

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Prenessa 2 mg comprimate

Prenessa 4 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Prenessa 2 mg comprimate

Fiecare comprimat conține perindopril terț-butilamină 2 mg, echivalent cu perindopril 1,669 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 34,33 mg.

Prenessa 4 mg comprimate

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

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 68,67 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Prenessa 2 mg

Comprimate albe, rotunde, biconvexe cu muchii teșite.

Prenessa 4 mg

Comprimate albe, oblongi, biconvexe, cu muchii teșite și o creștătură pe una din fețe (cu rol de divizare în două 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 istoric de infarct miocardic și/sau revascularizare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza trebuie individualizată în funcție de starea pacientului (vezi pct. 4.4) și de răspunsul la scăderea tensiunii arteriale.

Hipertensiune arterială

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

Doza inițială recomandată este 4 mg administrată în doză zilnică unică dimineața.

La pacienții care au sistemul renină-angiotensină-aldosteron puternic activat (în special, cei cu hipertensiune renovasculară, cu depleție de sare și/sau apă, decompensare cardiacă sau hipertensiune severă) poate apare o scădere excesivă a tensiunii arteriale după administrarea primei doze. La acești pacienți doza inițială recomandată este de 2 mg și inițierea tratamentului se face sub supraveghere medicală.

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

Introducerea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții în tratament cu un diuretic poate determina hipotensiune arterială simptomatică. Se recomandă administrarea cu precauție, deoarece acești pacienți pot avea depleție de lichide și/sau sare.

Dacă este posibil, tratamentul cu diuretice trebuie întrerupt cu 2-3 zile înainte de inițierea tratamentului cu perindopril (vezi pct. 4.4).

La pacienții hipertensivi la care diureticul nu poate fi întrerupt, tratamentul cu perindopril trebuie inițiat cu o doză de 2 mg. Este necesară monitorizarea funcției renale și potasiul seric. Următoarea doză de perindopril trebuie ajustată în funcție de scăderea tensiunii arteriale. Dacă este necesar, terapia cu diuretic poate fi reluată.

La vârstnici tratamentul trebuie inițiat cu doza de 2 mg. După o lună de tratament, doza poate fi crescută progresiv la 4 mg, apoi la 8 mg, dacă este necesar, depinzând de funcția renală.

Insuficiență cardiacă simptomatică

Pentru tratamentul insuficienței cardiace simptomatice, perindoprilul este de obicei asociat cu diuretice și beta-blocante și, dacă este necesar, glicozide digitale. Tratamentul trebuie inițiat sub strictă supraveghere medicală, iar doza inițială recomandată este de 2 mg, administrată dimineața. După cel puțin două săptămâni de tratament, doza poate fi crescută la 4 mg o dată pe zi. Ajustarea dozei se face în funcție de valorile tensiunii arteriale ale fiecărui pacient.

În insuficiența cardiacă severă și la pacienții cu insuficiență renală și tendință de a avea tulburări electrolitice și la pacienții care fac tratament concomitent cu diuretice și/sau cu vasodilatatoare), tratamentul trebuie inițiat sub strictă supraveghere medicală (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu risc înalt de hipotensiune simptomatică (de exemplu la pacienții care iau doze crescute de diuretice), dezechilibrul electrolitic și hipovolemia trebuie corectate, dacă este posibil, înainte de inițierea tratamentului cu perindopril.

Tensiunea arterială, funcția renală și potasiul seric trebuie monitorizate atent, înainte și în timpul tratamentului cu perindopril (vezi pct. 4.4).

Angină stabilă

Doza inițială zilnică este de 4 mg timp de două săptămâni, apoi este crescută la 8 mg o dată pe zi zilnic, depinzând de funcția renală și dacă s-a dovedit că doza de 4 mg a fost bine tolerată.

La vârstnici, doza inițială este de 2 mg zilnic timp de o săptămână, apoi se crește la 4 mg zilnic următoarea săptămână, înainte de a se crește la 8 mg zilnic, depinzând de funcția renală. Doza trebuie crescută numai dacă doza anterioară a fost tolerată.

Pacienți cu disfuncție renală

Dozarea la pacienții cu afectare renală se face în funcție de gradul insuficienței renale. Monitorizarea pacientului presupune și determinarea regulată a potasemiei și creatininemiei.

Doze recomandate la pacienții cu insuficiență renală

Clearance-ul creatininei	Doza recomandată
Cl. creatinină ≥ 1 ml/s	4 mg/zi
Cl. creatinină între 0,5 și 1 ml/s	2 mg/zi
Cl. creatinină între 0,25 și 0,5 ml/s	2 mg/zi, o dată la 48 ore

Doza recomandată la pacienții hemodializați, (clearance-ul creatininei sub 0,25 ml/s) este de 2 mg, administrată în ziua dializei, după efectuarea procedurii terapeutice. Clearance-ul prin dializă al perindoprilatului este de 1,16 ml/s.

Ajustarea dozelor în insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozelor (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. Datele clinice disponibile până acum sunt descrise la pct. 5.1, însă nu s-a stabilit o recomandare de dozare. De aceea, administrarea perindoprilului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu este recomandată.

Mod de administrare

Medicamentul trebuie administrat oral, o dată pe zi, dimineața, înainte de micul dejun.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la alți inhibitori EC sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Antecedente de angioedem asociat cu tratament anterior cu inhibitori ECA;
- Angioedem ereditar sau idiopatic;
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6);
- Administrarea concomitentă a Prensasa cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau 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.

Angină stabilă

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

Hipotensiune arterială

Inhibitorii enzimei de conversie pot induce o scădere a tensiunii arteriale. Hipotensiunea arterială simptomatică rareori apare la pacienții hipertensivi fără complicații și este mult mai probabil să apară la pacienții cu depleție de lichide determinată de terapia diuretică, regimul hiposodat, dializă, diaree sau vărsături (vezi pct.4.5 și 4.8).

Hipotensiunea arterială poate apare la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, cu sau fără insuficiență renală asociată. Cel mai probabil aceasta apare la pacienții cu grade mai severe de insuficiență cardiacă, care utilizează doze crescute de diuretice, la pacienți cu hiponatremie sau insuficiență renală. La pacienții cu risc crescut de hipotensiune simptomatică inițierea terapiei și ajustarea dozelor trebuie atent monitorizată. Aceleași considerații trebuie avute la pacienții cu ischemie miocardică sau boli cerebrovasculare, la care o scădere excesivă a tensiunii arteriale poate determina un infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie culcat pe spate, în poziție de supinație, iar dacă este necesar se va administra perfuzie cu soluție de clorură de sodiu 0,9%, pentru creșterea volumului circulator. Un episod tranzitoriu de hipotensiune arterială nu contraindică continuarea tratamentului, imediat ce tensiunea arterială a crescut după corectarea volemică.

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă cu tensiune arterială normală sau scăzută, perindoprilul determină o scădere suplimentară a tensiunii arteriale. Acest efect este anticipat și de obicei nu reprezintă un motiv pentru întreruperea tratamentului. Dacă apare hipotensiune arterială simptomatică, devine necesară reducerea dozelor sau întreruperea tratamentului cu perindopril.

Stenoză aortică sau mitrală, cardiomiopatie hipertrofică

La fel ca și ceilalți inhibitori ECA, perindoprilul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu stenoză mitrală sau obstrucția fluxului la ieșirea din ventriculul stâng (din stenoză aortică sau cardiomiopatie hipertrofică).

Disfuncție renală

În cazul disfuncției renale (clearance-ul creatininei sub 1 ml/s), doza inițială de perindopril trebuie ajustată în funcție de clearance-ul la creatinină (vezi pct.4.2.) și apoi în funcție de răspunsul pacientului la tratament. La acești pacienți este necesară monitorizarea de rutină a potasemiei și creatininemiei.

La pacienții cu insuficiență cardiacă, hipotensiunea arterială apărută după inițierea terapiei cu inhibitori ai ECA poate duce la insuficiență renală funcțională. La acești pacienți au fost raportate cazuri de insuficiență renală acută, de obicei reversibilă.

La unii pacienți cu stenoză de arteră renală bilaterală sau cu stenoză de arteră renală pe rinichi unic, care au fost tratați cu inhibitori ai ECA, s-a observat o creștere a uremiei și a creatininemiei, de obicei reversibilă după întreruperea tratamentului. Acest efect apare în special la pacienții cu insuficiență renală. La pacienții cu hipertensiune renovasculară există un risc crescut de apariție a hipotensiunii arteriale și a insuficienței renale. La acești pacienți tratamentul trebuie inițiat sub atență supraveghere medicală cu doze scăzute și atent ajustate. Deoarece tratamentul cu medicamente diuretice poate induce cele de mai sus, acesta trebuie întrerupt și funcția renală atent monitorizată în primele săptămâni de tratament cu perindopril.

La unii pacienți hipertensivi aparent fără afecțiuni renale preexistente, la administrarea concomitentă de perindopril și diuretic, s-a observat o creștere ușoară și tranzitorie a uremiei și creatininemiei. Acest efect este mult mai probabil să apară la pacienții cu afectare renală preexistentă. În acest caz este necesară reducerea dozei și/sau întreruperea tratamentului diuretic și/sau a tratamentului cu perindopril.

Pacienții hemodializați

La pacienții dializați prin membrane cu flux crescut și tratați concomitent cu inhibitori ECA s-au raportat reacții anafilactoide. La acești pacienți trebuie luat în considerare un alt tip de membrană de dializă

Transplant renal

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

Hipersensibilitate/angioedem

Angioedemul de la nivelul feței, extremităților, buzelor, membranelor mucoase, limbii, glotei și/sau laringelui a fost raportat rareori la pacienții tratați cu inhibitori ECA, inclusiv perindopril (vezi pct.4.8). Acesta poate apare oricând în timpul tratamentului.

În aceste cazuri perindoprilul trebuie întrerupt imediat, iar pacientul atent monitorizat până la dispariția simptomelor. În cazurile în care edemul este prezent doar la nivelul feței și buzelor nu este necesar tratament specific, deși antihistaminele sunt utile în ameliorarea simptomelor.

Angioedemul asociat cu edem laringeal poate fi fatal. Când sunt implicate limba, glota sau laringele, care pot induce obstrucția căilor aeriene, trebuie administrată imediat adrenalina și asigurată permeabilitatea căilor aeriene. Pacientul trebuie ținut sub atență supraveghere medicală până la remiterea completă a simptomelor.

La pacienții cu istoric de angioedem fără legătură cu inhibitorii enzimei de conversie, terapia cu IECA poate crește riscul de apariție al angioedemului (vezi pct.4.3).

Administrarea concomitentă a inhibitorilor mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacienții care utilizează concomitent inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) pot avea un risc crescut de apariție a angioedemului (de exemplu, inflamare a căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără insuficiență respiratorie) (vezi pct. 4.5).

Angioedemul intestinal a fost rareori raportat la pacienții tratați cu inhibitori ECA. Acești pacienți au prezentat durere abdominală (cu sau fără greață sau vărsături); în unele cazuri, nu au prezentat în prealabil angioedem facial, iar concentrațiile esterazei C-1 au fost în limite normale. Confirmarea diagnosticului de angioedem intestinal a fost făcută prin tomografie computerizată, ultrasonografie sau intervenție chirurgicală și simptomele au dispărut după întreruperea tratamentului cu inhibitor ECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial al pacienților în tratament cu inhibitor ECA și care prezintă durere abdominală.

Reacții anafilactoide în cursul aferezei proteinelor cu densitate scăzută (LDL)

Rareori, pacienții în tratament cu IECA au avut reacții anafilactoide grave, cu risc de deces în timpul procedurii de afereză a lipoproteinelor cu densitate scăzută (LDL) cu dextran sulfat. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a terapiei cu IECA înaintea fiecărei afereze.

Reacții anafilactoide în cursul desensibilizării

La pacienții care au primit IECA în cursul terapiei de desensibilizare la venin de viespe sau albină, s-au raportat rareori reacții anafilactoide cu risc vital. La acești pacienți reacțiile pot fi evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu IECA, înainte de fiecare desensibilizare.

Disfuncție hepatică

Rareori IECA au fost asociate cu un 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 IECA și care prezintă icter sau creșteri marcate ale enzimelor hepatice, tratamentul trebuie întrerupt imediat, iar pacientul trebuie monitorizat cu atenție și tratat la nevoie.

Neutropenie/agranulocitoză/trombocitopenie/anemie

Neutropenia, agranulocitoza, trombocitopenia și anemia au fost raportate la pacienți care au primit IECA. La pacienții cu funcție renală normală sau fără alte complicații, neutropenia apare rareori. Perindopril trebuie administrat cu extremă precauție la pacienții cu boli de colagen (de exemplu, lupus eritematos sistemic, sclerodermie), aflați în terapie imunosupresivă, tratament cu alopurinol sau procainamidă sau o combinație a acestor factori, în special dacă este prezentă și o disfuncție renală preexistentă. Unii din acești pacienți au dezvoltat infecții severe, care în unele cazuri nu au răspuns la tratamentul antibiotic intensiv. Dacă perindopril este administrat la acești pacienți este necesară monitorizarea periodică a numărului de leucocite iar pacienții sunt atenționați să raporteze orice semn de infecție (de exemplu, dureri faringiene, hipertermie).

Rasă

IECA determină o rată crescută de apariție a angioedemului la pacienții de rasă neagră, comparativ cu pacienții de rasă albă. Ca și alți inhibitori ai ECA, perindoprilul este mai puțin eficient în scăderea tensiunii arteriale la pacienții de rasă neagră, posibil datorită unei prevalențe crescute a nivelurilor scăzute de renină la populația hipertensivă de rasă neagră.

Tuse

În timpul tratamentului cu IECA poate apărea tusea, care este, în mod caracteristic, neproductivă, persistentă și dispare la întreruperea tratamentului. Tusea indusă de IECA trebuie luată în considerare în cadrul diagnosticului diferențial al tusei.

Vârstnici

Unii pacienți vârstnici prezintă un răspuns mai puternic la administrarea inhibitorilor ECA, comparativ cu pacienții mai tineri. De aceea, la acești pacienți se recomandă doze inițiale mai scăzute și monitorizarea funcției renale la inițierea tratamentului.

Chirurgie/anestezie

La pacienții ce au suferit 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 prin acest mecanism, trebuie corectată prin administrarea de lichide.

Hiperkaliemie

În timpul tratamentului cu un inhibitor al ECA poate apărea hiperkaliemie. Pacienții cu risc de apariție a hiperkaliemiei îi includ pe cei cu insuficiență renală, diabet zaharat, hipoaldosteronism sau pe cei care utilizează concomitent diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu, precum și pacienții tratați cu alte substanțe active asociate cu creșteri ale concentrației plasmatică a potasiului (de exemplu, heparină, cotrimoxazol, cunoscut și ca trimetoprim/sulfametoxazol). Dacă se consideră adecvată utilizarea concomitentă a medicamentelor menționate mai sus, se recomandă monitorizarea regulată a concentrației plasmatică a potasiului.

Pacienții diabetici

La pacienții diabetici tratați cu antidiabetice orale sau insulină, nivelul glicemiei trebuie atent monitorizat în timpul primei luni de tratament cu inhibitori ECA (vezi pct 4.5).

Litiu

Administrarea concomitentă a litiului cu perindoprilul nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

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

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

Sarcină

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

Informații importante privind unele componente ale Prenessa

Prenessa conține lactoză. Pacienții cu intoleranță ereditară la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Medicamente care produc hiperkaliemie

Unele medicamente sau clase terapeutice pot crește riscul de apariție a hiperkaliemiei: aliskiren, săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiu, inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, AINS, heparine, medicamente imunosupresoare cum sunt ciclosporina sau tacrolimus, trimetoprim. Asocierea acestor medicamente crește riscul de hiperkaliemie.

Asocieri contraindicate (vezi pct. 4.3)

Aliskiren

La pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală, din cauza riscului de hiperkaliemie, agravare a funcției renale și creștere a morbidității și mortalității cardiovasculare.

Asocieri nerecomandate (vezi pct. 4.4)

Aliskiren

La alți pacienți decât cei cu diabet zaharat sau insuficiență renală, din cauza riscului de hiperkaliemie, agravare a funcției renale și creștere a morbidității și mortalității cardiovasculare.

Tratament concomitent cu inhibitor al ECA și blocant al receptorilor de angiotensină:

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

Estramustină

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

Racecadotril

Se cunoaște faptul că inhibitorii ECA (de exemplu, perindopril) provoacă angioedem. Acest risc poate fi crescut atunci când sunt administrați concomitent cu racecadotril (un medicament utilizat împotriva diareei acute).

Inhibitorii mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacienții cărora li se administrează concomitent tratament cu inhibitori ai mTOR pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului (vezi pct. 4.4).

Diuretice care economisesc potasiu (cum sunt triamteren, amilorid), săruri de potasiu:

Hiperkaliemie (cu potențial letal), în special corelată cu insuficiența renală (efect aditiv de creștere a kaliemiei). Asocierea perindoprilului cu medicamentele mai sus menționate nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă totuși administrarea concomitentă este recomandată, aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizarea kaliemiei. A se vedea mai jos informațiile privind utilizarea spironolactonei în insuficiența cardiacă.

Litiu

Creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatiche de litiu și toxicitate au fost observate în timpul administrării concomitente de litiu și IECA. Administrarea concomitentă a IECA și litiu nu este recomandată, dar dacă această asociere se dovedește a fi necesară, trebuie efectuată monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatiche de litiu (vezi pct. 4.4).

Asocieri care necesită prudență deosebită

Medicamente antidiabetice (insuline, antidiabetice orale)

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.

Baclofen

Efect antihipertensiv crescut. Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale și ajustarea dozei de antihipertensiv, dacă este necesar.

Diuretice care nu economisesc potasiu

După inițierea terapiei cu un inhibitor ECA, la pacienții aflați în tratament cu diuretice și în special la cei cu depleție de lichide și/sau de sare, poate apărea o scădere excesivă a tensiunii arteriale. Posibilitatea apariției efectelor hipotensive poate fi redusă prin întreruperea diureticului și creșterea aportului de lichide și sare înainte de începerea tratamentului cu doze scăzute și progresiv crescânde de inhibitor ECA. Se recomandă precauție la creșterea dozei.

În caz de hipertensiune arterială, atunci când tratamentul anterior cu diuretic a produs depleție de volum/sare, fie diureticul trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu inhibitor al ECA, situație în care tratamentul cu un diuretic ce nu economisește potasiu poate fi reluat ulterior, fie tratamentul cu inhibitor al ECA trebuie început cu doze mici, crescute progresiv.

În caz de insuficiență cardiacă congestivă tratată cu diuretic, tratamentul cu inhibitor al ECA trebuie inițiat cu cea mai mică doză, eventual după scăderea dozei de diuretic care nu economisește potasiu administrat concomitent.

În toate cazurile, funcția renală (creatininemia) trebuie monitorizată în timpul primelor săptămâni de tratament cu inhibitor al ECA.

Diuretice care economisesc potasiu (eplerenonă, spironolactonă):

Eplerenonă sau spironolactonă la doze cuprinse între 12,5 mg și 50 mg pe zi, în asociere cu doze mici de inhibitor al ECA:

În tratamentul insuficienței cardiace clasa III sau IV NYHA, cu fracție de ejeție < 35%, tratată anterior cu inhibitori ai ECA și diuretice de ansă, risc de hiperkaliemie, potențial letal, mai ales în caz de nerespectare a recomandărilor de prescriere a acestei combinații.

Înainte de începerea tratamentului asociat, verificați absența hiperkaliemiei și a insuficienței renale.

Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei și creatininemiei o dată pe săptămână în prima lună de tratament, și apoi, lunar.

Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv aspirină >3 g/zi

Când IECA se administrează concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu acid acetilsalicilic în doze antiinflamatoare, inhibitori de COX-2 și AINS neselective), poate să apară o scădere a efectului antihipertensiv. Utilizarea simultană a IECA și AINS poate duce la creșterea riscului de agravare a funcției renale, inclusiv de insuficiență renală acută și creștere a potasemiei, mai ales la pacienții cu afectare renală pre-existentă. Combinația trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați corespunzător și trebuie avută în vedere monitorizarea funcției renale după inițierea terapiei asociate și periodic după aceea.

Asocieri care necesită oarecare prudență

Antihipertensive și vasodilatatoare

Administrarea concomitentă a perindoprilului și a unui alt antihipertensiv poate crește efectul antihipertensiv al perindoprilului. Administrarea concomitentă cu nitroglicerina sau alți nitrați, sau alte vasodilatatoare poate reduce suplimentar tensiunea arterială.

Gliptine (linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină)

Risc crescut de angioedem, din cauza scăderii activității dipeptidil-peptidazei IV (DPP-IV) de către gliptine, la pacienții tratați concomitent cu un inhibitor al ECA.

Antidepresive triciclice/antipsihotice/anestezice

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

Simpatomimetice

Simpatomimeticele pot să scadă efectul antihipertensiv al IECA.

Cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)

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

Aur

Reacțiile de tip nitric (cu simptome incluzând înroșirea feței, greață, vărsături și hipotensiune arterială) au fost raportate rar la pacienții tratați simultan cu aur injectabil (aurotiomalat de sodiu) și IECA, inclusiv perindopril.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

În ciuda faptului că dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. În cazul în care continuarea tratamentului cu IECA nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu IECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.

Se cunoaște faptul că tratamentul cu IECA în trimestrul al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scăderea funcției renale, oligohidroamnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3). Dacă expunerea la IECA a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Nou-născuții și sugarii ale căror mame au utilizat IECA trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi de asemenea pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea Prenessa în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea Prenessa 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 a nou-născutului prematur.

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

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

Ca urmare, 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 efecte adverse, clasificate în funcție de frecvență astfel:

Foarte frecvente (>1/10);

Frecvente (>1/100, <1/10);

Mai puțin frecvente (>1/1000, <1/100);

Rare (>1/10000, <1/1000);

Foarte rare (<1/10000) ;

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

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

Frecvența reacțiilor adverse în funcție de sisteme de organe:

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Tulburări hematologice și limfatic	Eozinofilie	Mai puțin frecvente*
	Agranulocitoză sau pancitopenie	Foarte rare
	Scădere a hemoglobinei și hematocritului	Foarte rare
	Leucopenie/neutropenie	Foarte rare
	Anemie hemolitică la pacienți cu deficit congenital de G-6PDH (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
	Trombocitopenie	Foarte rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie (vezi pct. 4.4 și 4.5)	Mai puțin frecvente*
	Hiperkaliemie, reversibilă după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente*
	Hiponatriemie	Mai puțin frecvente*
Tulburări psihice	Tulburări ale dispoziției	Mai puțin frecvente
	Tulburări ale somnului	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli	Frecvente
	Cefalee	Frecvente
	Parestezii	Frecvente
	Vertij	Frecvente
	Somnolență	Mai puțin frecvente*
	Sincope	Mai puțin frecvente*
	Confuzie	Foarte rare
Tulburări oculare	Tulburări de vedere	Frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Tinnitus	Frecvente
Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente*
	Tahicardie	Mai puțin frecvente*
	Angină pectorală (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
	Aritmii	Foarte rare
	Infarct miocardic, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienți cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială (și reacții datorate hipotensiunii arteriale)	Frecvente
	Vasculită	Mai puțin frecvente*
	Accident vascular cerebral, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Frecvente
	Dispnee	Frecvente
	Bronhospasm	Mai puțin frecvente
	Pneumonie eozinofilică	Foarte rare
	Rinită	Foarte rare
Tulburări gastro-intestinale	Dureri abdominale	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
	Erupții cutanate	Frecvente
	Urticarie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente
	Angioedem al feței, extremităților, buzelor, membranelor mucoase, limbii, glotei și/sau laringelui (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente
	Reacții de fotosensibilizare	Mai puțin frecvente
	Pemfigus	Mai puțin frecvente
	Agravare a psoriazisului	Rare
	Eritem polimorf	Foarte rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Crampe musculare	Frecvente
	Artralгии	Mai puțin frecvente*
	Mialgii	Mai puțin frecvente*
Tulburări renale și ale căilor urinare	Insuficiență renală	Mai puțin frecvente
	Insuficiență renală acută	Foarte rare
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Impotență	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Frecvente
	Dureri toracice	Mai puțin frecvente*
	Stare de indispoziție	Mai puțin frecvente*
	Edem periferic	Mai puțin frecvente*
	Pirexie	Mai puțin frecvente*
Investigații diagnostice	Creștere a uremiei	Mai puțin frecvente*
	Creștere a creatininemiei	Mai puțin frecvente*
	Creștere a bilirubinei serice	Rare
	Creștere a enzimelor hepatice	Rare
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Căderi	Mai puțin frecvente*

*Frecvența calculată din studiile clinice pentru evenimentele adverse detectate în urma raportărilor spontane

Studii clinice

În timpul perioadei de randomizare a studiului EUROPA au fost înregistrate numai evenimentele adverse grave. Câțiva pacienți au raportat evenimente adverse grave: 16 (0,3%) din 6122 de pacienți tratați cu perindopril și 12 (0,2%) din pacienții ce au primit placebo. La pacienții tratați cu perindopril, hipotensiunea a fost observată la 6 pacienți, angioedemul a fost prezent la 3 pacienți și stop cardiac la un pacient. Mai mulți pacienți s-au retras din studiu datorită tusei, hipotensiunii sau intoleranței la perindopril comparativ cu placebo, 6,0% (n=366) respectiv 2,1% (n=129).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptome

Experiența privind supradozajul la om este limitată.

Simptomele asociate supradozajului de IECA includ hipotensiune arterială, șoc hipovolemic, tulburări electrolitice, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeli, anxietate și tuse.

Tratament

Tratamentul recomandat în caz de supradozaj este administrarea în perfuzie intravenoasă a soluțiilor saline. Dacă apare hipotensiune arterială pacientul trebuie așezat în poziție de șoc. Dacă este posibil pot fi administrate angiotensină II, perfuzabilă și/sau catecolamine intravenos. Perindoprilatul poate fi îndepărtat din circulația sistemică prin hemodializă (vezi pct.4.4). Pace-makerul este indicat în tratamentul bradicardiei rezistente. Trebuie monitorizate continuu semnele vitale, electrolitemia și creatininemia.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, cod ATC: C09AA04.

Mecanism de acțiune

Perindopril este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei I în angiotensină II. Enzima de conversie sau kinaza este o exopeptidază ce determină conversia angiotensinei I în angiotensină II, agent vasoconstrictor, precum și degradarea bradikininei vasodilatatoare în heptapeptide inactive. Inhibiția enzimei de conversie determină o reducere a angiotensinei II plasmatică, care va duce la creșterea activității reninei plasmatică (prin inhibarea feedback-ului negativ al eliberării de renină) și scade secreția de aldosteron.

Întrucât enzima de conversie a angiotensinei inactivează bradikinină, inhibiția enzimei de conversie va determina o creștere a activității sistemelor kalikreină-kinină locale și plasmatică (astfel activând sistemul prostaglandinic). Este posibil ca acest mecanism să contribuie la efectul de scădere al tensiunii arteriale al IECA și este parțial responsabil pentru apariția anumitor efecte adverse (de exemplu, tusea).

Perindopril acționează prin intermediul metabolitului său activ, perindoprilatul. Ceilalți metaboliți nu prezintă nicio activitate inhibitorie asupra enzimei de conversie in vitro.

Efecte farmacodinamice

Hipertensiune arterială

Perindoprilul este activ în tratamentul hipertensiunii arteriale de toate gradele: ușoară, moderată și severă. Se observă o reducere a tensiunii arteriale sistolice și diastolice atât în clino cât și în ortostatism.

Perindoprilul scade rezistența vasculară periferică, ducând la reducerea tensiunii arteriale sistemice. Ca o consecință, crește fluxul sanguin periferic, fără niciun efect asupra frecvenței cardiace.

De regulă, crește fluxul sanguin renal, în timp ce rata de filtrare glomerulară (RFG) rămâne neschimbată. Activitatea antihipertensivă este maximă între 4 până la 6 ore după administrarea unei doze unice și se menține timp de cel puțin 24 de ore, la un efect terapeutic de 87-100% din efectul maxim.

Scăderea tensiunii arteriale apare rapid. La pacienții responsivi, normalizarea tensiunii arteriale este obținută după o lună de tratament și se menține fără apariția tahifilaxiei.

Întreruperea tratamentului nu determină efecte de rebound.

La bărbați s-a demonstrat existența unui efect vasodilatator al perindoprilului. Îmbunătățește elasticitatea arterelor mari și scade raportul medie/lumen la nivelul arterelor mici și reduce hipertrofia ventriculului stâng.

Terapia asociată cu un diuretic tiazidic determină un efect sinergic de tip aditiv. Asocierea IECA și a diureticelor tiazidice scade riscul de hipopotasemie indus de diuretic.

Insuficiență cardiacă

Perindopril reduce efortul inimii prin reducerea pre și postsarcinii.

Studiile la pacienți cu insuficiență cardiacă au demonstrat:

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

În studiile comparative s-a evidențiat faptul că prima administrare a unei doze de 2 mg perindopril la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară spre moderată nu determină o reducere semnificativă a tensiunii arteriale, comparativ cu placebo.

Pacienți cu angină stabilă

Studiul EUROPA a fost un studiu multicentric, internațional, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat ce a durat 4 ani.

Au fost incluși 12 218 de pacienți, cu vârsta peste 18 ani, ce au primit randomizat perindopril terț-butilamină 8 mg (n=610) sau placebo (n=6108).

Pacienții prezentau boală coronariană diagnosticată, fără semne clinice de insuficiență cardiacă. Peste 90% din pacienți au avut infarct miocardic și/sau revascularizare coronariană. Majoritatea pacienților au primit pe lângă medicația de studiu inhibitori ai agregării plachetare, hipolipemiente și beta-blocanți.

Principalele criterii de eficacitate au fost mortalitatea cardiovasculară, infarctul miocardic non-fatal, și/sau stopul cardiac cu resuscitare reușită. Tratamentul cu perindopril terț-butilamină 8 mg zilnic a determinat o reducere absolută a obiectivului principal de 1,9% (o reducere a riscului relativ de 20%, Î 95% [9,4 ; 28,6]- p<0,001).

La pacienții cu istoric de infarct miocardic și/sau revascularizare o reducere absolută de 2,2% corespunde cu o reducere a riscului relativ cu 22,4% (Î 95% [12,0 ; 31,6]-p<0,001) a obiectivului principal, comparativ cu placebo.

Utilizarea la 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 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 de răspunsul tensiunii arteriale, până la o doză maximă de 0,135 mg/kg/zi.

59 pacienți au încheiat perioada de trei luni, iar 36 pacienți au încheiat perioada de prelungire a studiului, adică au fost urmăriți cel puțin 24 luni (durata medie a studiului: 44 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.

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.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, absorbția perindoprilului este rapidă, concentrația plasmatică maximă atingându-se în 1 oră. Biodisponibilitatea este de 65-70%.

Deoarece administrarea cu alimente scade biodisponibilitatea și conversia perindoprilului în perindoprilat, doza unică orală de perindopril trebuie administrată înainte de micul dejun.

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 0,2 l/kg pentru perindoprilat. Legarea de proteine este scăzută (legarea perindoprilatului de enzima de conversie a angiotensinei este sub 30%), dar este dependentă de concentrație.

Metabolizare

Aproximativ 20% din cantitatea de perindopril absorbită este transformată în metabolit activ, perindoprilat. Pe lângă perindoprilat, metabolitul activ, prin metabolizarea perindoprilului mai rezultă 5 metaboliți inactivi. Timpul de înjumătățire al perindoprilului este de o oră. Concentrația plasmatică maximă este atinsă la 3-4 ore după administrare.

Eliminare

Perindoprilatul este eliminat urinar și are un timp de înjumătățire de aproximativ 3-5 ore pentru fracția nelegată. Prin disocierea perindoprilatului legat de enzima de conversie a angiotensinei timpul de înjumătățire „efectiv” ajunge la 25 de ore; nivelul de echilibru (steady-state) este atins în 4 zile. Nu s-au observat acumulări de perindopril după administrări repetate.

Vârstnici

Eliminarea perindoprilatului este scăzută la vârstnici și la pacienții cu insuficiență cardiacă sau renală.

Insuficiență renală

Se recomandă ajustarea dozelor în insuficiența renală în funcție de severitatea afectării renale (clearance-ul la creatinină).

Clearance-ul prin dializă al perindoprilatului este de 1,16 ml/sec.

Disfuncție hepatică

Farmacocinetica perindoprilului este modificată în ciroza hepatică astfel clearance-ul hepatic este redus la jumătate. Totuși, cantitatea de perindoprilat format rămâne neschimbată și prin urmare ajustarea dozelor nu este necesară.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate după administrarea cronică, efectuate la șobolani și maimuțe au evidențiat că organul țintă al toxicității perindoprilului este rinichiul, iar afectarea este reversibilă.

Studiile in vivo și in vitro privind potențialul mutagen au fost negative.

Studiile asupra funcției de reproducere (efectuate la șobolani, șoareci, iepuri și maimuțe) nu au evidențiat niciun efect embriotoxic sau teratogen al perindoprilului. Cu toate acestea este știut faptul că inhibitorii enzimei de conversie induc efecte adverse în ultimul stadiu de dezvoltare fetală la rozătoare (insuficiență renală, creșterea mortalității peri- și postnatale).

Studiile pe termen lung efectuate la șoareci și șobolani nu au indicat prezența carcinogenității.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Hidrogenocarbonat de sodiu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din PVC-PE-PVdC/Al a câte 10 comprimate
Cutie cu 2 blistere din PVC-PE-PVdC/Al a câte 15 comprimate
Cutie cu un blister din PVC-PE-PVdC/Al a câte 30 comprimate
Cutie cu 6 blistere din PVC-PE-PVdC/Al a câte 10 comprimate
Cutie cu 4 blistere din PVC-PE-PVdC/Al a câte 15 comprimate
Cutie cu 2 blistere din PVC-PE-PVdC/Al a câte 30 comprimate
Cutie cu 9 blistere din PVC-PE-PVdC/Al a câte 10 comprimate
Cutie cu 6 blistere din PVC-PE-PVdC/Al a câte 15 comprimate
Cutie cu 3 blistere din PVC-PE-PVdC/Al a câte 30 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) DIN REGISTRUL PRODUSELOR MEDICAMENTOASE

11437/2019/01-09

11438/2019/01-09

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2019