

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ernyom 4 mg comprimate

Ernyom 8 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ernyom 4 mg comprimate

Fiecare comprimat conține perindopril terț-butilamină 4 mg corespunzător la perindopril 3,338 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 113, 5 mg.

Ernyom 8 mg comprimate

Fiecare comprimat conține perindopril terț-butilamină 8 mg corespunzător la perindopril 6,676 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 109, 5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Ernyom 4 mg comprimate

Comprimate rotunde, plate cu margine, cu aspect uniform, structură compactă și omogenă, cu margini intacte, de culoare albă, având marcate pe una din fețe litera P și cifra 4 despărțite de o linie mediană, cu diametrul de aprox. 8 mm.

Linia mediana are rol de divizare in doze egale.

Ernyom 8 mg comprimate

Comprimate rotunde, plate cu margine, cu aspect uniform, structură compactă și omogenă, cu margini intacte, de culoare albă, având marcate pe una din fețe litera P și cifra 8 despărțite de o linie mediană, cu diametrul de aprox. 8 mm.

Linia mediana are rol de divizare in doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Ernyom 4 mg comprimate

Hipertensiune arterială:

Tratamentul hipertensiunii arteriale.

Insuficiență cardiacă:

Tratamentul insuficienței cardiace manifeste.

Boală coronariană stabilă:

Reducerea riscului de apariție a evenimentelor cardiace la pacienții cu antecedente de infarct miocardic și/sau revascularizare coronariană.

#### **Ernyom 8 mg comprimate**

##### Hipertensiune arterială:

Tratamentul hipertensiunii arteriale.

##### Boală coronariană stabilă:

Reducerea riscului de apariție a evenimentelor cardiace la pacienții cu antecedente de infarct miocardic și/sau revascularizare coronariană.

## **4.2 Doze și mod de administrare**

### Mod de administrare

Se recomandă ca Ernyom să fie administrat o dată pe zi, dimineața, înainte de micul dejun. Doza trebuie individualizată în funcție de starea clinică a pacientului (vezi 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare) și de modificările tensiunii arteriale, ca răspuns la tratament.

### Doze

#### Hipertensiunea arterială

Ernyom poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu medicamente antihipertensive din alte clase terapeutice. (vezi pct.4.3, 4.4, 4.5 și 5.1)

Doza inițială recomandată este de 4 mg, administrată o dată pe zi, dimineața.

Pacienții cu activitate crescută a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (în special cei cu hipertensiune renovasculară, depleție de sare și/sau de volum, decompensare cardiacă sau hipertensiune arterială severă) pot prezenta o scădere excesivă a tensiunii arteriale după administrarea primei doze. La acești pacienți, doza inițială recomandată este de 2 mg și inițierea tratamentului se va efectua sub supraveghere medicală.

După o lună de tratament, doza unică zilnică poate fi crescută la 8 mg.

După instituirea tratamentului cu perindopril poate să apară hipotensiune arterială simptomatică; aceasta este mai frecventă la pacienții care sunt tratați concomitent cu diuretice. Ca urmare, se recomandă administrarea cu precauție, deoarece acești pacienți pot prezenta depleție de volum și/sau sare.

Dacă este posibil, tratamentul cu diuretice trebuie întrerupt cu 2-3 zile înainte de începerea tratamentului cu perindopril (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

La pacienții hipertensivi la care administrarea diureticului nu poate fi întreruptă, tratamentul cu perindopril trebuie inițiat cu o doză de 2 mg. Trebuie monitorizate funcția renală și kaliemia. Următoarele doze de Ernyom trebuie ajustate în funcție de modificările valorilor tensiunii arteriale ca răspuns la tratament. Dacă este necesar, tratamentul cu diuretice poate fi reluat.

La pacienții vârstnici, tratamentul trebuie inițiat cu o doză de 2 mg, care poate fi crescută progresiv la 4 mg după o lună, ulterior, dacă este necesar, la 8 mg, ținând cont de funcția renală (vezi tabelul de mai jos).

#### Insuficiența cardiacă manifestă

Se recomandă ca tratamentul cu perindopril, asociat în general cu un diuretic care nu economisește potasiu și/sau digoxină și/sau beta-blocant, să fie inițiat sub supraveghere medicală strictă, cu o doză inițială recomandată de 2 mg, administrată dimineața. Această doză poate fi crescută cu câte 2 mg, la intervale de cel puțin 2 săptămâni, până la o doză de 4 mg o dată pe zi, dacă este tolerată. Ajustarea dozei trebuie efectuată în funcție de răspunsul clinic la tratament al fiecărui pacient în parte.

În insuficiența cardiacă severă și la alți pacienți, considerați cu risc crescut (pacienți cu afectare a funcției renale și cu predispoziție la tulburări electrolitice, pacienți tratați concomitent cu diuretice și/sau cu medicamente vasodilatatoare), tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală atentă (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

La pacienții cu risc mare de hipotensiune arterială simptomatică, de exemplu pacienții cu depleție de sodiu cu sau fără hiponatremie, pacienții cu hipovolemie sau pacienții tratați cu diuretice în doze mari, aceste

deficite trebuie corectate, dacă este posibil, înainte de inițierea tratamentului cu Ernyom. Tensiunea arterială, funcția renală și kaliemia trebuie monitorizate strict, atât înainte, cât și în timpul tratamentului cu perindopril (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

#### Boala coronariană stabilă

Tratamentul cu Ernyom trebuie inițiat cu o doză de 4 mg, o dată pe zi, iar după două săptămâni doza va fi crescută la 8 mg, având în vedere funcția renală și dacă s-a dovedit că doza de 4 mg a fost bine tolerată.

Pacienții vârstnici trebuie tratați cu o doză de 2 mg, o dată pe zi, în prima săptămână, iar în următoarea săptămână li se va administra o doză de 4 mg, o dată pe zi, înainte de a crește doza până la 8 mg o dată pe zi, având în vedere funcția renală (vezi tabelul 1 „Ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală”). Doza trebuie crescută doar dacă doza anterioară, mai mică, a fost bine tolerată.

Ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală:

Doza la pacienții cu insuficiență renală trebuie calculată în funcție de clearance-ul creatininei, așa cum este descris în tabelul 1, prezentat mai jos:

Tabelul 1: Ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală

Clearance-ul creatininei (ml/min)	doza recomandată
$Cl_{Cr} \geq 60$	4 mg pe zi
$30 < Cl_{Cr} < 60$	2 mg pe zi
$15 < Cl_{Cr} < 30$	2 mg, la interval de 2 zile
Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă*	
$Cl_{Cr} < 15$	2 mg în ziua ședinței de dializă

\* În condiții de dializă, clearance-ul perindoprilatului este de 70 ml/min. La pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, doza trebuie administrată după ședința de dializă.

#### Ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică:

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare și pct. 5.2 Proprietăți farmacocinetice)

#### Utilizarea la copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța utilizării la copii și adolescenți nu au fost stabilite.

Ca urmare, nu este recomandată utilizarea la copii și adolescenți.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la perindopril, la oricare dintre excipienți sau la oricare alt inhibitor al ECA sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Antecedente de angioedem asociat terapiei anterioare cu inhibitori ai ECA;
- Angioedem ereditar sau idiopatic;
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6);
- Administrarea concomitentă a Ernyom cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau cu insuficiență renală ( $RFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

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

#### 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.

#### Medicamente care inhibă mTOR sau DPP-IV

La pacienții care au fost tratați concomitent cu inhibitori mTOR (de exemplu Temsirolimus) sau concomitent inhibitori DPP-IV (de exemplu vildagliptin) pot prezenta un risc crescut de angioedem. Trebuie avută precauție la începerea administrării a unui inhibitor de mTOR sau inhibitor de DPP-IV la un pacient care deja utilizează inhibitori ai ECA.

#### Boală coronariană stabilă

Dacă în timpul primei luni de tratament cu perindopril apare un episod de angină pectorală instabilă (major sau nu), raportul beneficiu/risc trebuie evaluat cu atenție, înainte de continuarea tratamentului.

#### Hipotensiune arterială

Inhibitorii ECA pot determina scăderea tensiunii arteriale. Hipotensiunea arterială simptomatică a fost rareori semnalată la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații și este mult mai probabil să apară la pacienții cu depleție volemică determinată, de exemplu, de tratament cu diuretice, regim alimentar hiposodat, dializă, diaree sau vărsături sau la cei cu hipertensiune arterială severă dependentă de renină (vezi pct. 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune și pct. 4.8 Reacții adverse). Hipotensiunea arterială simptomatică a fost observată la pacienții cu insuficiență cardiacă manifestă, cu sau fără insuficiență renală asociată. Cel mai probabil, aceasta apare la pacienții cu un 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 terapiei și ajustarea dozelor trebuie atent monitorizate (vezi pct. 4.2 Doze și mod de administrare și pct. 4.8 Reacții adverse). Aceleași considerații sunt valabile în cazul pacienților cu ischemie miocardică sau boli vasculare cerebrale, la care o scădere excesivă a tensiunii arteriale poate determina un infarct miocardic sau un accident vascular cerebral.

Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în decubit dorsal și, dacă este necesar, trebuie să se administreze o perfuzie intravenoasă cu soluție salină izotonă.

Apariția unui episod hipotensiv tranzitoriu, ca răspuns la tratament, nu constituie o contraindicație pentru continuarea tratamentului, care poate fi administrat, în mod obișnuit, fără probleme, odată ce tensiunea arterială a crescut după corectarea volemiei.

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă, cu valori normale sau scăzute ale tensiunii arteriale, Ernyom poate să determine o scădere suplimentară a tensiunii arteriale. Acest efect este anticipat și, de obicei, nu reprezintă un motiv pentru întreruperea tratamentului. Dacă hipotensiunea arterială devine simptomatică, poate fi necesară reducerea dozelor sau întreruperea tratamentului cu Ernyom.

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

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

#### Insuficiență renală

În cazurile de insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min), doza inițială de Ernyom trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. 4.2) și ulterior în funcție de răspunsul pacientului la tratament. La acești pacienți monitorizarea regulată a potasemiei și creatininemiei face parte din conduita terapeutică (vezi pct. 4.8 Reacții adverse).

La pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, hipotensiunea arterială apărută după instituirea tratamentului cu inhibitori ai ECA poate determina afectarea suplimentară a funcției renale.

În această situație, au fost raportate cazuri de insuficiență renală acută, de obicei reversibilă.

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 ureei și creatininei plasmatică, reversibile, de obicei, după întreruperea tratamentului. Acest efect apare în special la pacienții cu insuficiență renală. Dacă

hipertensiunea arterială renovasculară este, de asemenea, prezentă, există un risc crescut de apariție a hipotensiunii arteriale severe și a insuficienței renale. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat cu doze mici și crescute cu atenție, sub supraveghere medicală strictă. În timpul primelor săptămâni de tratament cu Ernyom, deoarece tratamentul cu diuretice poate fi un factor favorizant în inducerea celor mai sus menționate, acesta trebuie întrerupt și funcția renală trebuie monitorizată.

Unii pacienți hipertensivi, aparent fără afecțiuni vasculare renale preexistente, au prezentat o creștere, de obicei, ușoară și tranzitorie a ureei și creatininei plasmatice, în special atunci când perindoprilul a fost administrat concomitent cu un diuretic.

Este mult mai probabilă apariția acestui efect la pacienții cu insuficiență renală preexistentă. În acest caz, poate fi necesară reducerea dozei și/sau întreruperea tratamentului cu diuretice și/sau a tratamentului cu Ernyom.

#### 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 inhibitori ai 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 pacienții cu transplant renal recent.

#### Hipersensibilitate/ angioedem

Rar, la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, incluzând Ernyom, a fost raportată apariția angioedemului la nivelul feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui (vezi pct. 4.8 Reacții adverse). Acesta poate apărea oricând în timpul tratamentului. În aceste cazuri, tratamentul cu Ernyom trebuie întrerupt imediat și trebuie instituită o monitorizare adecvată, până la dispariția completă a simptomelor. În cazurile în care edemul a fost localizat doar la nivelul feței și buzelor, manifestările s-au remis, de obicei, fără tratament, cu toate că antihistaminicele au fost utile pentru ameliorarea simptomelor.

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

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei determină o frecvență mai mare de apariție a angioedemului la pacienții care aparțin rasei negre, comparativ cu celelalte rase.

Pacienții cu antecedente de angioedem necorelat cu administrarea inhibitorilor ECA pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului în cursul tratamentului cu inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.3 Contraindicații).

Angioedemul intestinal a fost raportat rar la pacienții cărora li se administrează inhibitori ai ECA. Acești pacienți au prezentat dureri abdominale (cu sau fără greață sau vărsături); în unele cazuri nu a existat angioedem facial anterior iar concentrațiile plasmatice ale esterazei C1 au fost în limita valorilor normale. Angioedemul a fost diagnosticat prin proceduri incluzând tomografie abdominală, ecografie sau intervenție chirurgicală iar simptomele s-au remis după întreruperea administrării inhibitorului ECA.

Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, care prezintă dureri abdominale.

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

Rar, pacienții cărora li s-au administrat inhibitori ai ECA în cursul 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 suspendarea temporară a terapiei cu inhibitori ai ECA, înainte de fiecare afereză.

### Reacții anafilactice în cursul desensibilizării

Pacienții cărora li s-au administrat inhibitori ai ECA în cursul terapiei de desensibilizare (de exemplu cu venin de himenoptere) au prezentat reacții anafilactoide. La aceiași pacienți, aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ai ECA, dar 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 tratați cu inhibitori ai ECA 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 Reacții adverse).

### Neutropenie/agranulocitoză/trombocitopenie/anemie

La pacienții tratați cu 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. Ernyom trebuie administrat cu precauție 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 dacă este prezentă și afectarea preexistentă a funcției renale. Unii dintre acești pacienți au prezentat infecții grave, care, în unele cazuri, nu au răspuns la tratamentul antibiotic intensiv. Dacă perindoprilul este administrat la acești pacienți, se recomandă monitorizarea regulată a numărului leucocitelor și pacienții trebuie atenționați să raporteze oricare semn de infecție (de exemplu dureri în gât, febră).

### Rasă

La pacienții care aparțin rasei negre, comparativ cu celelalte rase, inhibitorii ECA determină o frecvență mai mare de apariție a angioedemului.

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

### 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 cărora urmează să li se efectueze intervenții chirurgicale majore sau în timpul anesteziei cu medicamente care determină hipotensiune arterială, Ernyom poate bloca formarea de angiotensină II, secundar eliberării compensatorii de renină. Tratamentul trebuie întrerupt cu o zi înainte de intervenția chirurgicală. Dacă apare hipotensiunea arterială și se consideră că este din cauza acestui mecanism, poate fi corectată prin expansiune volemică.

### Hiperkaliemie

La unii pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, incluzând perindopril, a fost observată creșterea kaliemiei. Factorii de risc pentru apariția hiperkaliemiei includ pacienții cu insuficiență renală, degradare a funcției renale, vârstnici (>70 ani), diabet zaharat, evenimente intercurrente, în special deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică și pacienți care utilizează concomitent diuretice care economisesc potasiu (de exemplu spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid), suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu, sau acei pacienți care utilizează alte medicamente asociate cu creșterea concentrațiilor plasmatiche ale potasiului (de exemplu heparină). Administrarea suplimentelor de potasiu, a diureticelor care economisesc potasiu sau a substituenților de sare care conțin potasiu, în special de către pacienții cu insuficiență renală, poate determina o creștere semnificativă a kaliemiei. Hiperkaliemia poate determina aritmii grave, uneori letale. Dacă este necesară administrarea concomitentă a substanțelor menționate mai sus, administrarea trebuie efectuată cu precauție și cu monitorizarea frecventă a kaliemiei (vezi pct. 4.5).

### Pacienți cu diabet zaharat

La pacienții cu diabet zaharat tratați cu antidiabetice orale sau insulină, valoarea glicemiei trebuie monitorizată strict în timpul primei luni de tratament cu un inhibitor al ECA (vezi pct. 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune, Medicamente antidiabetice).

### Litiu

În general, nu este recomandată administrarea concomitentă a litiului cu perindopril (vezi pct. 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune).

### Diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu

În general, nu este recomandată administrarea concomitentă a perindoprilului cu diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu (vezi pct. 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune).

### 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).

### Lactoză

Acest medicament conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenilui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiența renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

### Medicamente care inhibă mTOR sau DPP-IV

Pacienții care au fost tratați concomitent cu inhibitori mTOR (de exemplu Temsirolimus) sau cu inhibitori DPP-IV (de exemplu vildagliptin) pot prezenta un risc crescut de angioedem. Trebuie avută precauție la începerea administrării a unui inhibitor de mTOR sau inhibitor de DPP-IV la un pacient care deja utilizează inhibitori ai ECA.

### Diuretice

La pacienții tratați cu diuretice, în special la cei cu depleție de volum și/sau sare, după inițierea tratamentului cu un inhibitor al ECA poate să apară o scădere marcată a tensiunii arteriale. Posibilitatea apariției efectelor hipotensive poate fi redusă prin întreruperea administrării diureticului, prin creșterea aportului de lichide sau sare, înainte de inițierea tratamentului cu doze mici și crescute progresiv de perindopril.

### Diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu

Deși concentrația plasmatică a potasiului rămâne, de obicei, în limita valorilor normale, la unii pacienți tratați cu perindopril poate să apară hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiu (de exemplu: spironolactonă, triamteren sau amilorid), suplimentele de potasiu sau înlocuitorii de sare care conțin potasiu pot determina o creștere semnificativă a concentrațiilor plasmatiche ale potasiului. ca urmare, asocierea perindoprilului cu medicamentele și substanțele menționate mai sus nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă este indicată administrarea concomitentă, din cauza hipokaliemiei diagnosticate, aceste medicamente trebuie utilizate cu precauție și cu monitorizarea frecventă a potasemiei.

### Litiu

În timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ai ECA au fost raportate creșteri reversibile ale concentrației plasmatice și toxicității litiului. Administrarea concomitentă a diureticelor tiazidice poate crește riscul de toxicitate al litiului, măbind suplimentar riscul de toxicitate al litiului determinat de inhibitorii ECA. Nu este recomandată administrarea perindoprilului cu litiu, dar dacă această asocieră se dovedește a fi necesară, trebuie efectuată o monitorizare atentă a litemiei (vezi pct. 4.4).

### Medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), inclusiv acidul acetilsalicilic $\geq 3$ g pe zi

La administrarea unui inhibitor al ECA concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu acid acetilsalicilic în doze antiinflamatoare, inhibitori de COX2 și AINS neselective), poate să apară scăderea efectului antihipertensiv. Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a AINS poate determina un risc crescut de înrăutățire a funcției renale, incluzând posibilitatea apariției insuficienței renale acute și creșterea kaliemiei, în special la pacienții cu funcție renală deja afectată. Asocierea trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați în mod corespunzător și trebuie acordată atenție specială monitorizării funcției renale după inițierea terapiei asociate și ulterior, în mod periodic.

### Medicamente antihipertensive și vasodilatatoare

Administrarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectul de scădere al tensiunii arteriale al perindoprilului. Administrarea concomitentă cu nitroglicerina și alți nitrați, sau alte vasodilatatoare, poate reduce suplimentar tensiunea arterială.

### Medicamente antidiabetice

Studiile epidemiologice au sugerat faptul că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a medicamentelor antidiabetice (insulină, medicamente 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 timpul primelor săptămâni de tratament asociat și la pacienții cu afectare a funcției renale.

### Acid acetilsalicilic, trombolitice, beta-blocante, nitrați

Perindoprilul poate fi administrat concomitent cu acidul acetilsalicilic (când este utilizat ca trombolitic), trombolitice, beta-blocante și/sau nitrați.

### Antidepresive triciclice/antipsihotice/anestezice

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

### Simpatomimetice

Simpatomimeticele pot reduce efectul de scădere a tensiunii arteriale al inhibitorilor ECA.

### Aur

Reacțiile de tip nitric (cu simptome care includ eritem facial tranzitor, greață, vărsături și hipotensiune arterială) au fost raportate rar la pacienții cărora li s-a administrat aur injectabil (aurotiomalat de sodiu) concomitent cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril.

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

### Sarcina

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

În ciuda faptului că dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. 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. Se cunoaște faptul că tratamentul cu IECA în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice



la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3). Dacă expunerea la IECA a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului. Nou născuții și sugarii ale căror mame au utilizat IECA trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi de asemenea pct. 4.3 și 4.4).

#### Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea medicamentului Ernyom în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea Ernyom și este de preferat ca în această perioadă să se utilizeze tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite, în special în cazul alăptării nou-născutului sau prematurului.

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

Ernyom nu influențează direct capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje dar, la unii pacienți, pot să apară reacții individuale legate de scăderea tensiunii arteriale, în special la începutul tratamentului sau în asociere cu alte tratamente antihipertensive.

#### **4.8 Reacții adverse**

În cursul tratamentului cu perindopril au fost observate următoarele reacții adverse care au fost clasificate în funcție de frecvență, astfel:

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).

#### Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rar au fost raportate scăderea valorilor hemoglobinei și hematocritului, trombocitopenie, leucopenie/neutropenie și agranulocitoză sau pancitopenie. La pacienții cu deficit congenital de G-6-PDH au fost raportate foarte rar cazuri de anemie hemolitică (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

#### Tulburări metabolice și de nutriție

Cu frecvență necunoscută: hipoglicemie (vezi pct. 4.4 și 4.5).

#### Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: tulburări ale dispoziției și ale somnului

#### Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: cefalee, amețeli, vertij, parestezii

Foarte rare: confuzie

#### Tulburări oculare

Frecvente: tulburări de vedere

#### Tulburări acustice și vestibulare

Frecvente: tinitus

#### Tulburări cardiace

Foarte rare: aritmie, angină pectorală, infarct miocardic și accident vascular cerebral, posibil secundar hipotensiunii arteriale marcate, la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4).

#### Tulburări vasculare:

Frecvente: hipotensiune arterială și simptome asociate hipotensiunii arteriale

Foarte rare: accident vascular cerebral, posibil secundar hipotensiunii arteriale marcate la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4).

Cu frecvență necunoscută: vasculită.

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Frecvente: tuse, dispnee

Mai puțin frecvente: bronhospasm

Foarte rare: pneumonie eozinofilică, rinită

#### Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață, vărsături, dureri abdominale, disgeuzie, dispepsie, diaree, constipație

Mai puțin frecvente: xerostomie

Foarte rare: pancreatită

#### Tulburări hepatobiliare:

Foarte rare: hepatită atât citolitică cât și colestatică (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare)

#### Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: erupție cutanată tranzitorie, prurit

Mai puțin frecvente: edem angioneurotic al feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui, urticarie (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare)

Foarte rare: eritem polimorf

#### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: crampe musculare

#### Tulburări renale și ale căilor urinare

Mai puțin frecvente: insuficiență renală

Foarte rare: insuficiență renală acută

#### Tulburări ale aparatului genital și sânului

Mai puțin frecvente: impotență

#### Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: astenie

Mai puțin frecvente: transpirații

#### Investigații diagnostice

Pot să apară creșterea concentrațiilor plasmatice ale ureei și creatininei, hiperkaliemie reversibilă la întreruperea tratamentului, în special în prezența insuficienței renale, insuficienței cardiace severe și hipertensiunii renovasculare. Rar, s-au raportat creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice și a bilirubinemiei.

#### Studii clinice

În timpul perioadei de randomizare a studiului EUROPA au fost înregistrate numai evenimentele adverse grave. Un număr mic de pacienți au prezentat evenimente adverse grave: 16 (0,3%) din 6122 pacienți tratați cu perindopril și 12 (0,2%) din 6107 pacienți la care s-a administrat placebo.

La 6 pacienți tratați cu perindopril a fost observată hipotensiune arterială, la 3 pacienți a fost observat angioedem și la 1 pacient a fost observat stop cardiac. Mai mulți pacienți din grupul de tratament cu perindopril s-au retras din studiu din cauza apariției tusei, hipotensiunii arteriale sau intoleranței, comparativ cu placebo, 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  
Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### 4.9 Supradozaj

Sunt disponibile informații limitate privind supradozajul la om. Simptomele asociate supradozajului 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 cu soluție salină izotonă. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în decubit dorsal cu membrele inferioare ridicate (poziție anti-șoc). Dacă este posibil, pot fi administrate angiotensină II în perfuzie și/sau catecolamine intravenos. Perindoprilul poate fi îndepărtat din circulația sistemică prin hemodializă (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare, Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă). Implantarea unui pacemaker este indicată în cazul bradicardiei rezistente la tratament. Trebuie monitorizate continuu semnele funcțiilor vitale, concentrațiile serice ale electroliților și creatininemia.

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, perindopril; codul ATC: C09AA04

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

Inhibarea ECA determină o reducere a concentrațiilor plasmatice ale angiotensinei II, ceea ce va determina creșterea activității reninei plasmatice (prin inhibarea feed-back-ului negativ al eliberării de renină) și scăderea secreției de aldosteron. Deoarece ECA inactivează bradikinină, inhibarea ECA va determina, de asemenea, o creștere a activității sistemelor kalikreină-kinină tisulare și plasmatice (astfel fiind activat și sistemul prostaglandinic). Este posibil ca acest mecanism să contribuie la efectul de scădere a tensiunii arteriale al inhibitorilor ECA și să fie parțial responsabil pentru apariția anumitor reacții adverse (de exemplu tusea).

Perindoprilul acționează prin intermediul metabolitului său activ, perindoprilat. *In vitro*, ceilalți metaboliți nu au demonstrat o activitate de inhibare a ECA.

#### Hipertensiune arterială

Perindoprilul este eficace în tratamentul hipertensiunii arteriale, indiferent de gradul acesteia: ușoară, moderată, severă; se observă o reducere a tensiunii arteriale sistolice și diastolice, atât în clinostatism, cât și în ortostatism.

Perindoprilul reduce rezistența vasculară periferică, determinând astfel 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 filtrării glomerulare (RFG) rămâne, de obicei, nemodificată.

Activitatea antihipertensivă este maximă între 4 și 6 ore după administrarea unei doze unice și este menținută pentru cel puțin 24 de ore; efectele terapeutice remanente reprezintă aproximativ 87-100% din efectul maxim.

Scăderea tensiunii arteriale apare rapid. La pacienții care răspund la tratamentul cu perindopril, normalizarea tensiunii arteriale este obținută în decurs de o lună și se menține fără apariția tahifilaxiei.

Întreruperea tratamentului nu determină efect de rebound.

Perindoprilul reduce hipertrofia ventriculului stâng.

La om, s-a demonstrat existența proprietăților vasodilatatoare ale perindoprilului. Acesta îmbunătățește elasticitatea arterelor mari și scade raportul medie/lumen la nivelul arterelor mici.

Terapia asociată perindopril cu diuretice tiazidice determină un efect sinergic de tip aditiv. Asocierea inhibitorilor ECA și a diureticelor tiazidice scade, de asemenea, riscul de hipokaliemie indus de tratamentul diuretic.

#### Insuficiență cardiacă

Perindoprilul reduce efortul inimii prin reducerea presarcinii și postsarcinii.

Studiile la pacienți cu insuficiență cardiacă au demonstrat:

- scăderea presiunii de umplere a ventriculului stâng și drept
- reducerea rezistenței vasculare periferice totale,
- creșterea debitului cardiac și îmbunătățirea indicelui cardiac.

În studiile comparative, prima administrare a unei doze de 2 mg perindopril la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară până la moderată nu a fost asociată cu o reducere semnificativă a tensiunii arteriale, comparativ cu placebo.

#### Pacienții cu boală coronariană stabilă

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

Au fost incluși douăsprezece mii două sute optsprezece (12218) pacienți, cu vârsta peste 18 ani, la care s-a administrat randomizat perindopril 8 mg (n=6110) sau placebo (n=6108).

Pacienții incluși în studiu prezentau boală coronariană fără semne clinice de insuficiență cardiacă. În general, 90% din pacienți aveau antecedente de infarct miocardic și/sau revascularizare coronariană. La majoritatea pacienților s-a administrat pe lângă medicamentul aflat în studiu, tratament obișnuit, incluzând antiagregante plachetare, hipolipemiente și beta-blocante.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost compus din mortalitatea cardiovasculară, infarctul miocardic non-lethal și/sau stopul cardiac cu resuscitare reușită. Tratamentul cu perindopril 8 mg, o dată pe zi, a determinat o reducere absolută semnificativă a criteriului principal de evaluare, cu 1,9%, echivalentă cu o reducere a riscului relativ cu 20% [Î 95% (9,4; 28,6) – p<0,001]. La pacienții cu antecedente de infarct miocardic și/sau revascularizare coronariană, s-a observat o reducere absolută de 2,2% a criteriului principal de evaluare, corespunzătoare unei reduceri a riscului relativ (RRR) cu 22,4% [Î 95% (12,0; 31,6) – p<0,001], 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 blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală, absorbția perindoprilului este rapidă și concentrația plasmatică maximă este atinsă în decurs de 1 oră. Biodisponibilitatea este de 65% până la 70%.

Aproximativ 20% din cantitatea totală de perindopril absorbită este transformată în perindoprilat, metabolitul activ. În afară de perindoprilatul activ, prin metabolizarea perindoprilului mai rezultă cinci metaboliți, toți inactivi. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al perindoprilului este de 1 oră. Concentrația plasmatică maximă a perindoprilatului este atinsă în decurs de 3 până la 4 ore.

Deoarece ingestia de alimente scade conversia perindoprilului la perindoprilat, și, prin urmare, biodisponibilitatea, perindoprilul trebuie administrat oral, în doză unică zilnică, dimineața, înainte de micul dejun.

Volumul de distribuție este de aproximativ 0,2 l/kg pentru perindoprilatul liber. Legarea de proteinele plasmatică se face în proporție mică (legarea perindoprilatului de enzima de conversie a angiotensinei se face în proporție mai mică de 30%), dar este dependentă de concentrație.

Perindoprilatul este eliminat pe cale urinară și timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al fracțiunii libere este de aproximativ 3 până la 5 ore. Disocierea perindoprilatului legat de enzima de conversie a angiotensinei conduce la un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare „efectiv” de 25 de ore, astfel încât concentrația la starea de echilibru este atinsă în decurs de 4 zile.

După administrarea de doze repetate nu s-a observat acumularea perindoprilului.

Eliminarea perindoprilatului este scăzută la vârstnici și, de asemenea, la pacienții cu insuficiență cardiacă sau renală. La pacienții cu insuficiență renală, se recomandă ajustarea dozei, în funcție de severitatea insuficienței renale (reflectată de clearance-ul creatininei).

În condiții de dializă, clearance-ul perindoprilatului este de 70 ml/min.

Farmacocinetica perindoprilului este modificată la pacienții cu ciroză hepatică: clearance-ul hepatic al substanței inițiale este redus la jumătate. Cu toate acestea, cantitatea de perindoprilat rezultat din metabolizare nu este redusă și, în consecință, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2 „Doze și mod de administrare” și pct. 4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”).

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate după administrarea orală de lungă durată (efectuate la șobolani și maimuțe) au evidențiat că organul țintă este rinichiul, iar afectarea este reversibilă.

Studiile *in vivo* și *in vitro* nu au evidențiat potențial mutagen.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere (efectuate la șobolani, șoareci, iepuri și maimuțe) nu au evidențiat niciun efect embriotoxic sau teratogen. Cu toate acestea, este cunoscut faptul că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei induc reacții adverse în timpul ultimului stadiu de dezvoltare fetală, producând deces fetal și anomalii congenitale la rozătoare și iepuri. Au fost observate leziuni renale și creșterea mortalității perinatale și postnatale.

Studiile pe termen lung efectuate la șobolani și șoareci nu au evidențiat potențial carcinogen.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Lactoză monohidrat 100 mesh, spray dried

Celuloză microcristalină tip 102

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

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

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

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

Cutie cu 3 blistere din OPA-Al-PVC/Al a câte 10 comprimate.

### **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**

S.C. Vim Spectrum S.R.L.,

Corunca nr. 409, jud. Mureș, cod 547367, România

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

12631/2019/01

12632/2019/01

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

Data primei autorizări: Aprilie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2019

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