

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Preessaneo 5 mg comprimate
Preessaneo 10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Preessaneo 5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține perindopril arginină 5 mg, echivalent cu perindopril 3,395 mg.

Preessaneo 10 mg comprimate

Fiecare comprimat conține perindopril arginină 10 mg, echivalent cu perindopril 6,790 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Preessaneo 5 mg

Comprimate în formă de capsulă, de culoare albă sau aproape albă, marcate cu o linie mediană pe ambele fețe. O față este marcată și cu V1, cu V pe o parte a liniei mediane și cu „1” pe cealaltă parte. Dimensiuni: aproximativ 8 mm x 5 mm. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Preessaneo 10 mg

Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă sau aproape albă, marcate cu „V2” pe o față și netede pe cealaltă față. Diametrul: aproximativ 8 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Preessaneo 5 mg

Hipertensiune arterială

Tratamentul hipertensiunii arteriale la adulți.

Insuficiență cardiacă

Tratamentul insuficienței cardiace simptomatice la adulți.

Boală coronariană stabilă

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

Preessaneo 10 mg

Hipertensiune arterială

Tratamentul hipertensiunii arteriale la adulți.

Boală coronariană stabilă

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Hipertensiune arterială

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

Doza inițială recomandată este de 5 mg, administrată o dată pe zi, dimineața.

Pacienții cu sistem renină-angiotensină-aldosteron puternic activat (în special cei cu hipertensiune renovasculară, depleție de sare și/sau apă, decompensare cardiacă sau hipertensiune arterială severă) pot prezenta o scădere excesivă a tensiunii arteriale după administrarea primei doze. La acești pacienți doza inițială recomandată este de 2,5 mg, iar inițierea tratamentului se face sub supraveghere medicală.

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

După inițierea tratamentului cu perindopril poate apare hipotensiune arterială simptomatică, în special la pacienții care sunt tratați concomitent cu diuretice. De aceea se recomandă precauție, deoarece acești pacienți pot avea depleție hidrică și/sau de sare.

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

La pacienții hipertensivi la care administrarea diureticului nu poate fi întreruptă, tratamentul cu perindopril trebuie inițiat cu o doză de 2 mg. Trebuie monitorizate funcția renală și concentrațiile potasiului seric. Următoarea doză de perindopril trebuie ajustată în funcție de răspunsul tensiunii arteriale. Dacă este necesar, terapia cu diuretic poate fi reluată.

La pacienții vârstnici tratamentul trebuie inițiat cu o doză de 2,5 mg, care poate fi crescută progresiv la 5 mg după o lună de tratament, apoi, dacă este necesar, la 10 mg, depinzând de funcția renală (vezi tabelul de mai jos).

Insuficiență cardiacă simptomatică

Se recomandă ca perindoprilul, în general asociat cu un diuretic care nu economisește potasiu și / sau digoxină și / sau un beta-blocant, să fie introdus sub supraveghere medicală atentă, 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 să se bazeze pe răspunsul clinic al fiecărui pacient.

În cazul insuficienței cardiace severe și la alți pacienți considerați a fi cu risc crescut (pacienți cu insuficiență a funcției renale și tendința de tulburări electrolitice, pacienții care primesc tratament simultan cu diuretice și / sau tratament cu agenți vasodilatatori), tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere atentă (vezi pct. 4.4).

Înainte de terapia cu perindopril, la pacienții cu risc crescut de hipotensiune simptomatică, de exemplu pacienții cu depleție de sare cu sau fără hiponatremie, pacienții cu hipovolemie sau pacienții cărora li s-a administrat o terapie diuretică viguroasă, trebuie corectate aceste condiții clinice, dacă este posibil. Tensiunea arterială, funcția renală și potasiul seric trebuie monitorizate îndeaproape, atât înainte, cât și în timpul tratamentului cu perindopril (vezi pct. 4.4).

Boală coronariană stabilă

Tratamentul cu perindopril trebuie inițiat cu o doză de 5 mg o dată pe zi, timp de două săptămâni, apoi doza este crescută la 10 mg o dată pe zi, depinzând de funcția renală și de tolerabilitatea bună la doza de 4 mg.

Pacienții vârstnici trebuie tratați cu 2,5 mg o dată pe zi, timp de o săptămână, apoi se crește la 5 mg o dată pe zi în următoarea săptămână, înainte de a crește doza până la 10 mg, o dată pe zi, depinzând de funcția renală (vezi Tabelul 1 "Ajustarea dozei în insuficiența renală"). Doza poate fi crescută numai dacă doza anterioară (mai scăzută) a fost bine tolerată de către pacient.

Grupe speciale de populație:

Pacienți cu insuficiență renală

Dozajul la pacienții cu insuficiență renală trebuie făcut în funcție de clearance-ul creatininei (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1. Ajustarea dozei în insuficiența renală.

Clearance-ul creatininei (ml/minut)	Doza recomandată
$Cl_{cr} > 60$	5 mg/zi
$30 < Cl_{cr} < 60$	2,5 mg/zi
$15 < Cl_{cr} < 30$	2,5 mg/zi la două zile
Pacienți hemodializați, $Cl_{cr} < 15^*$	2,5 mg în ziua de dializă

*Clearance-ul prin dializă al perindoprilului este de 70 ml/min. Pentru pacienții hemodializați, doza de perindopril trebuie administrată după dializă.

Pacienți cu insuficiență hepatică

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

Copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani)

Siguranța și eficacitatea perindoprilului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se pot face recomandări în privința dozelor.

Prin urmare, nu se recomandă administrarea perindoprilului la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare orală.

Se recomandă ca perindoprilul să fie administrat o dată pe zi, dimineața, înainte de masă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la perindopril, la alți inhibitori ai ECA sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 ;
- Antecedente de angioedem asociat unui tratament anterior cu inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.4);
- Angioedem ereditar sau idiopatic;
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Administrarea concomitentă a Prenessaneo cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală ($RFG < 60$ ml/minut și $1,73 \text{ m}^2$) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Utilizarea concomitentă cu terapia cu sacubitril/valsartan. Tratamentul cu Prenessaneo nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.4 și 4.5)
- Tratamente extracorporale care duc la contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5)
- Stenoza bilaterală semnificativă a arterelor renale sau stenoza arterei renale la un rinichi unic funcțional (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Boală coronariană stabilă

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

Hipotensiune arterială

Inhibitorii ECA pot determina o scădere a tensiunii arteriale. Hipotensiunea arterială simptomatică apare rar la pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată și este mult mai probabil să apară la pacienții cu depleție hidrică, de exemplu determinată de terapia diuretică, regim hiposodat, dializă, diaree sau vărsături sau la cei cu hipertensiune severă dependentă de renină (vezi pct.4.5 și 4.8). La pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, cu sau fără insuficiență renală asociată, a fost observată hipotensiunea arterială simptomatică. Cel mai probabil aceasta apare la pacienții cu grade mai severe de insuficiență cardiacă, care se reflectă prin administrarea unor doze crescute de diuretice de ansă, hiponatremie sau insuficiență renală.

La pacienții cu risc crescut de hipotensiune arterială simptomatică, inițierea terapiei și ajustarea dozelor trebuie atent monitorizate (vezi pct. 4.2 și 4.8). Aceleași considerații trebuie avute în vedere la pacienții cu ischemie miocardică sau boală cerebrovasculară, la care scăderea excesivă a tensiunii arteriale poate precipita un infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

Dacă apare hipotensiunea arterială, pacientul trebuie așezat în decubit dorsal și, dacă este necesar, trebuie administrată o perfuzie cu soluție salină izotonă 9 mg/ml (0,9%). Apariția unui episod tranzitor de hipotensiune arterială nu contraindică continuarea tratamentului, care poate fi administrat în mod obișnuit fără probleme, odată ce tensiunea arterială a crescut după corectarea volemiei.

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă, care au tensiune arterială normală sau scăzută, poate apare o scădere suplimentară a tensiunii arteriale la administrarea perindoprilului. Acest efect este anticipat și, de obicei, nu constituie motiv pentru întreruperea tratamentului. Dacă apare hipotensiune arterială simptomatică, poate fi necesară reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu perindopril.

Stenoză aortică sau mitrală, cardiomiopatie hipertrofică

Similar altor inhibitori ai ECA, perindoprilul trebuie administrat cu precauție la pacienții cu stenoză mitrală și obstrucția căii de ejecție a ventriculului stâng (determinată de stenoză aortică sau cardiomiopatie hipertrofică).

Insuficiență renală

În cazul insuficienței renale (clearance-ul creatininei < 60 ml/minut), doza inițială de perindopril trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct.4.2) și apoi de răspunsul pacientului la tratament. La acești pacienți este necesară monitorizarea de rutină a valorilor potasiului seric și a creatininei (vezi pct. 4.8).

La pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, hipotensiunea arterială apărută după inițierea terapiei cu inhibitori ai ECA poate determina agravarea insuficienței renale. În acest caz, a fost raportată apariția insuficienței renale acute, de obicei reversibilă.

La unii pacienți cu stenoză bilaterală de arteră renală sau cu stenoză de arteră renală pe rinichi unic, care au fost tratați cu inhibitori ai ECA, s-a observat o creștere a ureei și creatininei plasmatice, de obicei reversibile după întreruperea tratamentului. Acest efect apare în special la pacienții cu insuficiență renală. În cazul coexistenței hipertensiunii renovasculare, există un risc crescut de apariție a hipotensiunii arteriale severe și a insuficienței renale. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat cu doze scăzute și atent ajustate, sub supraveghere medicală atentă. În primele săptămâni de tratament cu perindopril, deoarece tratamentul diuretic reprezintă un factor favorizant, acesta trebuie întrerupt și funcția renală trebuie monitorizată.

La unii pacienți hipertensivi, aparent fără afecțiuni renale vasculare preexistente, s-a observat o creștere de obicei ușoară și tranzitorie a ureei și creatininei plasmatice, în special când perindoprilul se administrează concomitent cu un diuretic. Acest lucru este mai probabil să apară la pacienții cu insuficiență renală preexistentă. Poate fi necesară reducerea dozei și/sau întreruperea tratamentului diuretic și/sau a tratamentului cu perindopril.

Pacienți hemodializați

La pacienții dializați prin membrane cu flux mare și tratați concomitent cu un inhibitor al ECA, s-au raportat reacții anafilactoide. La acești pacienți trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau administrarea unei alte clase de medicamente antihipertensive.

Transplant renal

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

Hipertensiune renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială și insuficiență renală atunci când pacienții cu stenoză bilaterală a arterei renale sau stenoză a arterei la un singur rinichi care funcționează sunt tratați cu inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu diuretice poate fi un factor contributiv. Pierderea funcției renale poate apărea numai cu modificări minore ale creatininei serice, chiar și la pacienții cu stenoză unilaterală a arterei renale.

Hipersensibilitate/angioedem

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

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

La pacienții cu antecedente de angioedem fără legătură cu tratamentul cu inhibitor al ECA, poate crește riscul de apariție al edemului angioneurotic în cazul terapiei cu inhibitor al ECA (vezi pct.4.3).

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

Combinăția de perindopril cu sacubitril / valsartan este contraindicată din cauza riscului crescut de angioedem (vezi pct. 4.3). Sacubitril / valsartan nu trebuie inițiat decât la 36 de ore după administrarea ultimei doze de tratament cu perindopril. Dacă tratamentul cu sacubitril / valsartan este oprit, terapia cu perindopril nu trebuie inițiată până la 36 de ore după ultima doză de sacubitril / valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5). Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori NEP (de exemplu racecadotril), inhibitori mTOR (de exemplu sirolimus, everolimus, temsirolimus) și gliptine (de exemplu linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) poate duce la un risc crescut de angioedem (de exemplu, umflarea căilor respiratorii) limbă, cu sau fără insuficiență respiratorie (vezi pct. 4.5). Se recomandă precauție la inițierea racecadotrilului, inhibitorilor mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și gliptinelor (de exemplu, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) la un pacient deja în tratament cu un inhibitor ECA.

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

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

Reacții anafilactoide în cursul desensibilizării

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

Disfuncție hepatică

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

Neutropenie/agranulocitoză/trombocitopenie/anemie

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

Rasă

Inhibitorii ECA determină o frecvență mare de apariție a edemului angioneurotic la pacienții de culoare, comparativ cu pacienții de altă rasă. Similar altor inhibitori ai ECA, la pacienții de culoare față de cei de altă rasă, perindoprilul poate fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale, posibil datorită unei prevalențe crescute a valorilor mici de renină la populația hipertensivă de culoare.

Tuse

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

Intervenție chirurgicală/anestezie generală

La pacienții care necesită intervenții chirurgicale majore sau în timpul anesteziei cu medicamente care determină hipotensiune arterială, perindoprilul poate bloca formarea de angiotensină II, secundar eliberării compensatorii de renină. Tratamentul trebuie întrerupt cu o zi înaintea intervenției chirurgicale. Dacă apare hipotensiune arterială și se consideră că se datorează acestui mecanism, poate fi corectată prin expansiune volemică.

Hiperkaliemie

La unii pacienți aflați în tratament cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril, au fost observate creșteri ale potasiului plasmatic; inhibitorii ECA pot determina hiperkaliemie, deoarece inhibă eliberarea de aldosteron. Efectul nu este, de obicei, semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Factorii de risc pentru hiperkaliemie includ: insuficiența renală, agravarea funcției renale, vârsta (> 70 de ani), diabetul zaharat, afecțiunile intercurrente, în special deshidratarea, decompensarea cardiacă acută, acidoza metabolică și utilizarea concomitentă de diuretice care economisesc potasiul (de exemplu, spironolactona, eplerenona, triamterenul sau amiloridul), suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare

care conțin potasiu; sau acei pacienți care iau alte medicamente asociate cu creșteri ale potasiului plasmatic (de exemplu, heparină, co-trimoxazol cunoscut și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol) și în special antagoniști de aldosteron sau blocante ale receptorilor de angiotensină.

Utilizarea suplimentelor de potasiu, a diureticelor care economisesc potasiul sau a substituenților de sare care conțin potasiu, în special la pacienții cu insuficiență renală, poate duce la o creștere semnificativă a potasiului plasmatic. Hiperkaliemia poate determina aritmii grave, uneori letale. Diureticele care economisesc potasiul și blocantele receptorilor de angiotensină trebuie utilizate cu prudență la pacienții cărora li se administrează inhibitori ai ECA, iar potasiul plasmatic și funcția renală trebuie monitorizate. Dacă utilizarea concomitentă a medicamentelor menționate mai sus este considerată necesară, acestea trebuie utilizate cu precauție și cu monitorizarea frecventă a potasiului plasmatic (vezi pct. 4.5).

Pacienți cu diabet zaharat

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

Litiu

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

Medicamente care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu

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

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.

Hiperaldosteronism primar

În general, pacienții cu hiperaldosteronism primar nu vor răspunde la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Prin urmare, utilizarea acestui medicament nu este recomandată.

Sarcina

Tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) nu trebuie început în timpul sarcinii. În cazul în care continuarea tratamentului cu IECA nu este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute 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).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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

Medicamente care cresc riscul de angioedem

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril / valsartan este contraindicată deoarece acest lucru crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4). Tratamentul cu sacubitril / valsartan nu trebuie inițiat până la 36 de ore după administrarea ultimei doze de tratament cu perindopril. Tratamentul cu perindopril nu trebuie inițiat decât la 36 de ore după ultima doză de sacubitril / valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu racecadotril, inhibitori mTOR (de exemplu sirolimus, everolimus, temsirolimus) și gliptine (de exemplu linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) poate duce la un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

Medicamente care induc hiperkaliemie

Deși potasiul seric rămâne de obicei în limite normale, hiperkaliemia poate apărea la unii pacienți tratați cu Prepressaneo. Unele medicamente sau clase terapeutice pot crește apariția hiperkaliemiei: aliskiren, săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiu (de exemplu spironolactonă, triamteren sau amiloridă), inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor angiotensinei II, AINS, heparine, agenți imunosupresori precum ciclosporină sau tacrolimus, trimetoprim și cotrimoxazol (trimetoprim / sulfametoxazol), deoarece se știe că trimetoprimul acționează ca un diuretic care economisește potasiul, precum amilorida. Combinația acestor medicamente crește riscul de hiperkaliemie. Prin urmare, nu este recomandată asocierea Prepressaneo cu medicamentele menționate mai sus. Dacă este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu precauție și cu monitorizarea frecventă a potasiului seric.

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.

Tratamente extracorporale

Tratamente extracorporale care duc la contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ, cum ar fi dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane de flux înalt (de exemplu membranele de poliacrilonitril) și afereza lipoproteinelor cu densitate scăzută cu sulfat de dextran, din cauza riscului crescut de reacții anafilactoide severe (vezi pct. 4.3). Dacă un astfel de tratament este necesar, trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau a unei clase diferite de medicamente antihipertensive.

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 angioedemul.

Diuretice care economisesc potasiul (de exemplu, triamteren, amiloridă ...), săruri de potasiu
Hiperpotasemie (potențial letală), în special în asociere cu insuficiență renală (efecte hiperkaliemice aditive).

Nu este recomandată asocierea perindoprilului cu medicamentele menționate mai sus (vezi pct. 4.4). Dacă totuși este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu precauție și cu monitorizarea frecventă a potasiului seric. Pentru utilizarea spironolactonei în insuficiența cardiacă, vezi mai jos.

Litiu

Creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatiche de litiu și toxicitate au fost observate în timpul administrării concomitente de litiu și IECA. Administrarea concomitentă a perindopril 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

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

În 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 II sau IV NYHA, cu fracție de ejeție <40%, tratată anterior cu inhibitori ai ECA și diuretice de ansă, risc de hiperkaliemie, potențial letală, mai ales în caz de nerespectare a recomandărilor de prescriere a acestei combinații.

Înaintea începerii 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 acidul acetilsalicilic ≥ 3 g/zi

Atunci când inhibitorii ECA sunt administrați concomitent cu anti-inflamatoare nesteroidiene (de exemplu acid acetilsalicilic în doze antiinflamatoare terapeutice, inhibitori COX-2 și AINS non-selective), poate să apară o reducere a efectului antihipertensiv. Utilizarea concomitentă de inhibitori ai ECA și AINS poate determina creșterea riscului de deteriorare a funcției renale, incluzând o posibilă insuficiență renală acută, și o creștere a potasiului seric, în special la pacienții cu insuficiență renală preexistentă. Combinația trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. După inițierea terapiei concomitente, pacienții trebuie hidratați adecvat și trebuie luată în considerare monitorizarea periodică a funcției renale.

Asocieri care necesită oarecare prudență

Medicamente antihipertensive și vasodilatatoare

Administrarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectul hipotensiv al perindoprilului. Administrarea concomitentă cu nitroglicerina sau alți nitrați sau cu alte vasodilatatoare poate reduce suplimentar tensiunea arterială.

Antidepresive triciclice/antipsihotice/anestezice

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

Simpatomimetice

Simpatomimeticele pot reduce efectele antihipertensive ale inhibitorilor ECA.

Aur

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

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).

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, prin urmare 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 trecute 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 comprimatelor de perindopril în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea perindopril și este de preferat ca în această perioadă să se utilizeze

tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite, în special în cazul alăptării nou-născutului sau prematurului.

Fertilitatea

Nu au existat efecte asupra performanței de reproducere sau a fertilității.

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

Prencessaneo nu are efect direct asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, dar, la unii pacienți pot apărea reacții individuale, legate de scăderea tensiunii arteriale, în special la inițierea tratamentului sau în cazul asocierii cu alt medicament antihipertensiv.

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

4.8 Reacții adverse

a. Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al perindoprilului este comparabil cu profilul de siguranță al IECA.

Cele mai frecvente evenimente adverse observate pentru perindopril și raportate în studiile clinice sunt: amețeli, cefalee, paretezii, vertij, tulburări de vedere, tinitus, hipotensiune arterială, tuse, dispnee, dureri abdominale, constipație, diaree, disgeuzie, dispepsie, greață, vărsături, prurit, erupție cutanată tranzitorie, crampe musculare și astenie.

b. Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În studiile clinice cu perindopril și/sau în perioada după punerea pe piață, au fost observate următoarele reacții adverse, clasificate în funcție de frecvența de apariție astfel:

Foarte frecvente (>1/10);

Frecvente ($\geq 1/100$ și <1/10);

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și <1/100);

Rare ($\geq 1/10000$ și <1/1000);

Foarte rare (<1/10000),

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

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

Clasificare MedRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	Eozinofilie	Mai puțin frecvente*
	Agranulocitoză sau pancitopenie	Foarte rare
	Scăderea hemoglobinemiei și a hematocritului	Foarte rare
	Leucopenie/neutropenie	Foarte rare
	Anemie hemolitică la pacienții cu deficiență congenitală de G-6PDH (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
	Trombocitopenie	Foarte rare
Tulburări endocrine	Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)	Rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie (vezi pct. 4.4 și 4.5)	Mai puțin frecvente*
	Hiperkaliemie, reversibilă la întreruperea	Mai puțin

	tratamentului (vezi pct. 4.4)	frecvente*
	Hiponatremie	Mai puțin frecvente*
Tulburări psihice	Tulburări ale dispoziției	Mai puțin frecvente
	Tulburări ale somnului	Mai puțin frecvente
	Depresie	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli	Frecvente
	Cefalee	Frecvente
	Parestezie	Frecvente
	Vertij	Frecvente
	Somnolență	Mai puțin frecvente*
	Sincopă	Mai puțin frecvente*
	Confuzie	Foarte rare
Tulburări oculare	Tulburări vizuale	Frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Tinnitus	Frecvente
Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente*
	Tahicardie	Mai puțin frecvente*
	Angină pectorală (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
	Aritmie	Foarte rare
	Infarct miocardic, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială (și efecte cauzate de hipotensiune arterială)	Frecvente
	Vasculită	Mai puțin frecvente*
	Hiperemie tranzitorie a feței și gâtului	Rare
	Accident vascular cerebral, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
	Sindrom Raynaud	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Frecvente
	Dispnee	Frecvente
	Bronhospasm	Mai puțin frecvente
	Pneumonie cu eozinofile	Foarte rare
	Rinită	Foarte rare
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală	Frecvente

	Constipație	Frecvente
	Diaree	Frecvente
	Disgeuzie	Frecvente
	Dispepsie	Frecvente
	Greață	Frecvente
	Vărsături	Frecvente
	Xerostomie	Mai puțin frecvente
	Pancreatită	Foarte rare
Tulburări hepatobiliare	Hepatită citolică sau colestatică (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Frecvente
	Eruptii cutanate	Frecvente
	Urticarie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente
	Angioedem al feței, membrelor, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente
	Reacții de fotosensibilitate	Mai puțin frecvente
	Pemfigoid	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente
	Eritem polimorf	Foarte rare
	Agravarea psoriazisului	Rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Crampe musculare	Frecvente
	Artralgie	Mai puțin frecvente*
	Mialgie	Mai puțin frecvente*
Tulburări renale și ale căilor urinare	Insuficiență renală	Mai puțin frecvente
	Insuficiență renală acută	Rare
	Anurie/oligurie	Rare
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Frecvente
	Durere toracică	Mai puțin frecvente*
	Stare de rău	Mai puțin frecvente*
	Edem periferic	Mai puțin frecvente*
	Pirexie	Mai puțin frecvente*
Investigații diagnostice	Creșterea uremiei	Mai puțin frecvente*

	Creșterea creatininemiei	Mai puțin frecvente*
	Creșterea bilirubinemiei	Rare
	Creșterea enzimelor hepatice	Rare
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Cădere	Mai puțin frecvente*

*Frecvență calculată din studiile clinice pentru reacțiile adverse raportate spontan.

Studii clinice

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

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

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

Simptome

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

Tratament

Tratamentul recomandat în caz de supradozaj: administrarea intravenoasă a unei perfuzii cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în decubit dorsal cu membrele inferioare ridicate (poziție anti-șoc).

Dacă este posibil, se poate administra angiotensină II în perfuzie și/sau catecolamine intravenos.

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

5. PROPRIETAȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai ECA, codul ATC: C09AA04.

Mecanism de acțiune

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

Eficacitate și siguranță clinică

Hipertensiune arterială

Perindoprilul este activ în tratamentul hipertensiunii arteriale de toate gradele: ușoară, moderată, severă; reduce tensiunea arterială sistolică și diastolică atât în clinostatism cât și în ortostatism. Perindoprilul reduce rezistența vasculară periferică și astfel scade tensiunea arterială. Ca o consecință, crește fluxul sanguin periferic, fără modificarea frecvenței cardiace. De regulă, fluxul sanguin renal crește, în general fără modificarea ratei de filtrare glomerulară (RFG). Activitatea antihipertensivă este maximă între 4 și 6 ore după administrarea unei doze unice și persistă cel puțin 24 de ore; efectul terapeutic remanent reprezintă aproximativ 87 până la 100% din efectul maxim. Reducerea tensiunii arteriale apare rapid. La pacienții care răspund la tratamentul cu perindopril, normalizarea tensiunii arteriale se obține în decurs de o lună și se menține fără apariția tahifilaxiei. Întreruperea tratamentului nu determină, ca efect de rebound, creșterea tensiunii arteriale. Perindoprilul reduce hipertrofia ventriculului stâng. La om s-a demonstrat existența unui efect vasodilatator al perindoprilului. Acesta îmbunătățește elasticitatea arterelor mari și scade raportul medie/lumen la nivelul arterelor mici. Terapia adăugată cu perindopril și diuretice tiazidice determină un efect sinergic de tip aditiv antihipertensiv. Această asociere reduce riscul de hipokaliemie determinat de diuretic.

Insuficiență cardiacă

Perindoprilul reduce activitatea cardiacă printr-o scădere a presarcinii și a postsarcinii. Studiile efectuate la pacienții cu insuficiență cardiacă au demonstrat:

- presiuni de umplere scăzute la nivelul ambelor ventricule,
- rezistență vasculară periferică totală redusă,
- creșterea debitului cardiac și îmbunătățirea indicelui cardiac.

În studiile comparative, prima administrare a 2,5 mg de perindopril arginină la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară până la moderată nu a fost asociată cu o reducere semnificativă a tensiunii arteriale în comparație cu placebo.

Pacienți cu boală coronariană stabilă

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

Au fost incluși douăsprezece mii două sute optsprezece pacienți (12218), cu vârsta peste 18 ani, la care s-a administrat randomizat perindopril 8 mg (n=6110) sau placebo (n=6108). Pacienții din studiu au prezentat boală coronariană fără semne clinice de insuficiență cardiacă. În general, 90% din pacienți au avut anterior infarct miocardic și/sau cu revascularizare. Cei mai mulți pacienți au fost tratați, pe lângă medicația de studiu, cu terapie obișnuită, incluzând inhibitori plachetari, medicamente hipolipemice și beta-blocante.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost compus din mortalitatea cardiovasculară, infarctul miocardic non-letal și/sau stopul cardiac cu resuscitare reușită. Tratamentul cu perindopril 8 mg o dată pe zi a determinat o reducere absolută semnificativă a criteriului final principal de 1,9% (o reducere a riscului relativ de 20%, ÎI 95% [9,4; 28,6]-p<0,001). La pacienții cu antecedente de infarct miocardic și/sau revascularizare, a fost observată o reducere absolută de 2,2%, ceea ce corespunde cu o RRR de 22,4% (ÎI 95% [12,0; 31,6]-p<0,001) a criteriului final 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/minut/1,73 m², pacienților li s-a administrat perindopril în doza 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.

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

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocați ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, absorbția perindoprilului este rapidă și concentrația plasmatică maximă se atinge într-o oră. Timpul de înjumătățire plasmatică al perindoprilului este de 1 oră.

Perindoprilul este un pro-medicament. 27% din doza de perindopril administrată este transformată în perindoprilat, metabolitul activ. Pe lângă perindoprilul activ, mai rezultă încă 5 metaboliți inactivi. Concentrația plasmatică maximă a perindoprilatului este atinsă în decurs de 3 până la 4 ore.

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

A fost demonstrată existența unei relații liniare între doza de perindopril și concentrația 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 legat de enzima de conversie a angiotensinei și este dependentă de concentrație.

Eliminare

Perindoprilatul se elimină prin urină, iar timpul terminal de înjumătățire plasmatică al fracțiunii nelegate de proteine este de aproximativ 17 ore, iar concentrația la starea de echilibru este atinsă în decurs de 4 zile.

Populație specială

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

În insuficiența renală se recomandă ajustarea dozelor în funcție de severitatea afectării renale (clearance-ul creatininei).

Perindoprilul poate fi eliminat din circulația sistemică prin dializă; clearance-ul este de 70 ml/minut.

Farmacocinetica perindoprilului este modificată în ciroza hepatică: clearance-ul hepatic al perindoprilului este redus la jumătate. Cu toate acestea, cantitatea de perindoprilat rămâne nemodificată și, prin urmare, ajustarea dozelor nu este necesară (vezi pct. 4.2 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate orală cronică efectuate la șobolan și maimuță au evidențiat că organul țintă al toxicității este rinichiul, iar afectarea este reversibilă.

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

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

În studiile pe termen lung efectuate la șoarece și șobolan nu a fost observat potențial carcinogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de calciu hexahidrat
Celuloză microcristalină

Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu (E470b)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister (OPA-Al-PVC/Al): 10, 30, 60 sau 90 comprimate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14218/2021/01-04
14219/2021/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2021