

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Prenessa 4 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține perindopril terț-butilamină 4 mg, echivalent cu perindopril 3,338 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat. Fiecare comprimat conține 60,4 mg lactoză (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate.

Comprimate de culoare albă sau aproape albă, ovale, ușor biconvexe, cu incizie pe una din fețe, cu margini teșite. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială:

Tratamentul hipertensiunii arteriale.

Insuficiență cardiacă:

Tratamentul insuficienței cardiace simptomatice.

Boală coronariană stabilă:

Reducerea riscului de evenimente cardiace la pacienții cu antecedente de infarct miocardic și/sau revascularizare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza trebuie individualizată în funcție de profilul pacientului (vezi pct. 4.4) și de răspunsul la tratament al tensiunii arteriale.

Hipertensiune arterială:

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

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

La pacienții cu sistem renină-angiotensină-aldosteron puternic activat (în special cei cu hipertensiune renovasculară, depleție de sare și/sau apă, 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, iar inițierea tratamentului se face sub supraveghere medicală.

După o lună de tratament, doza zilnică poate fi crescută la 8 mg, o dată pe zi.

După inițierea tratamentului cu perindopril poate apare hipotensiune arterială simptomatică, în

special la pacienții care sunt tratați concomitent cu diuretice.

Prin urmare se recomandă precauție, deoarece acești pacienți pot avea depleție hidrică și/sau de sare. Dacă este posibil, tratamentul cu diuretice trebuie întrerupt cu 2-3 zile înainte de începerea tratamentului cu perindopril (vezi pct. 4.4).

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 concentrațiile potasiului seric. Următoarea doză de perindopril trebuie ajustată în funcție de răspunsul tensiunii arteriale. Dacă este necesar, terapia cu diuretic poate fi reluată.

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

Insuficiență cardiacă simptomatică:

Se recomandă ca perindopril, în general, să fie asociat cu un diuretic care nu economisește potasiul și/sau digoxină și/sau un beta-blocant; tratamentul cu perindopril se inițiază 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 două săptămâni până la 4 mg o dată pe zi, dacă este tolerată.

Ajustarea dozei trebuie să se bazeze pe răspunsul clinic al fiecărui pacient.

În insuficiență cardiacă severă și la alți pacienți considerați de a fi cu risc crescut (pacienți cu insuficiență renală și tendință către tulburări electrolitice, pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu diuretice și/sau tratament cu vasodilatatoare), tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere atentă (vezi pct. 4.4).

Pacienții cu risc sporit de hipotensiune arterială simptomatică, de exemplu, pacienți cu depleție de sare cu sau fără hiponatremie, pacienții cu hipovolemie sau pacienții care au fost tratați intens cu diuretice ar trebui să aibă aceste condiții corectate, dacă este posibil, înainte de tratamentul cu perindopril. Tensiunea arterială, funcția renală și concentrația plasmatică a potasiului trebuie monitorizate cu atenție, atât înaintea, cât și în timpul tratamentului cu perindopril (vezi pct. 4.4).

Boală coronariană stabilă:

Tratamentul cu perindopril trebuie inițiat cu o doză de 4 mg o dată pe zi, timp de două săptămâni, apoi doza este crescută la 8 mg o dată pe zi, depinzând de funcția renală și de tolerabilitatea la doza de 4 mg.

Pacienții vârstnici trebuie tratați cu 2 mg o dată pe zi, timp de o săptămână, apoi se crește la 4 mg o dată pe zi pe parcursul următoarei săptămâni, înainte de a crește doza la 8 mg o dată pe zi, depinzând de funcția renală (vezi Tabelul 1 "Dozajul recomandat în insuficiența renală"). Doza trebuie crescută doar dacă doza anterioară (mai mică) a fost bine tolerată de către pacient.

Grupe speciale de pacienți

Ajustarea dozelor în insuficiență renală:

Dozajul la pacienții cu insuficiență renală trebuie efectuat în funcție de clearance-ul creatininei (Cl_{Cr}) (vezi Tabelul 1):

Tabelul 1.: Ajustarea dozelor în insuficiența renală

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doza recomandată
$Cl_{Cr} \geq 60$	4 mg/zi
$30 < Cl_{Cr} < 60$	2 mg/zi
$15 < Cl_{Cr} < 30$	2 mg peste o zi

Pacienți hemodializați*, Cl _{Cr} < 15	2 mg în ziua dializei
---	-----------------------

* Clearance-ul perindoprilatului în caz de dializă este 70 ml/min. Pentru pacienții aflați la hemodializă doza trebuie luată după ședința de hemodializă.

Ajustarea dozelor în insuficiența hepatică:

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți:

Eficacitatea și siguranța utilizării la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită. Respectiv, utilizarea nu este recomandată.

Mod de administrare

Prenessa comprimate trebuie administrată pe cale orală.

Este recomandată administrarea comprimatului o dată pe zi, dimineața, înainte de micul dejun.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la perindopril, la oricare dintre excipienții medicamentului enumerați la pct. 6.1 sau la alți inhibitori ai ECA.
- Antecedente de angioedem corelate cu un tratament anterior 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 Prenessa cu medicamente cu conținut de aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m²) (a se vedea pct. 4.5.și 5.1).
- Utilizarea concomitentă în tratamentul cu sacubitril/valsartan. Prenessa nu trebuie inițiată mai devreme de 36 de ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi și pct. 4.4 și 4.5);
- Tratamente extracorporale care conduc la contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5);
- Stenoză semnificativă de arteră renală bilaterală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Boală coronariană stabilă:

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

Hipotensiune arterială:

Inhibitorii ECA pot determina o scădere a tensiunii arteriale. Hipotensiunea arterială simptomatică apare rar la pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată și este mult mai probabil să apară la pacienții cu depleție hidrică, de exemplu determinată de terapia diuretică, regim hiposodat, dializă, diaree sau vărsături sau la cei cu hipertensiune severă dependentă de renină (vezi pct.4.5 și 4.8). La pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, cu sau fără insuficiență renală asociată, a fost observată hipotensiunea arterială simptomatică. Cel mai probabil aceasta apare la pacienții cu grade mai severe de insuficiență cardiacă, care se reflectă prin administrarea unor doze crescute de diuretice de ansă, hiponatremie sau insuficiență renală. La pacienții cu risc crescut de hipotensiune arterială simptomatică, inițierea terapiei și ajustarea dozelor trebuie atent monitorizate (vezi pct. 4.2 și 4.8). Aceleași considerații trebuie avute în vedere la pacienții cu ischemie miocardică sau boală cerebrovasculară, la care scăderea excesivă a tensiunii arteriale poate determina un infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în decubit dorsal și, dacă este necesar, trebuie să primească o perfuzie intravenoasă cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție. Un răspuns hipotensiv tranzitoriu nu este o contraindicație pentru alte doze, care pot fi administrate, de obicei, fără dificultate, odată ce tensiunea arterială a crescut după expansiunea volumului.

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă care au tensiune arterială normală sau scăzută, scăderea suplimentară a tensiunii arteriale sistemice poate să apară ca urmare a administrării de perindopril. Acest efect este previzibil și nu este, de obicei, un motiv pentru întreruperea tratamentului. Dacă hipotensiunea arterială devine simptomatică, poate fi necesară reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu perindopril.

Blocada dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocantelor receptorilor angiotensinei II sau aliskiren crește riscul de hipotensiune arterială, hiperkaliemie și scăderea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu se recomandă blocada dublă a SRAA prin utilizarea combinată a inhibitori ai ECA, blocantelor receptorilor angiotensinei II sau aliskiren (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă tratamentul prin blocadă dublă este considerat absolut necesar, aceasta trebuie efectuată doar sub supraveghere medicală și sub rezerva monitorizării atente și frecvente a funcției renale, electroliților serici și a tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocantele receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizate concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Stenoza aortică și mitrală/cardiomiopatie hipertrofică:

Ca și în cazul altor inhibitori ai ECA, perindoprilul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu stenoză de valvă mitrală sau obstrucție a căii de ejeție a ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică sau cardiomiopatie hipertrofică).

Insuficiență renală:

În caz 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), ulterior în funcție de răspunsul pacientului la tratament. Monitorizarea de rutină a kaliemiei și creatininei serice face parte din tactica medicală uzuală pentru acești pacienți (vezi pct.4.8).

La pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, hipotensiunea arterială după inițierea tratamentului cu inhibitori ai ECA poate duce la deprecierea în continuare a funcției renale. În această situație a fost raportată insuficiență renală acută, de obicei, reversibilă.

La unii pacienți cu stenoză bilaterală a arterei renale sau stenoza de artera renală pe unicului rinichi, care au fost tratați cu inhibitori ai ECA, s-au determinat creșterea ureei și creatininei serice, de obicei, reversibile după întreruperea tratamentului. Acest lucru este, în special, anticipat la pacienții cu insuficiență renală. Dacă este, de asemenea, prezentă hipertensiunea renovasculară, există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală. La acești pacienți tratamentul trebuie inițiat sub strictă supraveghere medicală, cu doze mici și cu ajustarea atentă a dozei. Deoarece tratamentul cu diuretice poate fi un factor care contribuie la apariția stărilor menționate de mai sus, acesta trebuie întrerupt, iar funcția renală trebuie monitorizată în primele săptămâni de tratament cu perindopril.

Unii pacienți hipertensivi fără boală vasculară renală preexistentă aparentă au dezvoltat creșteri ale ureei și creatininei serice, de obicei, minore și tranzitorii, în special când perindoprilul a fost administrat concomitent cu un diuretic. Acest lucru este mult mai probabil să apară la pacienții cu

insuficiență renală preexistentă. Poate fi necesară reducerea dozei și/sau întreruperea diureticului și/sau a perindoprilului.

Pacienții hemodializați:

La pacienții dializați cu utilizarea membranelor cu flux mare 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 de dializă sau medicamentelor antihipertensive din altă clasă.

Transplantul renal:

Nu există experiență referitor la administrarea de perindopril la pacienții cu transplant renal recent.

Hipertensiunea renovasculară:

Există un risc crescut de hipotensiune arterială și insuficiență renală atunci când pacientul cu stenoză bilaterală a arterei renale sau stenoză a arterei la un singur rinichi funcțional este tratat cu inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu diuretice poate fi un factor contributiv. Pierderea funcției renale poate să apară doar cu modificări minore ale creatininei serice chiar și la pacienții cu stenoză unilaterală a arterei renale.

Hipersensibilitate/angioedem:

La pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril (vezi pct. 4.8), a fost raportată rareori apariția angioedemului la nivelul feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui. Acesta poate apare oricând în timpul tratamentului. În aceste cazuri tratamentul cu perindopril trebuie întrerupt imediat și pacientul trebuie monitorizat atent până la dispariția completă a simptomelor. În cazurile în care edemul este limitat la nivelul feței și buzelor, în general nu sunt necesare măsuri terapeutice, cu toate că antihistaminicele s-au dovedit utile în ameliorarea simptomelor.

Angioedemul asociat cu edem laringeal poate fi letal. Când sunt implicate limba, glota sau laringele, care pot induce obstrucția căilor aeriene, trebuie instituit imediat tratamentul de urgență. Acesta poate include administrarea de adrenalină și/sau menținerea permeabilității căilor respiratorii. Pacientul trebuie ținut sub supraveghere medicală atentă până la remiterea completă și susținută a simptomelor.

Pacienții cu antecedente de angioedem determinat de alte cauze decât inhibitorii ECA pot prezenta un risc mai crescut de angioedem când administrează un inhibitor ECA (a se vedea pct. 4.3).

La pacienții tratați cu inhibitori ECA a fost rar raportat angioedemul intestinal. Acești pacienți au prezentat dureri abdominale (cu sau fără greață sau vărsături); în unele cazuri, acesta nu a fost precedat de angioedem facial, iar nivelul esterazei C-1 a fost normal. Angioedemul a fost diagnosticat prin tomografie computerizată sau ecografie, sau prin intervenție chirurgicală, iar simptomatologia s-a remis prin întreruperea administrării inhibitorilor ECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial al pacienților tratați cu inhibitori ai ECA și care prezintă dureri abdominale.

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată din cauza riscului crescut de angioedem. Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de perindopril. Tratamentul cu perindopril nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori NEP (de exemplu racecadotril), inhibitori mTOR (de exemplu sirolimus, everolimus, temsirolimus) și gliptine (de exemplu linagliptin,

saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) poate duce la un risc crescut de angioedem, edem sau efectiune respiratorie cu sau fără insuficiență respiratorie) (vezi pct. 4.5). Se recomandă prudență la inițierea tratamentului cu racecadotril, inhibitori mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și și gliptine (de exemplu linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) la un pacient care deja ia un inhibitor ECA.

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

Pacienții în tratament cu inhibitori ai ECA în cursul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) cu dextran sulfat au manifestat rareori reacții anafilactoidice care au pus viața în pericol. Aceste reacții au fost evitate prin suspendarea temporară a terapiei cu inhibitor al ECA înaintea fiecărei afereze.

Reacții anafilactoidice în cursul desensibilizării:

Pacienții în tratament cu inhibitori ai ECA în cursul terapiei de desensibilizare (de exemplu, la venin de *Hymenoptera*) au manifestat reacții anafilactoidice. La acești pacienți reacțiile au fost evitate prin întreruperea temporară a inhibitorilor ECA, dar acestea au reapărut la reluarea neadecvată a tratamentului.

Insuficiență hepatică:

Tratamentul cu un inhibitor al ECA a fost asociat rareori cu apariția unui sindrom care debutează cu icter colestatic și evoluează spre necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul acestui sindrom nu este cunoscut. La pacienții aflați în tratament cu inhibitori ai ECA și la care apare icter sau creștere marcată a valorilor serice ale enzimelor hepatice, trebuie întreruptă administrarea inhibitorului ECA și trebuie inițiat tratament medical adecvat (vezi pct.4.8).

Neutropenie/agranulocitoză/trombocitopenie/anemie:

La pacienți în tratament cu inhibitori ai ECA au fost raportate neutropenie/agranulocitoză, trombocitopenie și anemie. La pacienții cu funcție renală normală sau în lipsa factorilor favorizanți, neutropenia apare rar. Perindoprilul trebuie administrat cu extremă precauție la pacienții cu colagenoze vasculare, cei aflați în tratament imunodepresiv, în tratament cu alopurinol sau procainamidă sau în cazul asocierii acestor factori, în special dacă există o afectare preexistentă a funcției renale. Unii dintre acești pacienți au dezvoltat infecții grave, care în câteva cazuri nu au răspuns la tratament antibiotic intensiv. Dacă perindoprilul este administrat la acești pacienți, este necesară monitorizarea periodică a numărului de leucocite și pacienții trebuie atenționați să raporteze orice simptom de infecție (de exemplu, dureri faringiene, febră).

Rasă:

Inhibitorii ECA determină o frecvență mare de apariție a angioedemului la pacienții ce aparțin rasei negroide, comparativ cu pacienții ce aparțin altei rase. Similar altor inhibitori ai ECA, la pacienții ce aparțin rasei negroide față de cei ce aparțin altei rase, perindoprilul poate fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale, posibil din cauza unei prevalențe crescute a valorilor mici de renină la populația hipertensivă ce aparține rasei negroide.

Tusea:

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

Intervenție chirurgicală/anestezie generală:

La pacienții care necesită intervenții chirurgicale majore sau în timpul anesteziei cu medicamente care determină hipotensiune arterială, perindoprilul poate bloca formarea de angiotensină II,

secundar eliberării compensatorii de renină. Tratamentul trebuie întrerupt cu o zi înaintea intervenției chirurgicale. Dacă apare hipotensiune arterială și se consideră a fi din cauza acestui mecanism, poate fi corectată prin expansiune volemică.

Hiperkaliemie:

La unii pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril, s-au observat creșteri ale potasiului seric. Inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală.

Pacienții cu risc de hiperkaliemie sunt cei cu insuficiență renală, agravarea insuficienței renale, vârstă (>70 ani), diabet zaharat; cei cu afecțiuni clinice intercurrente, în special deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică și cei 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 cei care utilizează alte medicamente asociate cu creșterea potasemiei (de exemplu, heparina, co-trimoxazol cunoscute și ca trimetoprim/sulfametoxazol și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocante ale receptorilor de angiotensină). Utilizarea suplimentelor de potasiu, a diureticelor care economisesc potasiu sau a substituenților de sare care conțin potasiu, în special la pacienții cu insuficiență renală, poate duce la o creștere semnificativă a potasiului seric.

Hiperkaliemia poate determina aritmii grave, uneori fatale. La pacienții cărora li se administrează inhibitori ECA, diureticele care economisesc potasiul, blocantele receptorilor de angiotensină și medicamentele menționate mai sus trebuie utilizate cu prudență și trebuie monitorizată funcția renală și potasiul seric.

Dacă utilizarea concomitentă a medicamentelor menționate mai sus este considerată adecvată, acestea trebuie utilizate cu precauție și este recomandată monitorizarea frecventă a concentrației plasmatice a potasiului (vezi pct. 4.5).

Pacienți cu diabet zaharat:

La pacienții cu diabet zaharat tratați cu antidiabetice orale sau insulină, valoarea glicemiei trebuie atent monitorizată în timpul primei luni de tratament cu un inhibitor al ECA (vezi pct. 4.5).

Litiu:

În general, nu este recomandată asocierea litiului cu perindopril (vezi pct. 4.5).

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

În general, asocierea perindoprilului cu diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu nu este recomandată (vezi pct.4.5).

Hiperaldosteronism primar

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

Sarcina

Tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) nu trebuie inițiat 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

Prenessa conține lactoză. 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 din studiile clinice au arătat că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) prin utilizarea combinată a inhibitorilor ECA, blocantelor receptorilor angiotensinei II sau aliskiren este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum ar fi hipotensiune arterială, hiperkaliemie și scăderea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu utilizarea unui singur medicament cu acțiune asupra SRAA (vezi pct 4.3, 4.4 și 5.1).

Medicamente care cresc riscul de angioedem

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată deoarece aceasta crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4). Sacubitril/valsartan nu trebuie început decât după 36 de ore după administrarea ultimei doze de terapie cu perindopril. Terapia cu perindopril nu trebuie începută decât după 36 de ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.4). Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu racecadotril, inhibitori mTOR (de exemplu sirolimus, everolimus, temsirolimus) și gliptine (de ex. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) poate duce la un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

Medicamente care induc hiperkaliemie

Deși potasiul seric rămâne de obicei în limitele normale, hiperkaliemia poate apărea la unii pacienți tratați cu perindopril.

Anumite medicamente sau clase terapeutice pot crește apariția hiperkaliemiei: aliskiren, săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiu, (de exemplu, spironolactonă, triamteren sau amilorid), inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, AINS, heparină, imunosupresoare, cum ar fi ciclosporină sau tacrolimus, trimetoprim și cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece se știe că trimetoprimul acționează ca un diuretic care economisește potasiu precum amilorida. Combinația dintre aceste medicamente crește riscul de hiperkaliemie. Prin urmare, combinația de perindopril cu medicamentele menționate mai sus nu este recomandată. Dacă este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizarea frecventă a potasiului seric.

Utilizare concomitentă contraindicată (vezi pct 4.3):

Aliskiren:

La pacienții cu diabet zaharat sau tulburări ale funcției renale crește riscul de hiperkaliemie, agravare a funcției renale, creștere a morbidității cardiovasculare și mortalității.

Tratamentele extracorporale:

Tratamentele extracorporale care conduc la contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ, cum ar fi dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane cu flux înalt (de exemplu membranele de poliacrilonitril) și afereza cu lipoproteine cu densitate scăzută cu sulfat de dextran, din cauza riscului crescut de reacții anafilactoide severe (vezi pct. 4.3).

Dacă un astfel de tratament este necesar, trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau a unei clase diferite de agent antihipertensiv.

Utilizarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct 4.4):

Aliskiren:

În alte cazuri decât pacienții cu diabet zaharat sau tulburări ale funcției renale, crește riscul de hiperkaliemie, agravare a funcției renale, a morbidității cardiovasculare și mortalității pacienților.

Terapia concomitentă cu un inhibitor al ECA și blocant al receptorilor angiotensinici:

S-a raportat în literatură că la pacienții cu boală aterosclerotică stabilită, insuficiență cardiacă sau cu diabet zaharat cu afectare de organe în stadiul final, terapia concomitentă cu inhibitori ai ECA și blocante ale receptorilor angiotensinici este asociată cu o frecvență mai mare a hipotensiunii arteriale, sincopei, hiperkaliemiei și agravării funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), în comparație cu utilizarea unui singur medicament cu acțiune asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Blocarea dublă (de exemplu, prin combinarea unui inhibitor ECA cu un antagonist al receptorilor angiotensinei II) ar trebui să fie limitată la cazurile definite în mod individual, cu monitorizarea atentă a funcției renale, concentrației plasmatice a potasiului și a tensiunii arteriale.

Estramustină:

Riscul creșterii efectelor adverse, cum ar fi edemul angioneurotic (angioedem).

Diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, triamteren, amilorid...), potasiu (săruri):

Hiperkaliemie (potențial letală), în special în asociere cu insuficiență renală (efecte hiperkaliemice aditive). Asocierea perindoprilului cu medicamentele menționate mai sus nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă este totuși indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizarea frecventă a potasiului seric. Pentru utilizarea spironolactonei în insuficiența cardiacă, vezi mai jos.

Litiu:

Au fost raportate creșteri reversibile ale concentrației plasmatice ale litiului și toxicitate în timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ai ECA. Utilizarea de perindopril cu litiu nu este recomandată, dar în cazul în care terapia combinată se dovedește necesară, trebuie efectuată monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale litiului (vezi pct 4.4).

Asocieri care necesită precauție specială:

Medicamente antidiabetice (insulina, agenți hipoglicemici orali):

Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu medicamente antidiabetice (insulină, medicamente antidiabetice orale) poate să determine un efect mai puternic de scădere a glicemiei, cu risc de hipoglicemie. Acest fenomen pare a fi mai probabil să apară în timpul primelor săptămâni de tratament asociat și la pacienții cu insuficiență renală.

Baclofen:

Creșterea efectului antihipertensiv. Monitorizarea tensiunii arteriale și ajustarea dozelor medicamentelor antihipertensive, dacă este necesar.

Diuretice care nu economisesc potasiul:

Pacienții aflați în tratament cu diuretice, în special cei cu depleție hidrică și/sau de sare, pot avea o scădere excesivă a tensiunii arteriale după inițierea terapiei cu inhibitori ECA. Posibilitatea apariției efectelor hipotensive poate fi redusă prin întreruperea diureticului, crescând aportul de lichide și sare înaintea inițierii tratamentului cu doze scăzute și progresive de perindopril.

În hipertensiune arterială, atunci când tratamentul anterior cu diuretice a putut cauza depleție de sare/volum, diureticul trebuie întrerupt înainte de a iniția tratamentul cu un inhibitor ECA, în cazul în care diureticul care nu economisește potasiul poate fi ulterior reluat sau inhibitorul ECA trebuie inițiat cu o doză mică, care este crescută progresiv.

În insuficiența cardiacă congestivă tratată cu diuretice, inhibitorul ECA trebuie inițiat cu o doză foarte scăzută, eventual după reducerea dozei de diuretic asociat care nu economisește potasiul.

În toate cazurile, funcția renală (nivelurile creatininei) trebuie monitorizate în timpul primelor câteva săptămâni de tratament cu inhibitori ECA.

Diuretice care economisesc potasiul (eplerenonă, spironolactonă):

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

În tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă de clasa II-IV (NYHA), cu fracția de ejeție <40% și tratați anterior cu inhibitori ai ECA și diuretice de ansă, există riscul de hiperkaliemie, potențial letală, în special în cazul nerespectării recomandărilor privind utilizarea acestei asocieri.

Înainte de a iniția combinația se va verifica absența hiperkaliemiei și insuficienței renale.

Se recomandă monitorizarea atentă a potasemiei și creatinemiei o dată pe săptămână în prima lună de tratament și apoi lunar.

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

Când inhibitorii ECA sunt administrați concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu, acid acetilsalicilic în doze terapeutice antiinflamatoare, inhibitori ai COX-2 și AINS neselective), poate apărea diminuarea efectului antihipertensiv. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA și AINS poate duce la un risc crescut de deteriorare a funcției renale, inclusiv o posibilă insuficiență renală acută, precum și o creștere a potasiului seric, în special la pacienții cu disfuncție renală preexistentă. Combinația trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie luată în considerare monitorizarea funcției renale după inițierea tratamentului asociat și, ulterior, periodic.

Administrare concomitentă care necesită precauție:

Medicamente antihipertensive și vasodilatatoare:

Utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectele hipotensive ale perindoprilului. Utilizarea concomitentă cu nitroglicerina și alți nitrați sau alte vasodilatatoare poate reduce și mai mult tensiunea arterială.

Antidepresive triciclice/antipsihotice/anestezice:

Administrarea concomitentă a anumitor 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 efectele antihipertensive ale inhibitorilor ECA.

Aur

La pacienții tratați concomitent cu derivați injectabili de aur (aurotiomalat de sodiu) și inhibitori ECA, inclusiv perindopril, au fost raportate rareori reacții de tip nitritoid (cu simptome ce includ eritem facial tranzitoriu, greață, vărsături și hipotensiune arterială).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina:

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

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

Dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente, prin urmare o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. În cazul în care continuarea tratamentului cu inhibitori ECA 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 inhibitori ECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că tratamentul cu inhibitori ECA în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are

efecte fetotoxice la om (scăderea funcției renale, oligohidroamnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la inhibitorii ECA 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 inhibitorii ECA trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi de asemenea pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea:

Deoarece nu sunt disponibile date cu privire la utilizarea perindoprilului în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea perindoprilului 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.

Fertilitatea:

Nu s-au raportat efecte asupra funcției reproductive sau fertilității.

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

Prenessa nu are sau are un efect neglijabil asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, dar, la unii pacienți pot apărea reacții individuale, legate de scăderea tensiunii arteriale, în special la inițierea tratamentului sau în cazul asocierii cu alt medicament antihipertensiv. În acest caz, poate fi afectată capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

a) Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al perindoprilului este în concordanță cu profilul de siguranță al inhibitorilor ECA: cele mai frecvente reacții adverse raportate în studiile clinice și cele observate cu perindopril sunt: amețeli, cefalee, paretezii, vertij, tulburări de vedere, tinitus, hipotensiune arterială, tuse, dispnee, dureri abdominale, constipație, diaree, disgeuzie, dispepsie, greață, vărsături, pruritul, erupții cutanate, crampe musculare și astenie.

b) Lista reacțiilor adverse

Reacțiile adverse enumerate au fost observate în timpul tratamentului cu perindopril și au fost clasificate în funcție de următoarele frecvențe:

foarte frecvente (>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).

Sistemul de clasă de organe MedDRA	Reacții adverse	Frecvența
Tulburări hematologice și limfatice	Eozinofilie	Mai puțin frecvente*
	Agranulocitoză sau pancitopenie	Foarte rare
	Scăderea hemoglobinei și hematocritului	Foarte rare
	Leucopenie/neutropenie	Foarte rare
	Anemie hemolitică la pacienții cu deficit congenital de G-6PDH (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
	Trombocitopenie	Foarte rare

Tulburări endocrine	Sindromul secreției inadecvate a hormonului antidiuretic (SIADH)	Rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie (vezi pct. 4.4 și 4.5)	Mai puțin frecvente*
	Hiperkalemie, reversibilă la suspendarea tratamentului (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente*
	Hiponatremie	Mai puțin frecvente*
Tulburări psihice	Depresie	Mai puțin frecvente*
	Tulburări ale dispoziției	Mai puțin frecvente
	Tulburări de somn	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli	Frecvente
	Cefalee	Frecvente
	Parestezie	Frecvente
	Vertij	Frecvente
	Somnolență	Mai puțin frecvente*
	Sincopă	Mai puțin frecvente*
	Confuzie	Foarte rare
Tulburări oculare	Tulburări vizuale	Frecvente
Tulburările acustice și vestibulare	Tinitus	Frecvente
Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente*
	Tahicardie	Mai puțin frecvente*
	Angină pectorală (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
	Aritmie	Foarte rare
	Infarct miocardic, posibil secundar hipotensiunii excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială (și efecte legate de hipotensiune)	Frecvente
	Vasculită	Mai puțin frecvente*
	Bufeuri	Rare*
	Accident vascular cerebral, posibil secundar hipotensiunii excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
	Fenomenul Raynaud	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratori, toracice și mediastinale	Tuse	Frecvente
	Dispnee	Frecvente
	Bronhospasm	Mai puțin frecvente
	Pneumonie eozinofilică	Foarte rare
	Rinită	Foarte rare
Tulburări gastrointestinale	Durere abdominală	Frecvente
	Constipație	Frecvente

	Diaree	Frecvente
	Disgeuzie	Frecvente
	Dispepsie	Frecvente
	Greață	Frecvente
	Vărsături	Frecvente
	Xerostomie	Mai puțin frecvente
	Pancreatită	Foarte rare
Tulburări hepatobiliare	Hepatită citolitică sau colestatică (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente
	Urticarie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente
	Angioedem al feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente
	Reacții de fotosensibilitate *	Mai puțin frecvente
	Pemfigoid*	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente
	Agravarea psoriazisului,	Rare*
	Eritem multiform	Foarte rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Crampe musculare	Frecvente
	Artralgie	Mai puțin frecvente*
	Mialgie	Mai puțin frecvente*
Tulburări reale și ale căilor urinare	Insuficiență renală	Mai puțin frecvente
	Insuficiență renală acută	Rare
	Anurie/oligurie	Rare*
Tulburări ale sistemului reproductiv și sânului	Disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la locul de administrare	Astenie	Frecvente
	Durere toracică	Mai puțin frecvente*
	Stare de rău general	Mai puțin frecvente*
	Edem periferic	Mai puțin frecvente*
	Pirexie	Mai puțin frecvente*
Investigații diagnostice	Creșterea ureei serice	Mai puțin frecvente*
	Creșterea creatininei serice	Mai puțin frecvente*
	Creșterea bilirubinei serice	Rare
	Creșterea enzimelor hepatice	Rare
Leziuni, intoxicații și complicații în urma procedurilor efectuate	Căderi	Mai puțin frecvente*

**frecvență calculată în studiile clinice pentru reacții adverse detectate din relatările spontane.*

Studii clinice:

În timpul perioadei de randomizare a studiului EUROPA au fost înregistrate numai evenimentele adverse grave. Evenimente adverse grave au apărut la numai câțiva pacienți, la 16 (0,3%) din 6122 de pacienți tratați cu perindopril și 12 (0,2%) dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo. La pacienții din grupul la care s-a administrat perindopril, hipotensiunea arterială a fost observată la 6 pacienți, angioedemul la 3 pacienți și stopul cardiac la un pacient. Mai mulți pacienți au întrerupt tratamentul din cauza tusei, hipotensiunii arteriale sau intoleranței la perindopril, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (6,0% comparativ cu 2,1%, n=366 comparativ cu n=129).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md.

4.9 Supradozaj

Simptome

Experiența privind supradozajul la om este limitată. Semnele și simptomele asociate supradozajului cu inhibitori ai ECA pot include hipotensiune arterială, șoc hipovolemic, tulburări electrolitice, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeli, anxietate și tuse.

Tratament

Tratamentul recomandat în caz de supradozaj: administrarea intravenoasă a unei perfuzii de soluție salină izotonică.

Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în poziție de șoc. Dacă este posibil, se poate administra angiotensină II în perfuzie și/sau catecolamine intravenos.

Perindoprilul poate fi îndepărtat din circulația sistemică prin hemodializă (vezi pct. 4.4). Pace-makerul este recomandat în bradicardia rezistentă la tratament. Trebuie monitorizate continuu semnele vitale, concentrațiile serice ale electroliților și creatininei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente care acționează asupra sistemului renină-angiotensină, inhibitori ai ECA, simple; codul ATC: C09AA04.

Mecanism de acțiune

Perindopril este un inhibitor al enzimei care transformă angiotensina I în angiotensină II (enzima de conversie a angiotensinei - ECA). Enzima de conversie sau kinaza este o exopeptidază care catalizează conversia angiotensinei I în angiotensină II, cu proprietăți vasoconstrictoare, precum și degradarea bradikininei cu proprietăți vasodilatatoare în heptapeptide inactive. Inhibarea ECA determină o reducere a concentrațiilor plasmatice de angiotensină II, care conduc la creșterea activității reninei plasmatice (prin inhibarea feed-back-ului negativ al eliberării de renină) și scade secreția de aldosteron. Deoarece ECA inactivează bradikinină, inhibarea ECA va determina o creștere a activității sistemelor kalikreină-kinină circulatorii și tisulare (astfel activând sistemul prostaglandinic). Este posibil ca acest mecanism să contribuie la efectul inhibitorilor ECA de scădere a tensiunii arteriale și este parțial responsabil pentru apariția anumitor reacții adverse (de exemplu tusea).

Perindoprilatul, metabolitul activ, este responsabil de efectele farmacologice ale perindoprilului; ceilalți metaboliți nu inhibă activitatea ECA *in vitro*.

Efecte farmacodinamice

Hipertensiune arterială

Perindoprilul este eficace în tratamentul hipertensiunii arteriale de toate gradele (ușoară, moderată și severă). Reduce tensiunea arterială sistolică și diastolică atât în clinostatism, cât și în ortostatism.

Perindoprilul reduce rezistența vasculară periferică și, astfel, scade tensiunea arterială. Ca o consecință, crește fluxul sanguin periferic, fără modificarea frecvenței cardiace.

De regulă, fluxul sanguin renal crește, în general fără modificarea ratei de filtrare glomerulară (RFG).

Activitatea antihipertensivă este maximă între 4 și 6 ore după administrarea unei doze unice și persistă cel puțin 24 de ore; efectul terapeutic remanent reprezintă aproximativ 87 până la 100% din efectul maxim.

Reducerea tensiunii arteriale apare rapid. La pacienții care răspund la tratamentul cu perindopril, normalizarea tensiunii arteriale se obține în decurs de o lună. Eficacitatea antihipertensivă se menține fără apariția tahifilaxiei.

Întreruperea tratamentului nu determină efect de rebound. Perindopril reduce hipertrofia ventriculului stâng.

La om s-a demonstrat existența unui efect vasodilatator al perindoprilului. Acesta îmbunătățește elasticitatea arterelor mari și scade raportul medie/lumen la nivelul arterelor mici. Terapia asociată cu perindopril și diuretice tiazidice determină un efect sinergic de tip aditiv antihipertensiv. Această asociere reduce riscul de hipokaliemie care apare ca reacție adversă a terapiei cu diuretic.

Insuficiență cardiacă

Perindoprilul reduce efortul cardiac prin scăderea pre- și postsarcinii. Studiile la pacienții cu insuficiență cardiacă au demonstrat:

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

Pacienți cu boală coronariană stabilă:

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

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

Pacienții din studiu au prezentat boală coronariană fără semne clinice de insuficiență cardiacă. În general, 90% din pacienți au avut anterior infarct miocardic și/sau cu revascularizare.

Majoritatea pacienților au fost tratați pe lângă medicația de studiu cu terapie obișnuită, inclusiv inhibitori ai agregării plachetare, medicamente hipolipemiante și beta-blocante.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost compus din mortalitatea cardiovasculară, infarctul miocardic non-letal și/sau stopul cardiac cu resuscitare reușită. Tratamentul cu perindopril 8 mg o dată pe zi a determinat o reducere absolută semnificativă a criteriului final principal de 1,9% (o reducere a riscului relativ [RRR] de 20%, ÎÎ 95% [9,4; 28,6]- p<0,001).

La pacienții cu antecedente de infarct miocardic și/sau revascularizare, a fost observată o reducere absolută de 2,2%, ceea ce corespunde cu o RRR de 22,4% (ÎÎ 95% [12,0; 31,6]-p<0,001) a criteriului final principal comparativ cu placebo.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea perindoprilului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Într-un studiu clinic deschis, non-comparativ la 62 de copii hipertensivi cu vârste cuprinse între 2 și 15 ani, cu o rată de filtrare glomerulară $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, pacienții au primit perindopril în doza medie de 0,07 mg/kg. Doza a fost individualizată în funcție de profilul pacientului și răspunsul tensiunii arteriale până la o doză maximă de 0,135 mg/kg/zi. 59 de pacienți au încheiat perioada de trei luni, iar 36 de pacienți au încheiat perioada de prelungire a studiului, adică au fost urmăriți cel puțin 24 de luni (durata medie a studiului: 44 luni).

Tensiunea arterială sistolică și diastolică a rămas stabilă de la includere până la ultima evaluare la pacienții tratați anterior cu alte tratamente antihipertensive și a scăzut la pacienții netratați anterior. Mai mult de 75% dintre copii au avut tensiunea arterială sistolică și diastolică sub percentila 95 la ultima evaluare.

Siguranța a fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al perindoprilului.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) - datele din studiile clinice:

Două studii mari randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) au examinat utilizarea combinației unui inhibitor ACE cu un blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET a fost un studiu efectuat la pacienți cu antecedente de boli cardiovasculare, sau cerebrovasculare, sau diabet zaharat de tip 2 însoțit de dovezi de afectare a organelor-țintă. VA NEPHRON-D a fost un studiu la pacienți cu diabet zaharat tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au demonstrat prezența nici unui efect benefic semnificativ asupra funcției renale și/sau rezultatelor cardiovasculare și mortalității, în timp ce a fost observat un risc crescut de hiperkaliemie, leziuni renale acute și/sau hipotensiune, comparativ cu monoterapia. Având în vedere proprietățile farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante atât pentru alți inhibitori ai ECA, cât și pentru blocantele receptorilor angiotensinei II.

Inhibitorii ECA și blocantele receptorilor angiotensinei II nu ar trebui utilizate concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a fost un studiu conceput pentru a determina beneficiul asocierii aliskirenului la terapia standard cu un inhibitor ECA sau cu un blocant al receptorilor angiotensinei II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și maladii renale cronice, afecțiuni cardiovasculare, sau ambele. Studiul a fost stopat anticipat, din cauza unui risc crescut de rezultate negative. Atât decesul de origine cardiovasculară și accidentul vascular cerebral au fost mai frecvente în grupul cu aliskiren, decât în grupul placebo, cât și reacțiile adverse mai severe (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și tulburări ale funcției renale) au fost raportate mai frecvent în grupul cu aliskiren, decât în grupul placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, perindoprilul este absorbit rapid și concentrația plasmatică maximă se atinge într-o oră. Biodisponibilitatea este de 65-70%. Timpul de înjumătățire plasmatică a perindoprilului este 1 oră.

Biotransformare

Perindoprilul este un pro-medicament. 27% din doza de perindoprilul administrată ajunge în circuitul sanguin sub formă de metabolit activ - perindoprilat. Suplimentar perindrolatului activ, perindoprilul furnizează 5 metaboliți, toți inactivi. Concentrația plasmatică maximă a perindoprilatului este atinsă în decurs de 3 până la 4 ore.

Deoarece ingestia de alimente scade conversia perindoprilului în perindoprilat, deci și biodisponibilitatea, perindoprilul trebuie administrat în doză unică, înainte de micul dejun.

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

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 0,2 l/kg pentru perindoprilatul nelegat. Legarea de proteinele plasmatice a perindoprilatului este de 20%, în principal de ECA, dar este dependentă de concentrație.

Eliminare

Perindoprilatul se elimină prin urină; timpul de înjumătățire plasmatică al fracțiunii circulante nelegate de proteine este de aproximativ 17 ore, care rezultă în atingerea stării de echilibru timp de 4 zile.

Grupe speciale de pacienți

Eliminarea perindoprilatului este scăzută la vârstnici și la pacienții cu insuficiență cardiacă sau renală. În insuficiența renală se recomandă ajustarea dozelor în funcție de severitatea afectării renale (clearance-ul creatininei).

Perindoprilatul se elimină prin hemodializă. Clearance-ul prin dializă al perindoprilatului este de 70 ml/min.

Proprietățile farmacocinetice ale perindoprilului sunt modificate la pacienții cu ciroza hepatică: clearance-ul hepatic al perindoprilului este redus la jumătate. Cu toate acestea, cantitatea de metabolit activ, perindoprilat, rămâne nemodificată și, prin urmare, nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate orală cronică efectuate la șobolani și maimuțe au evidențiat că organul țintă altoxicității este rinichiul, iar afectarea este reversibilă.

În studiile *in vivo* și *in vitro* nu s-a observat potențial mutagen.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere (efectuate la șobolani, șoareci, iepuri și maimuțe) nu au evidențiat efect embriotoxic sau teratogen ale perindoprilului. Cu toate acestea, se cunoaște faptul că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei induc reacții adverse în ultimul stadiu de dezvoltare fetală. La rozătoare și iepuri au fost raportate deces fetal și malformații congenitale (leziuni renale), precum și creșterea mortalității perinatale și postnatale.

În studiile pe termen lung efectuate la șoareci și șobolani nu a fost observat potențial carcinogen.

6. PROPRIETĂȚIE FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de calciu hexahidrat

Lactoză monohidrat

Crospovidonă

Celuloză microcristalină

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere (OPA/Al/PVC și folie din Al): cu 30, 60 sau 90 comprimate în cutie (3, 6 sau 9 blistere a câte 10 comprimate).

Blistere (OPA/Al/PVC și folie din Al): cu 30, 60 sau 90 comprimate în cutie (2, 4 sau 6 blistere a câte 15 comprimate).

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără precauții speciale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

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

8. NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

28082

9. DATA AUTORIZĂRII

25.08.2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>