiu*

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

#### Utilizarea concomitentă care necesită atenție deosebită

#### *Medicamente antidiabetice (insulină, antidiabetice orale hipoglicemizante)*

Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a medicamentelor antidiabetice (insulină, antidiabetice orale) poate să determine un efect mai puternic de scădere a glicemiei, cu risc de hipoglicemie.

Acest fenomen este mai probabil să apară în primele săptămâni de administrare a tratamentului asociat și la pacienți cu insuficiență renală.



### *Baclofen*

Efect antihipertensiv crescut. Tensiunea arterială trebuie monitorizată și, dacă este necesar, dozele de medicament antihipertensiv trebuie adaptate.

### *Diuretice care nu economisesc potasiu*

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

În hipertensiunea arterială, atunci când este posibil ca tratamentul diuretic administrat anterior să fi cauzat depleție volemică și/sau salină, fie trebuie întreruptă administrarea diureticului înaintea inițierii tratamentului cu inhibitor ECA, caz în care poate fi reintrodus ulterior un diuretic care nu economisește potasiul, fie trebuie inițiat tratamentul cu inhibitor ECA cu doze mici, care sunt crescute progresiv.

În insuficiența cardiacă congestivă tratată cu diuretice, tratamentul cu inhibitor ECA trebuie inițiat cu doze foarte mici, posibil după reducerea dozei de diuretic asociat care nu economisește potasiul. În toate situațiile, în primele săptămâni de administrare a tratamentului cu inhibitor ECA trebuie monitorizată funcția renală (valorile creatininei).

### *Diuretice care economisesc potasiu (epleronă, spironolactonă)*

În cazul administrării de epleronă sau spironolactone în doze cuprinse între 12,5 mg și 50 mg pe zi și cu doze mici de inhibitori ECA:

În tratamentul insuficienței cardiace clasele II-IV (NYHA) cu o fracție de ejeție <40% și tratate anterior cu inhibitori ECA și diuretice de ansă, risc de apariție a hiperkaliemiei, potențial letală, în special în cazul neobservării recomandărilor pentru prescriere a acestei asocieri.

Înainte inițierii asocierii, asigurați-vă că nu sunt prezente hiperkaliemie și insuficiență renală.

Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei și creatininemiei la începutul tratamentului o dată pe săptămână în prima lună și ulterior o dată pe lună.

### *Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv acid acetilsalicilic $\geq 3$ g/zi*

Când inhibitorii ECA sunt administrați concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu acid acetilsalicilic în doze antiinflamatoare, inhibitori de COX-2 și AINS neselective), poate apărea o scădere a efectului antihipertensiv. Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a AINS poate duce la creșterea riscului de deteriorare a funcției renale, incluzând insuficiența renală acută, și la creșterea kaliemiei, în special la pacienții cu funcția renală deja diminuată. Asocierea trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați în mod corespunzător, iar funcția renală trebuie monitorizată după inițierea tratamentului asociat și, în continuare, în mod periodic.

### *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).

### *Inhibitori ai activării factorului-țintă al rapamicinei la mamifere (mTOR) (de exemplu sirolimus, everolimus, temsirolimus)*

Pacienții tratați concomitent cu inhibitori ai mTOR pot prezenta un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

### Utilizarea concomitentă care necesită atenție

#### *Medicamente antihipertensive și vasodilatatoare*

Administrarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectele hipotensive ale perindoprilului. Administrarea concomitentă cu nitroglicerina, alți nitrați sau alte medicamente vasodilatatoare poate reduce suplimentar tensiunea arterială.

#### *Gliptine (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin)*

Risc crescut de apariție a angioedemului din cauza activității reduse a dipeptidil-peptidazei IV (DPP-IV) de către gliptină, la pacienți tratați și cu inhibitor ECA.

#### *Antidepresive tricilice/Antipsihotice/Anestezice*

Utilizarea concomitentă a anumitor medicamente anestezice, antidepresive tricilice și antipsihotice cu inhibitori ai ECA poate determina o reducere suplimentară a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).

#### *Simpatomimetice*

Simpatomimeticele pot reduce efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.

#### *Aur*

Rareori, la pacienții tratați cu aur administrat injectabil (aurotiomalat de sodiu), care au utilizat concomitent inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril, au fost raportate reacții de tip nitric (simptomele includ eritem facial tranzitoriu, grețuri, vărsături și hipotensiune arterială).

#### *Cu privire la amlodipină*

##### *Efectele altor medicamente asupra amlodipinei*

#### Inhibitori ai CYP3A4

Utilizarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice de tip azoli, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea semnificativă a expunerii la amlodipină, care are ca rezultat un risc crescut de apariție a hipotensiunii arteriale. Transpunerea clinică a acestor variații farmacocinetice poate fi mai pronunțată la vârstnici. Se recomandă monitorizarea clinică a pacienților și, ca urmare, poate fi necesară ajustarea dozei. Claritromicina este un inhibitor al CYP3A4. Există un risc crescut de hipotensiune arterială la pacienții cărora li se administrează claritromicină cu amlodipină. Se recomandă ținerea îndeaproape sub observație a pacienților în cazul administrării amlodipinei concomitent cu claritromicină.

#### Inductori ai CYP3A4

Concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia în eventualitatea administrării concomitente a inductorilor cunoscuți ai CYP3A4. Drept urmare, este necesară monitorizarea tensiunii arteriale și avută în vedere reglarea dozei, atât în timpul, cât și după administrarea concomitentă de medicamente, în special în cazul inductorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicina, *Hypericum perforatum*).

Administrarea de amlodipină cu grepfrut sau suc de grepfrut nu este recomandată deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, având ca rezultat creșterea efectului de reducere a tensiunii arteriale.

#### Dantrolen (soluție perfuzabilă)

La animale au fost observate fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular în asocieră cu hiperkaliemia după administrarea de verapamil și dantrolen intravenos. Din cauza riscului de hiperkaliemie, se recomandă evitarea administrării concomitente a blocanților canalelor de calciu, cum este amlodipina, la pacienții susceptibili de hipertermie malignă și în cadrul abordării terapeutice a hipertermiei maligne.

##### *Efectele amlodipinei asupra altor medicamente*

Efectele de reducere a tensiunii arteriale ale amlodipinei sunt aditive efectelor de reducere a tensiunii arteriale ale altor medicamente cu proprietăți antihipertensive.

### Tacrolimus

Există un risc de creștere a concentrațiilor tacrolimusului în sânge atunci când acesta este administrat concomitent cu amlodipina, dar mecanismul farmacocinetic al acestei interacțiuni nu este pe deplin înțeles. Pentru a evita toxicitatea tacrolimusului, administrarea de amlodipină la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrațiilor tacrolimusului în sânge și ajustarea dozelor de tacrolimus atunci când este adecvat.

### Inhibitori ai activării factorului-țintă al rapamicinei la mamifere (mTOR)

Inhibitorii mTOR cum sunt sirolimus, temsirolimus și everolimus sunt substraturi CYP3A. Amlodipina este un inhibitor CYP3A slab. La administrarea concomitentă cu inhibitori mTOR, amlodipina poate crește expunerea inhibitorilor mTOR.

### Ciclosporină

Nu au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă cu ciclosporină și amlodipină la voluntari sănătoși sau la alte populații cu excepția pacienților cu transplant renal, la care au fost observate creșteri variabile ale concentrației ciclosporinei (medie 0-40%). Trebuie luată în considerare monitorizarea nivelelor de ciclosporină la pacienții cu transplant renal la care se administrează amlodipină și trebuie redusă doza de ciclosporină, conform necesităților.

### Simvastatină

Administrarea concomitentă a unor doze multiple de amlodipină 10 mg cu simvastatină 80 mg a avut ca rezultat o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină în comparație cu simvastatina în monoterapie. La pacienții cărora li se administrează amlodipină limitați doza de simvastatină la 20 mg zilnic.

În studiile de interacțiune clinică, amlodipina nu a influențat proprietățile farmacocinetice ale atorvastatinei, digoxinei sau warfarinei.

### Cu privire la Beatil

Utilizare concomitentă care necesită atenție deosebită

#### *Baclofen*

Baclofenul potențează efectul antihipertensiv. Este necesară monitorizarea tensiunii arteriale și a funcției renale și ajustarea dozei medicamentului antihipertensiv.

### A se lua în considerare în cazul administrării concomitente

#### *Medicamente antihipertensive (cum sunt beta-blocantele) și vasodilatatoare*

Utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectele hipotensive ale perindoprilului și amlodipinei. Utilizarea concomitentă cu nitroglicerina și alți nitrați sau alte vasodilatatoare poate reduce în plus tensiunea arterială și, ca urmare, trebuie efectuată cu prudență.

#### *Corticosteroizi, tetracosactidă*

Determină reducerea efectului antihipertensiv (retenție salină și hidrică indusă de administrarea corticosteroizilor).

#### *Alfa-blocante (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin)*

Efect antihipertensiv crescut și risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică.

#### *Amifostină*

Amifostina poate potența efectul antihipertensiv al amlodipinei.

#### *Antidepresive triciclice/antipsihotice/anestezice*

Efect antihipertensiv crescut și risc crescut de hipotensiune arterială ortostatică.

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

Având în vedere efectele componentelor individuale ale acestui medicament combinat asupra sarcinii și alăptării:

Utilizarea Beatil nu este recomandată în primul trimestru de sarcină. Când o sarcină este planificată sau confirmată, trebuie inițiat un tratament alternativ cât mai curând posibil.

Utilizarea Beatil este contraindicată în trimestrele doi și trei de sarcină.

Utilizarea Beatil nu este recomandată în timpul alăptării. Ca urmare, trebuie decis dacă se va întrerupe alăptarea sau tratamentul cu Beatil, luând în considerare importanța acestui tratament pentru mamă.

## Sarcina

### *Cu privire la perindopril*

Utilizarea inhibitorilor ECA nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4).

Utilizarea inhibitorilor ECA este contraindicată în trimestrele al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenitate în urma expunerii la inhibitorii ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Cu excepția situației în care terapia cu inhibitor al ECA este considerată esențială, tratamentul pacienților care vor să rămână gravide trebuie schimbat cu tratamente antihipertensive alternative, ale căror profiluri de siguranță în timpul sarcinii au fost stabilite. Dacă se detectează sarcina, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie inițiat un tratament alternativ.

Se știe că expunerea la terapia cu inhibitori ai ECA în trimestrele al doilea și al treilea de sarcină induce fetotoxicitate la om (funcție renală diminuată, oligohidramnios, întârziere a osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie), (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la inhibitori ai ECA a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Sugarii ale căror mame au utilizat tratament cu inhibitori ai ECA trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3 și 4.4).

### *Cu privire la amlodipină*

Nu a fost stabilită siguranța administrării amlodipinei în timpul sarcinii la om.

În cadrul studiilor efectuate la animale, în cazul administrării de doze mari, a fost observată toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Utilizarea în timpul sarcinii este recomandată doar atunci când nu există o alternativă mai sigură și când boala însăși reprezintă un risc mai mare pentru mamă și făt.

## Alăptarea

### *Cu privire la perindopril*

Deoarece nu sunt disponibile informații privind utilizarea perindoprilului în timpul alăptării, perindoprilul nu este recomandat și sunt de preferat tratamente alternative, ale căror profiluri de siguranță în timpul alăptării au fost mai bine stabilite, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau prematur.

### *Cu privire la amlodipină*

Amlodipina este excretată în laptele uman. Proporția dozei materne primite de sugară a fost estimată într-un interval intercuartilic de 3-7%, cu o valoare maximă de 15%. Nu se cunoaște efectul amlodipinei asupra sugarului.

Trebuie decis dacă se va continua/întrerupe alăptarea sau tratamentul cu amlodipină, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului cu amlodipină pentru mamă.

### Fertilitatea

#### Cu privire la perindopril

Nu a fost niciun efect asupra capacității de reproducere sau fertilității.

#### Cu privire la amlodipină

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice privind efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. În cadrul unui studiu efectuat la șobolani au fost observate reacții 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 Beartil asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Când sunt conduse vehicule sau sunt folosite utilaje, trebuie luat în considerare faptul că, ocazional, pot apare scădere a tensiunii arteriale, cefalee, greață, amețeli sau fatigabilitate.

### **4.8 Reacții adverse**

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul tratamentului cu perindopril sau amlodipină administrate separat și sunt prezentate conform clasificării MedDRA, pe aparate, sisteme și organe, în funcție de următoarele frecvențe:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  până la  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  până la  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse	
		Amlodipină	Perindopril
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Mai puțin frecvente		Eozinofilie**
	Foarte rare	Leucopenie, Trombocitopenie	Agranulocitoză sau pancitopenie, Hemoglobinemie redusă și hematocrit redus, Leucopenie/neutropenie, Anemie hemolitică la pacienții cu deficit congenital de G6-PDH (vezi pct. 4.4), Trombocitopenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Foarte rare	Reacții alergice	
<b>Tulburări endocrine</b>	Rare		Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse	
		Amlodipină	Perindopril
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Mai puțin frecvente		Hipoglicemie (vezi pct. 4.4 și 4.5)**, Hiperkaliemie, reversibilă la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4)**, Hiponatremie**
	Foarte rare	Hiperglicemie	
<b>Tulburări psihice</b>	Mai puțin frecvente	Depresie, Modificări ale dispoziției (inclusiv anxietate), Insomnie	Depresie, Modificări ale dispoziției, Tulburări de somn
	Rare	Stare de confuzie	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Frecvente	Somnolență, Amețeli, Cefalee (în special la începutul tratamentului)	Amețeli, Cefalee, Parestezie, Vertij
	Mai puțin frecvente	Tremor, Disgeuzie, Sincopă, Hipoestezie, Parestezie	Somnolență**, Sincopă**
	Foarte rare	Hipertonie, Neuropatie periferică	Stare de confuzie
	Cu frecvență necunoscută	Tulburare extrapiramidală	
<b>Tulburări oculare</b>	Frecvente	Tulburări de vedere (incluzând diplopie)	Tulburări de vedere
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	Frecvente		Tinitus
	Mai puțin frecvente	Tinitus	
<b>Tulburări cardiace</b>	Frecvente	Palpitații	
	Mai puțin frecvente	Aritmii (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)	Palpitații**, Tahicardie**
	Foarte rare	Infarct miocardic	Angină pectorală (vezi pct. 4.4), Aritmii, Infarct miocardic, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)
<b>Tulburări vasculare</b>	Frecvente	Eritem facial tranzitoriu	Hipotensiune arterială (și efecte legate de hipotensiunea arterială)
	Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială	Vasculită**
	Rare		Hiperemie tranzitorie a feței și gâtului

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse	
		Amlodipină	Perindopril
	Foarte rare	Vasculită	Accident vascular cerebral, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)
	Cu frecvență necunoscută		Fenomen Raynaud
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Frecvente	Dispnee	Tuse, Dispnee
	Mai puțin frecvente	Tuse, Rinită	Bronhospasm
	Foarte rare		Pneumonie eozinofilică, Rinită
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	Frecvente	Dureri abdominale, Grețuri, Dispepsie, Modificări ale tranzitului intestinal (inclusiv diaree și constipație)	Dureri abdominale, Constipație, Diaree, Disgeuzie, Dispepsie, Grețuri, Vărsături
	Mai puțin frecvente	Vărsături, Xerostomie	Xerostomie
	Foarte rare	Pancreatită, Gastrită, Hiperplazie gingivală	Pancreatită
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Foarte rare	Hepatită, Icter, Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice*	Hepatită citolitică sau colestatică (vezi pct. 4.4)
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Frecvente		Prurit, Erupecie cutanată tranzitorie
	Mai puțin frecvente	Alopecie, Purpură, Modificări de culoare la nivelul pielii, Hiperhidroză, Prurit, Erupecie cutanată tranzitorie, Exantem, Urticarie	Urticarie (vezi pct. 4.4), Angioedem la nivelul feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui (vezi pct. 4.4), Reacții de fotosensibilitate**, Pemfigoid**, Hiperhidroză
	Rare		Agravare a psoriazisului
	Foarte rare	Angioedem, Eritem polimorf, Dermatită exfoliativă, Sindrom Stevens-Johnson, Edem Quinke, Fotosensibilitate	Eritem polimorf
	Cu frecvență necunoscută	Necroliză epidermică toxică	

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse	
		Amlodipină	Perindopril
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Edem maleolar, Crampe musculare	Crampe musculare
	Mai puțin frecvente	Artralgie, Mialgie, Dorsalgie	Artralgie**, Mialgie**
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Tulburări de micțiune, Nicturie, Frecvență crescută a urinărilor	Insuficiență renală
	Rare		Anurie/oligurie, Insuficiență renală acută
Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui	Mai puțin frecvente	Impotență, Ginecomastie	Disfuncție erectilă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Edem	
	Frecvente	Fatigabilitate, Astenie	Astenie
	Mai puțin frecvente	Dureri toracice, Dureri, Stare generală de rău	Dureri toracice**, Stare generală de rău**, Edeme periferice**, Pirexie**
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	Creștere ponderală, Scădere ponderală	Creștere a uremiei**, Creștere a creatininemiei**
	Rare		Creștere a bilirubinemiei, Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente		Căderi**

#### Cu privire la perindopril

\*\* Frecvența calculată din studiile clinice privind reacțiile adverse depistate din raportări spontane

#### Cu privire la amlodipină

\* În general, proporțional cu colestaza

#### *Studii clinice:*

În timpul perioadei de randomizare a studiului EUROPA au fost înregistrate numai evenimentele adverse grave. Câțiva pacienți au prezentat evenimente adverse grave: 16 (0,3%) din 6122 pacienți la care s-a administrat perindopril și 12 (0,2%) din 6107 pacienți la care s-a administrat placebo. În cazul pacienților la care s-a administrat perindopril, la 6 pacienți a fost observată hipotensiune arterială, la 3 pacienți a fost observat angioedem și la 1 pacient a fost observat stop cardiac. Comparativ cu placebo, mai mulți pacienți din grupul de tratament cu perindopril au întrerupt tratamentul din cauza apariției tusei, hipotensiunii arteriale sau altor intoleranțe: 6,0% (n=366), respectiv 2,1% (n=129).

#### 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 sunt date disponibile privind supradozajul cu Beatil la om.

##### *Cu privire la perindopril*

Sunt disponibile date limitate privind supradozajul la om. Simptomele asociate cu supradozajul 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 unei perfuzii intravenoase de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în poziție anti-șoc. Dacă este posibil, poate fi luată în considerare și administrarea angiotensinei II în perfuzie și/sau catecolamine intravenos. Perindoprilul poate fi eliminat din circulația sistemică prin hemodializă (vezi pct. 4.4). Implantarea unui pacemaker este indicată în cazul bradicardiei rezistente la tratament. Trebuie monitorizate continuu semnele vitale, valorile serice ale electroliților și creatininemia.

##### *Cu privire la amlodipină*

Experiența privind supradozajul intenționat la om este limitată.

##### *Simptomatologie*

Datele disponibile sugerează că supradozajul masiv poate determina vasodilatație periferică marcată și, posibil, o tahicardie reflexă. A fost raportată hipotensiune arterială sistemică marcată și probabil prelungită, care poate evolua până la șoc cu final 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 (inclusiv supraîncărcarea cu lichide) pentru a menține perfuzia și debitul cardiac pot fi factori precipitanți.

##### *Abordare terapeutică*

Hipotensiunea arterială semnificativă clinic determinată de supradozajul cu amlodipină necesită suport cardiovascular activ, inclusiv monitorizarea frecventă a funcțiilor cardiace și respiratorie, poziționarea pacientului în decubit dorsal cu membrele inferioare ridicate și evaluarea atentă a volemiei și debitului urinar. Poate fi utilă administrarea unui medicament vasoconstrictor în restabilirea tonusului vascular și a tensiunii arteriale, cu condiția să nu existe nicio contraindicație pentru utilizarea sa. Gluconatul de calciu intravenos poate fi benefic în inversarea efectelor de blocare a canalelor de calciu. În unele cazuri poate fi util lavajul gastric. La voluntarii sănătoși, s-a demonstrat că utilizarea de cărbune activat în decurs de până la 2 ore de la administrarea unei doze de amlodipină 10 mg reduce rata de absorbție a acesteia.

Deoarece amlodipina se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche, este improbabil ca dializa să fie eficace.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

### Cu privire la perindopril

#### Mecanism de acțiune

Perindoprilul este un inhibitor al enzimei care catalizează conversia angiotensinei I în angiotensină II (enzima de conversie a angiotensinei, ECA). Enzima de conversie sau kinaza este o exopeptidază care catalizează conversia angiotensinei I în peptida vasoconstrictoare, angiotensina II, și determină și transformarea vasodilatatorului bradikinină într-o heptapeptidă inactivă. Inhibarea ECA determină reducerea concentrațiilor plasmatică de angiotensină II, care duce la o activitate crescută a reninei plasmatică (prin inhibarea feedback-ului negativ al eliberării de renină) și la reducerea secreției de aldosteron. Deoarece ECA inactivează bradikinină, inhibarea ECA determină și o activitate crescută a sistemelor kaliceină-kinină circulatorii și locale (și astfel, activarea sistemului de prostaglandine). Este posibil ca acest mecanism să contribuie la acțiunea de reducere a tensiunii arteriale a inhibitorilor ECA și cu siguranță este parțial responsabil de efectele lor secundare (de exemplu tuse).

Perindoprilul acționează prin intermediul metabolitului său activ, perindoprilat. Ceilalți metaboliți nu au arătat nicio inhibare a activității ECA *in vitro*.

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### *Hipertensiune arterială*

Perindoprilul este activ în toate gradele hipertensiunii arteriale: ușoară, moderată, severă; se observă o reducere a tensiunii arteriale sistolice și diastolice atât în decubit dorsal, cât și în ortostatism.

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

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

Activitatea antihipertensivă este maximă între 4 și 6 ore după administrarea unei doze unice și se menține pentru cel puțin 24 de ore: efectele observate la concentrațiile plasmatică minime reprezintă aproximativ 87-100% din efectele observate la concentrațiile plasmatică maxime.

Reducerea tensiunii arteriale apare rapid. La pacienții respondenți, normalizarea este obținută în decurs de o lună și persistă fără apariția tahifilaxiei.

Înteruperea tratamentului nu determină un efect de rebound.

Perindoprilul reduce hipertrofia ventriculului stâng.

A fost confirmat faptul că perindoprilul și-a demonstrat proprietățile vasodilatatorii la om.

Îmbunătățește elasticitatea arterelor mari și reduce raportul tunică medie-lumen al arterelor mici.

Tratamentul asociat cu un diuretic tiazidic determină un efect sinergic de tip aditiv. Asocierea dintre un inhibitor al ECA și un diuretic tiazidic reduce, de asemenea, riscul de apariție a hipokaliemiei induse de tratamentul diuretic.

##### *Pacienți cu boală arterială coronariană stabilă*

Studiul EUROPA a fost un studiu clinic multicentric, internațional, randomizat, în dublu orb, controlat cu placebo, cu durata de 4 ani.

12.218 pacienți cu vârsta peste 18 ani au fost incluși prin randomizare în grupul de tratament cu perindopril terț-butilamină 8 mg (n=6.110) sau în grupul cu administrare de placebo (n=6.108).

Populația din studiu prezenta simptomatologie de boală arterială coronariană, fără semne clinice de insuficiență cardiacă. Per total, 90% dintre pacienți au avut în antecedente un infarct miocardic și/sau o revascularizare coronariană. La majoritatea pacienților s-a administrat medicația de studiu adițional tratamentul convențional, care a inclus: inhibitori plachetari, medicamente hipolipemiente și beta-blocante.

Principalul criteriu de evaluare a eficacității a fost compus din mortalitate cardiovasculară, infarct miocardic non-lethal și/sau stop cardiac resuscitat cu succes. Tratamentul cu perindopril terț-butilamină 8 mg administrat o dată pe zi, a determinat o reducere absolută semnificativă a criteriului principal de evaluare finală de 1,9% (reducere a riscului relativ [RRR] cu 20%, ÎI 95% [9,4; 28,6] – p<0,001).

La pacienții cu antecedente de infarct miocardic și/sau revascularizare a fost observată o reducere absolută cu 2,2% a criteriului principal de evaluare finală, corespunzând unei Reduceri a Riscului Relativ de 22,4% (ÎI 95% [12,0; 31,6] – p<0,001), comparativ cu placebo.

#### *Copii și adolescenți*

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării de perindopril la copii și adolescenți cu vârstă sub 18 ani (vezi pct. 4.2).

În cadrul unui studiu clinic deschis, non-comparativ, care a inclus 62 copii cu hipertensiune arterială cu vârsta cuprinsă între 2 și 15 ani și cu o rată a filtrării glomerulare >30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pacienților li s-a administrat perindopril în doză medie de 0,07 mg/kg corp. Doza a fost stabilită individual în funcție de profilul pacientului și de răspunsul tensiunii arteriale, până la o doză maximă de 0,135 mg/kg corp/zi.

59 pacienți au încheiat perioada de 3 luni, iar 36 pacienți au încheiat perioada suplimentară de studiu, adică au fost monitorizați timp de cel puțin 24 de luni (durata medie a studiului: 44 luni).

Tensiunea arterială sistolică și cea diastolică au rămas stabile de la includerea în studiu până la ultima evaluare la pacienții care au fost tratați cu alte medicamente antihipertensive înaintea studiului și au scăzut la pacienții care nu au mai fost tratați.

Mai mult de 75% dintre copii au avut tensiunea arterială sistolică și cea diastolică sub cea de-a 95-a percentilă la ultima evaluare.

Siguranța a fost corespunzătoare profilului de siguranță cunoscut pentru perindopril.

#### *Date din studii clinice privind blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)*

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.

### Cu privire la amlodipină

Amlodipina este un inhibitor al influxului ionilor de calciu, aparținând grupului dihidropiridine (blocant al canalelor lente de calciu sau antagonist al ionului de calciu) și inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu în mușchiul neted cardiac și vascular.

Mecanismul acțiunii antihipertensive a amlodipinei se datorează unui efect relaxant direct asupra mușchiului neted vascular. Mecanismul exact prin care amlodipina atenuează angina pectorală nu a fost determinat complet, dar amlodipina reduce povara ischemică totală prin următoarele două acțiuni:

- Amlodipina dilată arteriolele periferice și, astfel, reduce rezistența periferică totală (postsarcina) împotriva căreia lucrează inima. Deoarece frecvența cardiacă rămâne nemodificată, această facilitare a travaliului cardiac reduce consumul miocardic de energie și necesarul de oxigen.
- Probabil că mecanismul de acțiune al amlodipinei implică și dilatarea principalelor artere coronare și a arteriolelor coronare, atât din regiunile sănătoase, cât și din cele ischemice. Această dilatare crește aportul miocardic de oxigen la pacienții cu spasm al arterelor coronare (angina pectorală Prinzmetal sau angina pectorală variantă).

La pacienții cu hipertensiune arterială, administrarea o dată pe zi furnizează reduceri semnificative clinic ale tensiunii arteriale, atât în clinostatism, cât și în ortostatism, pe o perioadă de 24 de ore. Datorită debutului lent al acțiunii, hipotensiunea arterială acută nu este o caracteristică a administrării amlodipinei.

La pacienții cu angină pectorală, administrarea amlodipinei o dată pe zi crește timpul total al efortului, timpul până la debutul crizei de angină pectorală și timpul până la apariția subdenivelării segmentului ST cu 1 mm și reduce atât frecvența crizelor de angină pectorală, cât și consumul de comprimate care conțin nitroglicerină.

Amlodipina nu a fost asociată cu niciun efect metabolic advers sau modificare a profilului lipidelor plasmatică și este adecvată pentru utilizarea la pacienții cu astm bronșic, diabet zaharat și gută.

### Utilizarea la pacienții cu boală arterială coronariană (BAC)

Eficacitatea amlodipinei în prevenirea evenimentelor clinice la pacienții cu boală arterială coronariană (BAC) a fost evaluată în cadrul unui studiu independent, multicentric, randomizat, în dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 1.997 pacienți: Compararea Amlodipinei cu Enalapril în limitarea apariției trombozei (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT)). Din acești pacienți, 663 au fost tratați cu amlodipină 5-10 mg, 673 pacienți au fost tratați cu enalapril 10-20 mg, iar la 655 pacienți s-a administrat placebo, pe lângă tratamentul standard cu statine, beta-blocante, diuretice și aspirină, timp de 2 ani. Principalele rezultate privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 1. Rezultatele indică faptul că tratamentul cu amlodipină a fost asociat cu mai puține spitalizări pentru angină pectorală și proceduri de revascularizare la pacienții cu BAC.

<b>Tabelul 1. Incidența rezultatelor semnificative clinic în studiul CAMELOT</b>					
Ratele evenimentelor cardiovasculare [Nr. (%)]				Amlodipină comparativ cu Placebo	
Rezultate	Amlodipină	Placebo	Enalapril	Rata Riscului (ÎÎ 95%)	Valoarea <i>p</i>
<b>Criteriul principal de evaluare</b>					
Evenimente adverse cardiovasculare	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<b>Componente individuale</b>					
Revascularizare coronariană	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Spitalizare pentru angină pectorală	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002

IM neletal	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Accident vascular cerebral sau AIT	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Deces de cauză cardiovasculară	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Spitalizare pentru ICC	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Stop cardiac resuscitat	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Boală vasculară periferică nou-instalată	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Abrevieri: ICC=insuficiență cardiacă congestivă; ÎÎ=Interval de încredere; IM=infarct miocardic; AIT=accident ischemic tranzitor.

#### Utilizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă

Studiile clinice controlate privind hemodinamica și proba de efort, care au inclus pacienți cu insuficiență cardiacă clasele NYHA II-IV, au arătat că amlodipina nu a determinat deteriorare clinică, conform evaluării prin proba de efort, fracția de ejeție a ventriculului stâng și simptomatologia clinică.

Un studiu controlat cu placebo (PRAISE), conceput pentru a evalua pacienții cu insuficiență cardiacă clasele NYHA III și IV la care s-au administrat digoxină, diuretice și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) a arătat că amlodipina nu a determinat o creștere a riscului de mortalitate sau de mortalitate și morbiditate combinate la pacienții cu insuficiență cardiacă.

În cadrul unui studiu de urmărire, pe termen lung, controlat cu placebo (PRAISE-2) privind administrarea amlodipinei la pacienții cu insuficiență cardiacă clasele NYHA III și IV fără simptome clinice sau constatări obiective care să sugereze o boală ischemică de fond, la care s-au administrat doze constante de inhibitori ECA, digitalice și diuretice, amlodipina nu a avut niciun efect asupra mortalității totale și a mortalității de cauză cardiovasculară. În aceeași populație, amlodipina a fost asociată cu rapoartări mai frecvente de edem pulmonar.

#### Studiul privind tratamentul pentru prevenirea infarctului miocardic (ALLHAT)

Un studiu randomizat, în dublu orb, privind morbiditatea și mortalitatea, numit Tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea infarctului miocardic (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial – ALLHAT), a fost desfășurat pentru a compara scheme terapeutice mai noi: amlodipină 2,5-10 mg pe zi (blocant al canalelor de calciu) sau lisinopril 10-40 mg pe zi (inhibitor ECA) ca medicamente de primă intenție, administrate asociat cu diureticul tiazidic, clortalidona 12,5-25 mg pe zi în tratamentul hipertensiunii arteriale de intensitate ușoară până la moderată.

Un total de 33.357 pacienți hipertensivi cu vârsta de 55 de ani și peste, au fost repartizați aleatoriu și urmăriți în medie 4,9 ani. Pacienții au avut cel puțin un factor de risc suplimentar pentru boala coronariană (BC), incluzând infarct miocardic sau accident vascular cerebral în antecedente >6 luni înainte de recrutarea în studiu, altă boală cardiovasculară (BCV) aterosclerotică diagnosticată (per total 51,5%), diabet zaharat de tip 2 (36,1%), valori ale HDL-C<35 mg/dl (11,6%), hipertofie ventriculară stângă diagnosticată electrocardiografic sau ecocardiografic (20,9%), status de fumător în prezent (21,9%).

Criteriul principal de evaluare finală a fost compus din incidențele ICC letală și infarctului miocardic neletal. Nu a fost nicio diferență semnificativă în privința criteriului principal de evaluare finală între tratamentul cu amlodipină și cel cu clortalidonă (Risc relativ [RR]: 0,98 (ÎÎ 95% [0,90-1,07], p=0,65). Dintre criteriile secundare de evaluare finală, incidența insuficienței cardiace (componentă a unui criteriu principal cardiovascular combinat de evaluare finală) a fost semnificativ mai mare la grupul tratat cu amlodipină, comparativ cu grupul tratat cu clortalidonă (10,2%, comparativ cu 7,7%, RR 1,38 (ÎÎ 95% [1,25-1,52], p<0,001). Cu toate acestea, nu a fost nicio diferență semnificativă în privința mortalității de toate cauzele între tratamentul cu amlodipină și cel cu clortalidonă: RR=0,96 (ÎÎ 95% [0,89-1,02], p=0,20).

#### Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu care a implicat 268 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, cu hipertensiune arterială predominant secundară, compararea administrării de amlodipină în doze de 2,5 mg și 5 mg cu placebo a demonstrat că ambele doze au determinat reducerea semnificativă a tensiunii arteriale sistolice comparativ cu placebo. Diferența între cele două doze nu a fost semnificativă statistic.

Nu au fost efectuate studii privind efectele pe termen lung ale amlodipinei asupra creșterii, pubertății și dezvoltării generale. De asemenea, nu a fost stabilită eficacitatea pe termen lung a administrării de amlodipină în copilărie în privința reducerii morbidității și mortalității cardiovasculare la vârsta adultă. Vezi pct. 4.2.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Rata și gradul absorbției perindoprilului și amlodipinei din compoziția Beatil, nu sunt semnificativ diferite de rata și gradul absorbției perindoprilului și amlodipinei din compoziția comprimatelor care conțin o singură componentă activă.

### Cu privire la perindopril

#### Absorbție

După administrarea pe cale orală, absorbția perindoprilului este rapidă, iar concentrația plasmatică maximă este atinsă în decurs de o oră. Timpul de înjumătățire plasmatică a perindoprilului este de o oră.

Perindoprilul este un precursor medicamentos. 27% din doza de perindopril administrată ajunge în fluxul sanguin sub forma metabolitului activ perindoprilat. Pe lângă perindoprilatul activ, perindoprilul eliberează 5 metaboliți, toți inactivi. Concentrația plasmatică maximă de perindoprilat este atinsă în decurs de 3 până la 4 ore.

Deoarece ingestia de alimente reduce conversia la perindoprilat, și astfel biodisponibilitatea, perindoprilul terț-butilamina trebuie administrată pe cale orală într-o doză unică zilnică, dimineața, înainte de masă.

A fost demonstrată o relație liniară între doza de perindopril și expunerea plasmatică.

#### Distribuție

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

#### Eliminare

Perindoprilatul este eliminat în urină, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al fracției nelegate este de aproximativ 17 ore, atingând concentrații în platou în decurs de 4 zile.

#### Grupe speciale de pacienți

Eliminarea perindoprilatului este redusă la vârstnici și, de asemenea, la pacienții cu insuficiență cardiacă sau renală (vezi pct. 4.2). Ajustarea dozei este necesară în caz de insuficiență renală și se va face în funcție de gradul afectării (clearance-ul creatininei).

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

Cinetica perindoprilului este modificată la pacienții cu ciroză: clearance-ul hepatic al substanței nemodificate este înjumătățit. Cu toate acestea, cantitatea de perindoprilat format nu este redusă și, ca urmare, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### Cu privire la amlodipină

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

După administrarea pe cale orală în doze terapeutice, amlodipina este bine absorbită, atingând concentrațiile plasmatice maxime la 6-12 ore de la administrare. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată a fi între 64 și 80%. Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studiile *in vitro* au arătat că aproximativ 97,5% din amlodipina circulantă este legată de proteinele plasmatice.

Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de ingestia de alimente.

#### Metabolizare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 de ore și este proporțional cu administrarea unei doze pe zi. Amlodipina este metabolizată în proporție mare de către ficat în metaboliți inactivi, 10% din forma nemodificată și 60% din metaboliți fiind excretați în urină.

#### Insuficiență hepatică

Sunt disponibile foarte puține date clinice privind administrarea amlodipinei la pacienții cu insuficiență hepatică. Pacienții cu insuficiență hepatică prezintă un clearance al amlodipinei redus, care determină un timp de înjumătățire mai lung și o creștere a ASC de aproximativ 40-60%.

#### Vârstnici

Timpul necesar atingerii concentrației plasmatice maxime a amlodipinei este similar atât la pacienții vârstnici cât și la cei tineri. La pacienții vârstnici, clearance-ul amlodipinei tinde să fie redus, ducând la creșteri ale ASC și ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare. Creșterile ASC și ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă au fost conform așteptărilor pentru grupa de vârstă a pacienților incluși în studiu.

#### Copii și adolescenți

A fost efectuat un studiu de farmacocinetică la 74 copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani (din care 34 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și 28 pacienți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani), la care s-a administrat amlodipină în doze cuprinse între 1,25 mg și 20 mg, o dată sau de două ori pe zi. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și la adolescenții cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani clearance-ul oral tipic (Cl/F) a fost de 22,5 și, respectiv, 27,4 l/oră la băieți și de 16,4 și, respectiv, 21,3 l/oră la fete. A fost observată o mare variabilitate interindividuală. Datele raportate referitoare la copiii cu vârsta sub 6 ani sunt limitate. Vezi pct. 4.2.

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

#### Cu privire la perindopril

În cadrul studiilor privind toxicitatea ca urmare a administrării cronice pe cale orală (la șobolani și maimuțe), organul-țintă este rinichiul, cu leziuni reversibile.

În cadrul studiilor *in vitro* și *in vivo* nu a fost observată mutagenitate.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere (efectuate la șobolani, șoareci, iepuri și maimuțe) nu au arătat niciun semn de embriotoxicitate sau teratogenitate. Cu toate acestea, s-a demonstrat faptul că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, ca și clasă, cauzează reacții adverse asupra dezvoltării fetale în ultimele stadii de gestație, determinând deces fetal și malformații congenitale la rozătoare și iepuri: au fost observate leziuni renale și o creștere a mortalității peri- și postnatale.

Fertilitatea nu a fost afectată la șobolani femele sau masculi.

În cadrul studiilor de lungă durată efectuate la șobolani și șoareci, nu a fost observată carcinogenitate.

#### Cu privire la amlodipină

##### Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârziere a datei nașterii, durată a travaliului prelungită și supraviețuire redusă a puilor în cazul

administrării de doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

#### Influență asupra fertilității

La șobolanii tratați cu amlodipină (masculi timp de 64 de zile și femele timp de 14 zile înainte împerecherii), cu doze de până la 10 mg/kg/zi (de 8 ori\* doza maximă recomandată la om de 10 mg/zi, exprimată în mg/m<sup>2</sup>), nu a fost observat niciun efect asupra fertilității. În cadrul altui studiu efectuat la șobolani, în cadrul căruia șobolanii masculi au fost tratați cu amlodipină besilat timp de 30 de zile cu o doză comparabilă cu doza la om, exprimată în mg/kg, au fost găsite valori plasmatiche scăzute ale hormonului foliculostimulant și testosteronului, precum și scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoide mature și celule Sertoli.

#### Carcinogenitate, mutagenitate

Șobolanii și șoarecii la care s-a administrat amlodipină timp de 2 ani în dietă, în cantități calculate pentru a furniza valori zilnice ale dozelor de 0,5, 1,25 și 2,5 mg/kg/zi, nu au prezentat nicio dovadă privind carcinogenitatea. Doza cea mai mare (pentru șoareci similară cu, iar pentru șobolani cu valoare dublă\* față de doza clinică maximă recomandată la om de 10 mg/zi, exprimată în mg/m<sup>2</sup>) a fost apropiată de doza maximă tolerată la șoareci, dar nu și la șobolani.

Studiile privind mutagenitatea nu au evidențiat niciun efect legat de medicament, nici la nivelul genelor, nici al cromozomilor.

\*S-a luat în calcul un pacient cu greutatea de 50 kg.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Celuloză microcristalină tip 112  
Celuloză microcristalină tip 14  
Poliacrilin potasic  
Dioxid de siliciu coloidal hidrofob  
Stearat de magneziu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

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

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

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

Cutie cu blistere din PA-Al-PVC/Al, cu 30 de comprimate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

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



**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gedeon Richter România S.A.  
Str. Cuza Vodă Nr. 99-105  
540306 Târgu-Mureș, România

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ)**

9968/2017/01  
9969/2017/01  
9970/2017/01  
9971/2017/01

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

Data primei autorizări: Iunie 2012  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2017

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2023