

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Perindopril tosilat Teva 5 mg comprimate filmate

Perindopril tosilat Teva 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Perindopril tosilat

5 mg Fiecare comprimat filmat conține perindopril 3,408 mg corespunzător la perindopril tosilat 5 mg, convertit *in situ* la perindopril sare de sodiu.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 71,962 mg.

10 mg Fiecare comprimat filmat conține perindopril 6,816 mg corespunzător la perindopril tosilat 10 mg, convertit *in situ* la perindopril sare de sodiu.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 143,924 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

5 mg Comprimate filmate în formă de capsulă, biconvexe, de culoare verde deschis, de aproximativ 4 mm lățime și 8 mm lungime, marcate cu "T" pe o față, netede pe cealaltă față, cu linii de rupere pe ambele fețe. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

10 mg Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare verde, cu diametrul de aproximativ 8 mm, marcate cu "10" pe o față și cu "T" pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială:

Tratamentul hipertensiunii arteriale.

[5 mg]

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 starea clinică a pacientului (vezi pct. 4.4) și de răspunsul valorilor tensiunii arteriale la tratament.

Hipertensiune arterială:

Perindoprilul tosilat Teva poate fi utilizat 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 5 mg administrată o singură dată pe zi, dimineața.

Pacienții cu activitate crescută a sistemului renină – angiotensină – aldosteron (în special, cei cu hipertensiune renovasculară, depleție de sare și/sau volum, decompensare cardiacă sau hipertensiune arterială severă) pot prezenta o scădere excesivă a tensiunii arteriale după administrarea dozei inițiale. La acești pacienți, este recomandată o doză inițială de 2,5 mg și începerea tratamentului trebuie să se desfășoare sub supraveghere medicală.

Doza poate fi crescută la 10 mg o dată pe zi, după o lună de tratament.

Hipotensiunea arterială simptomatică poate să apară după inițierea tratamentului cu perindopril; aceasta este mai frecventă la pacienți care sunt tratați concomitent cu diuretice. Prin urmare, se recomandă precauție, deoarece acești pacienți pot prezenta depleție volemică și/sau electrolitică.

Dacă este posibil, diureticul trebuie întrerupt cu 2–3 zile înainte de începerea tratamentului cu perindopril tosilat (vezi pct. 4.4).

La pacienții hipertensivi la care administrarea diureticului nu poate fi întreruptă, tratamentul cu perindopril tosilat trebuie început cu o doză de 2,5 mg. Trebuie monitorizate funcția renală și kaliemia. Următoarele doze de perindopril tosilat trebuie ajustate în funcție de modificările valorilor tensiunii arteriale ca răspuns la tratament. Dacă este necesar, tratamentul diuretic poate fi reluat.

La persoanele vârstnice, tratamentul trebuie inițiat cu o doză de 2,5 mg care poate fi crescută progresiv la 5 mg după o lună de tratament, ulterior, dacă este necesar, la 10 mg, ținând cont de funcția renală (vezi tabelul de mai jos).

[5 mg]

Insuficiență cardiacă simptomatică:

Se recomandă ca tratamentul cu perindopril, în general asociat cu un diuretic care nu economisește potasiu și/sau digoxină și/sau beta-blocant, să fie inițiat sub strictă supraveghere medicală cu o doză inițială recomandată de 2,5 mg, administrată dimineața. Această doză poate fi crescută după 2 săptămâni până la 5 mg o dată pe zi, dacă este tolerată. Ajustarea dozei trebuie bazată pe răspunsul clinic al fiecărui pacient.

În insuficiența cardiacă severă și la alți pacienți considerați a prezenta risc crescut (pacienți cu insuficiență renală și cu o tendință de a prezenta tulburări electrolitice, pacienți care urmează concomitent tratament cu diuretice și/sau tratament cu medicamente vasodilatatoare), tratamentul trebuie început sub supraveghere atentă (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu risc mare de hipotensiune arterială simptomatică, de exemplu pacienți cu depleție de sare cu sau fără hiponatriemie, pacienți cu hipovolemie sau pacienți cărora li s-a administrat tratament diuretic susținut, trebuie corectate aceste tulburări, dacă este posibil, înainte de inițierea terapiei cu Perindopril tosilat Teva. Tensiunea arterială, funcția renală și kaliemia trebuie strict monitorizate, atât înaintea, cât și în timpul tratamentului cu perindopril tosilat (vezi pct. 4.4).

Boală coronariană stabilă:

Tratamentul cu Perindopril tosilat Teva trebuie inițiat cu o doză de 5 mg, o dată pe zi, timp de 2 săptămâni și apoi doza trebuie crescută la 10 mg o dată pe zi, corespunzător funcției renale, cu condiția ca doza de 5 mg să fie bine tolerată.

Grupe speciale de pacienți

Persoanelor vârstnice trebuie să li se administreze 2,5 mg o dată pe zi, timp de o săptămână, iar în următoarea săptămână li se va administra o doză de 5 mg, o dată pe zi, înainte de a crește doza până la 10 mg o dată pe zi, corespunzător funcției renale (vezi Tabelul 1 – „Ajustarea dozei în insuficiența renală”). Doza trebuie crescută numai dacă doza anterioară, mai mică, este bine tolerată.

Insuficiența renală:

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

Tabelul 1: Ajustarea dozei în insuficiența renală

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doza recomandată
$Cl_{CR} \geq 60$	5 mg pe zi
$30 < Cl_{CR} < 60$	2,5 mg pe zi
$15 < Cl_{CR} < 30$	2,5 mg pe zi la interval de 2 zile
Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă *	
$Cl_{CR} < 15$	2,5 mg în ziua ședinței de dializă

*În condiții de dializă, clearance-ul perindoprilat-ului este de 70 ml/min

La pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, doza trebuie administrată după ședința de dializă.

Insuficiența hepatică:

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

Copii și adolescenți

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

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se pot face recomandări în privința dozelor.

Se recomandă ca Perindoprilul tosilat Teva să fie administrat o dată pe zi, dimineața, înaintea mesei.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, sau la oricare alt inhibitor al ECA;
- Antecedente de angioedem asociat cu terapia anterioară cu inhibitori ai ECA;
- Angioedem ereditar sau idiopatic;
- Trimestrele al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.4 și pct. 4.6)
- Administrarea concomitentă a Perindopril tosilat Teva cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($RFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vezi pct. 4.5 și 5.1)

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

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), trebuie efectuată o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc, înainte de continuarea tratamentului.

Hipotensiune arterială:

Inhibitorii ECA pot determina o scădere a tensiunii arteriale. Hipotensiunea arterială simptomatică a fost rar 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, diareei sau vărsături sau la cei cu hipertensiune arterială severă dependentă de renină (vezi pct. 4.5 și pct. 4.8). Hipotensiunea arterială simptomatică a fost observată la pacienți cu insuficiență cardiacă simptomatică, cu sau fără insuficiență renală asociată. Cel mai probabil, aceasta apare la acei pacienți cu grad mai sever de insuficiență cardiacă, reflectat de administrarea unor doze mari de diuretice de ansă, hiponatremie sau insuficiență renală funcțională. La pacienții cu risc crescut de apariție a hipotensiunii arteriale simptomatice, inițierea tratamentului și ajustarea dozelor trebuie strict monitorizate (vezi pct. 4.2 și pct. 4.8). Aceste recomandări sunt valabile și pentru pacienții cu ischemie miocardică sau cu 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 clinostatism și, dacă este necesar, trebuie să i se administreze o perfuzie intravenoasă cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Un răspuns hipotensiv tranzitor nu reprezintă o contraindicație pentru continuarea tratamentului, care poate fi administrat, de obicei, fără dificultate, odată ce tensiunea arterială a crescut după expansiunea volemică.

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

Stenoză aortică și mitrală/cardiomiopatie hipertrofică:

Similar altor inhibitori ai ECA, Perindoprilul tosilat Teva trebuie administrat cu precauție la pacienții cu stenoză mitrală și obstrucție a căii de eiecție din ventriculul stâng, cum sunt stenoza aortică sau cardiomiopatia hipertrofică.

Insuficiență renală:

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

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

La unii pacienți cu stenoză bilaterală a arterei renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic funcțional, care au fost tratați cu inhibitori ai ECA, au fost observate creșteri ale concentrațiilor plasmatiche ale ureei și creatininei, reversibile, de obicei, după întreruperea tratamentului. Acest efect apare în special la pacienți cu insuficiență renală. De asemenea, dacă hipertensiunea renovasculară este prezentă, există un risc crescut de apariție a hipotensiunii arteriale severe și a insuficienței renale. La acești pacienți, tratamentul trebuie început cu doze mici, care vor fi crescute cu atenție, sub

supraveghere medicală strictă. Deoarece tratamentul cu diuretice poate fi un factor favorizant în inducerea celor mai sus menționate, acesta trebuie întrerupt, iar funcția renală monitorizată în timpul primelor săptămâni de tratament cu perindopril tosilat.

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

Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă:

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

Transplantul renal:

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

Hipersensibilitate/angioedem:

Angioedem la nivelul feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui a fost raportat rar, la pacienții cărora li se administrează inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril (vezi pct. 4.8). Acesta poate să apară în orice moment în timpul tratamentului. În astfel de cazuri, trebuie întreruptă imediat administrarea perindoprilului și trebuie instituită monitorizarea adecvată, până la dispariția completă a simptomelor. În cazurile în care edemul a fost localizat doar la nivelul feței și buzelor, afecțiunea s-a remis, în general, fără tratament, 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, care pot determina obstrucția căilor respiratorii, trebuie instituit prompt tratament de urgență. Acesta poate include administrarea de adrenalină și/sau menținerea permeabilității căilor respiratorii. Pacientul trebuie să se afle sub supraveghere medicală strictă până la remisiunea completă și susținută a simptomelor apărute.

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

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

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată datorită riscului crescut de angioedem. Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de 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 racecadotril, inhibitorilor ai mTOR (de exemplu: sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate determina un risc crescut de angioedem (de exemplu: umflarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără tulburări respiratorii) (vezi pct. 4.5). Se recomandă prudență la inițierea racecadotrilului, inhibitorilor mTOR (de exemplu: sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin la un pacient care deja ia un inhibitor ECA.

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

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

Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării:

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

Insuficiență hepatică:

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

Neutropenie/Agranulocitoză/Trombocitopenie/Anemie:

La pacienții cărora li se administrează inhibitori ai ECA, a fost raportată apariția neutropeniei/agranulocitozei, trombocitopeniei și anemiei. La pacienții cu funcție renală normală și fără alți factori favorizanți, neutropenia apare rar. Perindoprilul trebuie administrat cu 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 în cazul unei insuficiențe renale pre-existente. Unii dintre acești pacienți au prezentat infecții grave care, în câteva cazuri, nu au răspuns la tratamentul antibiotic intensiv. Dacă perindoprilul este administrat la acești pacienți, se recomandă monitorizarea periodică a numărului leucocitelor, iar pacienții trebuie instruiți să raporteze orice semn de infecție (cum sunt dureri în gât, febră).

Rasa:

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

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

Tusea:

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

Potasiu seric:

La unii pacienți cărora li se administrează inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril, a fost observată creșterea kaliemiei. Factorii de risc pentru apariția hiperkaliemiei includ pacienți cu insuficiență renală, degradare a funcției renale, vârsta (>70 ani), diabet zaharat, hipoaldosteronism, evenimente intercurrente, în special deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică. Inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală și/sau la pacienții tratați cu suplimente de potasiu (inclusiv înlocuitori de sare),

diuretice care economisesc potasiul (ex.: spironolactona, eplerenona, triamteren sau amilorid) dar și pacienți cărora li se administrează alte medicamente asociate cu creșterea potasiului seric (ex.: heparina, trimetoprim sau co-trimoxazol, cunoscut și sub numele de trimetoprim / sulfametoxazol) și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocanților receptorilor de angiotensină, poate apărea hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiul și blocanțele receptorilor pentru angiotensină ar trebui utilizate cu prudență la pacienții cărora li se administrează ECA, iar monitorizarea nivelului de potasiu și funcția renală serică (vezi pct. 4.5)

Hiperkaliemia poate determina aritmii grave, uneori letale. Dacă este necesară administrarea concomitentă a perindoprilului și a medicamentelor 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 cărora li se administrează antidiabetice orale sau insulină, valoarea glicemiei trebuie monitorizată strict în prima lună de tratament cu un inhibitor al ECA (vezi pct. 4.5).

Litiu:

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

Sarcina:

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

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

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

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

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

Excipienți:

Lactoză

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

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1mmol sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente care cresc riscul de angioedem

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată deoarece crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu racecadotril, inhibitori ai mTOR (de exemplu: sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate determina un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

Diuretice:

La pacienții cărora li se administrează diuretice și în special la cei cu depleție volemică și/sau electrolitică, după inițierea terapiei cu un inhibitor 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 de sare, înainte de inițierea terapiei cu doze mici și crescute progresiv de perindopril.

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

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

Ciclosporina:

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

Heparina:

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

Litiu:

În timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai ECA au fost raportate creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice și toxicității litiului. Administrarea concomitentă de diuretice tiazidice poate crește riscul de toxicitate a litiului și să amplifice suplimentar riscul de toxicitate al litiului determinat de asocierea cu inhibitori ai ECA. Nu se recomandă administrarea concomitentă a perindoprilului cu litiu, dar dacă această asociere se dovedește a fi necesară, trebuie efectuată monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale litiului (vezi pct. 4.4).

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

La administrarea unui inhibitor al ECA concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu acid acetilsalicilic în doze antiinflamatoare, inhibitori de COX-2 și AINS neselective), poate să apară scăderea efectului antihipertensiv. Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a AINS poate determina un risc crescut de deteriorare a funcției renale, inclusiv posibilitatea apariției insuficienței renale acute și creșterea kaliemiei, în special la pacienții cu funcția renală afectată. Asocierea trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați în mod corespunzător, iar funcția renală trebuie monitorizată după inițierea terapiei asociate și ulterior, în mod periodic.

Medicamente antihipertensive și vasodilatatoare:

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

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenilui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv

insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Medicamente antidiabetice:

Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a medicamentelor antidiabetice (insulină, antidiabetice orale) poate să determine un efect mai puternic de scădere a glicemiei, cu risc de hipoglicemie. Acest fenomen este mai probabil să apară în primele săptămâni de tratament asociat și în special la pacienți cu insuficiență renală.

Antidepresive triciclice/Antipsihotice/Anestezice:

Utilizarea 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 să reducă efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.

Acid acetilsalicilic, medicamente trombolitice, beta-blocante, nitrați:

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

Aur:

Reacțiile de tip nitric (cu simptome care includ eritem tranzitor al feței și gâtului, 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 inhibitorilor ECA nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea inhibitorilor ECA este contraindicată în timpul trimestrului al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Confirmarea epidemiologică privind riscul de teratogenitate, după expunerea la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină, nu a fost convingătoare; cu toate acestea, nu poate fi exclusă o creștere ușoară a riscului. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu inhibitor al ECA este considerată esențială, pacientele care planifică să rămână gravide trebuie trecute la tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizare în sarcină. Atunci când este constatată prezența sarcinii, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este necesar, se inițiază terapia alternativă.

Este cunoscut faptul că expunerea la inhibitori ai ECA în timpul trimestrului al doilea și al treilea de sarcină induce fetotoxicitate la om (funcție renală redusă, oligohidramnios, întârzierea osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct.5.3). Dacă a avut loc expunerea la inhibitori ai ECA în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea prin ecografie a funcției renale și a craniului. Sugarii ai căror mame au utilizat inhibitori ai ECA trebuie monitorizați strict pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea perindoprilului în timpul alăptării, nu este recomandată administrarea perindoprilului și sunt de preferat tratamente alternative, cu profile de siguranță mai bine stabilite pentru utilizare în timpul alăptării, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau a unui sugar născut prematur.

Fertilitatea

La doze mari, perindoprilul poate reduce fertilitatea la masculii de șobolan. Efectele perindoprilului asupra fertilității la om nu sunt cunoscute (vezi pct. 5.3).

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

Perindoprilul nu are sau are influență neglijabilă asupra capacității 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.

În consecință, capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi afectată.

4.8 Reacții adverse

În timpul tratamentului cu perindopril au fost observate următoarele reacții adverse și clasificate după frecvență astfel:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); 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 cazuri de agranulocitoză sau pancitopenie. La pacienții cu deficit congenital de G-6PDH, au fost raportate cazuri de anemie hemolitică. (vezi pct. 4.4).

Tulburări metabolice și de nutriție:

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

Tulburări psihice:

Mai puțin frecvente: tulburări de dispoziție sau 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 și infarct miocardic, 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, fenomen Raynaud.

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).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Frecvente: erupție cutanată tranzitorie, prurit.

Mai puțin frecvente: angioedem al feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui, urticarie (vezi pct. 4.4).

Rare: Agravare a psoriazisului.

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 sânelui:

Mai puțin frecvente: impotență.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Frecvente: astenie.

Mai puțin frecvente: hiperhidroză.

Investigații diagnostice:

Pot să apară creșteri ale uremiei și creatininemiei, hiperkaliemie reversibilă la întreruperea tratamentului, în special în prezența insuficienței renale, insuficienței cardiace severe și hipertensiunii renovasculare.

Rar, a fost raportată 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. Câțiva pacienți au prezentat evenimente adverse grave: 16 (0,3%) din 6122 pacienți la care s-a administrat perindopril și 12 (0,2%) din 6107 pacienți la care s-a administrat placebo. În cazul pacienților la care s-a administrat perindopril, la 6 pacienți a fost observată hipotensiune arterială, la 3 pacienți a fost observat angioedem și la 1 pacient a fost observat stop cardiac. Comparativ cu placebo, mai mulți pacienți din grupul de tratament cu perindopril au întrerupt tratamentul din cauza apariției tusei, hipotensiunii arteriale sau altor intoleranțe, 6,0% (n=366) comparativ cu 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Sunt disponibile date limitate privind supradozajul la om. Simptomele asociate cu supradozajul cu inhibitori ai ECA pot include hipotensiune arterială, șoc circulator, tulburări electrolitice, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeli, anxietate și tuse.

Tratamentul recomandat în caz de supradozaj constă în administrarea unei perfuzii intravenoase de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în decubit dorsal cu membrele inferioare ridicate. Dacă este posibil, poate fi luată în considerare și administrarea angiotensinei II în perfuzie și/sau catecolamine intravenos. Perindoprilul poate fi eliminat din circulația sistemică prin hemodializă (vezi pct. 4.4). Implantarea unui pacemaker este indicată în cazul bradicardiei rezistente la tratament. Trebuie monitorizate continuu semnele vitale, valorile serice ale electroliților și creatininemia.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai ECA, codul ATC: C09A A04

Mecanism de acțiune

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 vasoconstrictoare II, dar produce și degradarea bradikininei, cu proprietăți vasodilatatoare, la o heptapeptidă inactivă. Inhibarea ECA determină o reducere a concentrațiilor plasmatică ale angiotensinei II, ceea ce va determina creșterea activității reninei plasmatică (prin inhibarea feedback-ului negativ al eliberării de renină) și scăderea secreției de aldosteron. Deoarece ECA inactivează bradikinină, inhibarea ECA determină, de asemenea, o creștere a activității sistemelor kalikreină-kinină tisulare și plasmatică (și astfel activarea sistemului prostaglandinelor). 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: tuse).

Perindoprilul acționează prin intermediul metabolitului său activ, perindoprilat. *In vitro*, ceilalți metaboliti nu prezintă inhibarea activității ECA.

Eficacitate și siguranță clinică

Hipertensiunea arterială:

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

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

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

Efectul antihipertensiv este maxim între 4 și 6 ore după administrarea unei doze unice și este menținut pentru cel puțin 24 ore: efectele terapeutice remanente reprezintă aproximativ 87-100% din efectul maxim.

Scăderea tensiunii arteriale apare rapid. La pacienții care răspund la tratament, 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 cu un diuretic tiazidic determină un efect sinergic de tip aditiv. Asocierea dintre un inhibitor al ECA și un diuretic de tip tiazidă scade, de asemenea, riscul de hipokaliemie indus de tratamentul diuretic.

Insuficiența cardiacă:

Perindoprilul reduce efortul cardiac prin reducerea pre-sarcinii și post-sarcinii.

Studiile efectuate la pacienți cu insuficiență cardiacă au demonstrat:

- reducerea presiunii de umplere a ventriculului stâng și drept,
- reducerea rezistenței vasculare periferice totale,
- creșterea fracției cardiace de ejecție și îmbunătățirea indexului cardiac.

În studii comparative, la pacienți cu insuficiență cardiacă ușoară până la moderată, administrarea primei doze de perindopril arginină 2,5 mg nu a fost asociată cu o scădere semnificativă a tensiunii arteriale, comparativ cu placebo.

Pacienți cu boală coronariană stabilă:

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

În studiu au fost incluși douăsprezece mii două sute optsprezece (12218) pacienți, cu vârsta peste 18 ani, la care s-a administrat randomizat perindopril terț-butilamină 8 mg (echivalent cu perindopril tosilat 10 mg) (n=6110) sau placebo (n=6108).

Pacienții incluși în studiu prezentau boală coronariană, fără semne clinice de insuficiență cardiacă. Global, 90% dintre pacienți au avut în antecedente un infarct miocardic și/sau revascularizare coronariană. La majoritatea pacienților s-a administrat pe lângă medicamentul aflat în studiu, tratamentul standard, inclusiv antiagregante plachetare, 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 terț-butilamină 8 mg (echivalent cu perindopril tosilat 10 mg), o dată pe zi, a determinat o reducere absolută semnificativă a criteriului principal de evaluare de 1,9% (echivalentă cu o reducere din punct de vedere al 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 blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

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

Copii și adolescenți

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

Într-un studiu clinic non-comparativ, deschis, efectuat la 62 de copii cu vârste între 2 și 15 ani, cu hipertensiune arterială și rată de filtrare glomerulară > 30 ml/min/1,73 m², pacienților li s-a administrat perindopril în doză 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 de luni).

Tensiunea arterială sistolică și cea diastolică au rămas stabile de la includere până la ultima evaluare, la pacienții tratați anterior cu alte tratamente antihipertensive și au scăzut la pacienții fără tratament anterior.

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

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, absorbția perindoprilului este rapidă și concentrația plasmatică maximă este atinsă în decurs de 1 oră. Pentru perindopril, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 1 oră.

Perindoprilul este un promedicament. Douăzeci și șapte de procente din cantitatea totală de perindopril administrată ajung în fluxul sanguin sub formă de metabolit activ, perindoprilat. În afară de perindoprilatul activ, perindoprilul mai are cinci 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 la perindoprilat și, prin urmare, biodisponibilitatea, perindoprilul arginină trebuie administrat oral, în doză unică zilnică, dimineața, înainte de masă.

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

Distribuție

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

Eliminare

Perindoprilatul este eliminat pe cale urinară, iar timpul terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fracțiunii libere este de aproximativ 17 ore, atingând starea de echilibru în decurs de 4 zile.

Excreția perindoprilatului este scăzută la vârstnici, dar și la pacienții cu insuficiență cardiacă sau renală. În caz de insuficiență renală, se recomandă ajustarea dozelor în funcție de severitatea insuficienței renale (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 nemodificate este redus la jumătate. Cu toate acestea, cantitatea de perindoprilat rezultată din metabolizare nu este redusă și, ca urmare, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de toxicitate după administrarea orală de doze repetate (efectuate la șobolan și maimuță), organul țintă a fost rinichiul, care prezintă leziuni reversibile.

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

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere (efectuate la șobolan, șoarece, iepure și maimuță) nu au evidențiat efect embriotoxic sau teratogen. Cu toate acestea, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, ca și clasă terapeutică, au demonstrat că determină reacții adverse în timpul ultimului stadiu de dezvoltare fetală, determinând deces fetal și anomalii congenitale la rozătoare și iepuri: au fost observate leziuni renale și creșterea mortalității peri- și postnatale.

La șobolan și șoarece, în studiile de lungă durată, nu s-a observat efect carcinogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat
Amidon de porumb
Hidrogenocarbonat de sodiu
Amidon de porumb pregelatinizat
Povidonă K30
Stearat de magneziu

Film:

Alcool polivinilic – parțial hidrolizat
Dioxid de titan (E171)
Macrogol 3350
Talc
Indigotină (E132)
Albastru strălucitor FCF (E133)
Oxid galben de fer (E172)
Galben de chinolină (E104)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

28 luni.

A se utiliza în termen de 100 de zile de la deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Păstrați flaconul bine închis pentru a fi protejat de lumină și de umiditate.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale pentru depozitare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Perindopril tosilat Teva 5 mg - Flacoane din polipropilenă, opace, de culoare albă, cu desicant, prevăzut cu un compensator din polietilenă și cu capac din polietilenă, opac, de culoare albă și care conține 10, 30, 60, 90, 90 (3x30), 100 sau 120 (2x60) comprimate filmate.

Perindopril tosilat Teva 10 mg - Flacoane din polipropilenă, opace, de culoare albă, cu desicant, prevăzut cu un compensator din polietilenă și cu capac din polietilenă, opac, de culoare albă și care conține 30, 60, 90, 90 (3x30), 100 sau 120 (2x60) comprimate filmate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva Pharmaceuticals S.R.L.

Str Domnita Ruxandra nr. 12, parter, sector 2, Bucuresti, 020562

Romania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10685/2018/01 ambalaj cu 10 comprimate filmate
10685/2018/02 ambalaj cu 30 comprimate filmate
10685/2018/03 ambalaj cu 60 comprimate filmate
10685/2018/04 ambalaj cu 90 comprimate filmate
10685/2018/05 ambalaj cu 90 (3x30) comprimate filmate
10685/2018/06 ambalaj cu 100 comprimate filmate
10685/2018/07 ambalaj cu 120 (2x60) comprimate filmate

10686/2018/01 ambalaj cu 30 comprimate filmate
10686/2018/02 ambalaj cu 60 comprimate filmate
10686/2018/03 ambalaj cu 90 comprimate filmate
10686/2018/04 ambalaj cu 90 (3x30) comprimate filmate
10686/2018/05 ambalaj cu 100 comprimate filmate
10686/2018/06 ambalaj cu 120 (2x60) comprimate filmate

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2021