

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1 DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Perindopril arginină Terapia 5 mg comprimate filmate  
Perindopril arginină Terapia 10 mg comprimate filmate

### 2 COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Perindopril arginină Terapia 5 mg: Fiecare comprimat filmat conține perindopril arginină 5 mg, corespunzător la perindopril 3,395 mg.

Perindopril arginină Terapia 10 mg: Fiecare comprimat filmat conține perindopril arginină 10 mg, corespunzător la perindopril 6,790 mg.

#### Excipienți cu efect cunoscut

Perindopril arginină Terapia 5 mg: Fiecare comprimat filmat conține lactoză 122,50 mg (sub formă de monohidrat).

Perindopril arginină Terapia 10 mg: Fiecare comprimat filmat conține lactoză 232,75 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3 FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Perindopril arginină Terapia 5 mg: Comprimat filmat de culoare verde deschis, de formă ovală, biconvex, cu lungimea de  $10,0 \pm 0,50$  mm și lățimea de  $4,75 \pm 0,24$  mm, cu linie mediană pe ambele fețe. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Perindopril arginină Terapia 10 mg: Comprimat filmat de culoare verde spre verde marmură, de formă rotundă, biconvex, cu diametrul de  $9,0 \pm 0,45$  mm, gravat cu „10” pe o față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### Hipertensiune arterială

Tratamentul hipertensiunii arteriale.

##### Insuficiență cardiacă (doar pentru concentrațiile Perindopril arginină Terapia de 2,5 mg și 5 mg)

Tratamentul insuficienței cardiace simptomatice.

##### Boală coronariană stabilă

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

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

Doza trebuie individualizată conform profilului pacientului (vezi punctul 4.4) și în funcție de modificările tensiunii arteriale, ca răspuns la tratament.

### Hipertensiune arterială

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

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

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

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

Hipotensiunea arterială simptomatică poate să apară după instituirea tratamentului cu perindopril arginină; aceasta este mai frecventă la pacienții tratați concomitent cu diuretice. De aceea, este recomandată precauție, deoarece acești pacienți pot prezenta depleție de volum și/sau sare.

Dacă este posibil, diureticul trebuie întrerupt cu 2–3 zile înainte de începerea tratamentului cu Perindopril arginină Terapia (vezi pct. 4.4). La pacienții hipertensivi la care diureticul nu poate fi întrerupt, tratamentul cu Perindopril arginină Terapia trebuie inițiat cu o doză de 2,5 mg. Trebuie monitorizate funcția renală și concentrația serică a potasiului. Dozele ulterioare de Perindopril arginină Terapia trebuie ajustate în funcție de modificările valorilor tensiunii arteriale ca răspuns la tratament. Dacă este necesar, tratamentul cu diuretice poate fi reluat.

### *Vârstnici*

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, iar apoi, dacă este necesar, la 10 mg, ținând cont de funcția renală (vezi tabelul de mai jos).

### Insuficiență cardiacă (doar pentru concentrațiile Perindopril arginină Terapia de 2,5 mg și 5 mg)

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

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

La pacienții cu risc crescut de hipotensiune arterială simptomatică, de exemplu pacienții cu depleție de sare cu sau fără hiponatremie, pacienții cu hipovolemie sau pacienții tratați cu diuretice în doze mari, aceste deficite trebuie corectate, dacă este posibil, înainte de inițierea tratamentului cu Perindopril arginină Terapia. Tensiunea arterială, funcția renală și concentrația serică a potasiului trebuie monitorizate cu atenție, atât înainte, cât și în timpul tratamentului cu Perindopril arginină Terapia (vezi pct. 4.4).

### Boală coronariană stabilă

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

Pacienții vârstnici trebuie să primească o doză de 2,5 mg, o dată pe zi, timp de 1 săptămână, iar în următoarea săptămână li se va administra o doză de 5 mg, o dată pe zi, înainte de a crește doza până la 10 mg o dată pe

zi, corespunzător funcției renale (vezi tabelul 1 „Ajustarea dozei în insuficiență renală”). Doza trebuie crescută doar dacă doza anterioară, mai mică, a fost bine tolerată.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

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

Tabelul 1 – Ajustarea dozei în insuficiența renală

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

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

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

#### *Insuficiență hepatică*

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

#### *Copii și adolescenți*

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

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

### Mod de administrare

Administrare orală. Se recomandă ca administrarea Perindopril arginină Terapie să se facă o singură dată pe zi, dimineața, înaintea mesei.

## **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Antecedente de angioedem asociat cu terapie anterioară cu inhibitor 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 Perindopril arginină Terapie cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau cu insuficiență renală ( $RFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Administrarea concomitentă cu tratament cu sacubitril/valsartan. Tratamentul cu perindopril nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi și pct. 4.4 și 4.5).
- Tratamente extracorporale ce duc la contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5).
- Stenoză semnificativă de arteră renală bilaterală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional (vezi pct. 4.4).

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

### Boală coronariană stabilă

Dacă un episod de angină pectorală instabilă (major sau nu) apare în cursul primei luni de tratament cu perindopril, trebuie făcută o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu înainte de continuarea tratamentului.

### Hipotensiune arterială

Inhibitorii ECA pot determina scăderea bruscă a tensiunii arteriale. Hipotensiunea arterială simptomatică este rareori observată la pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată și este mult mai probabil să apară la pacienții cu depleție volemică determinată, de exemplu de tratament cu diuretice, regim alimentar hiposodat, dializă, diaree sau vărsături sau la pacienții cu hipertensiune arterială severă dependentă de renină-(vezi pct. 4.5 și 4.8). Hipotensiunea arterială simptomatică a fost observată la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, cu sau fără insuficiență renală asociată. Aceasta are probabilitatea cea mai mare de apariție la pacienții cu un grad mai sever de insuficiență cardiacă, reflectat de administrarea unor doze mari de diuretice de ansă, hiponatremie sau insuficiență renală funcțională. La pacienții cu risc crescut de hipotensiune arterială simptomatică, inițierea tratamentului și ajustarea dozelor trebuie monitorizate cu atenție (vezi pct. 4.2 și 4.8). Aceleași considerații sunt valabile în cazul pacienților cu cardiopatie ischemică sau boală vasculară cerebrală, la care o scădere excesivă a tensiunii arteriale poate determina un infarct miocardic sau un accident vascular cerebral. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în decubit dorsal și, dacă este necesar, se administrează o perfuzie intravenoasă cu soluție salină izotonă 9 mg/ml (0,9%). Apariția unui episod hipotensiv tranzitoriu nu reprezintă o contraindicație pentru continuarea tratamentului, care poate fi administrat, în mod obișnuit, odată ce tensiunea arterială a crescut după corectarea volemică. La unii pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă, care au tensiune arterială normală sau scăzută, perindopril arginină poate să determine o scădere suplimentară a tensiunii arteriale sistemice. Acest efect este anticipat și, de obicei, nu este un motiv pentru întreruperea tratamentului. Dacă hipotensiunea arterială devine simptomatică, poate fi necesară o scădere a dozei sau întreruperea tratamentului cu Perindopril arginină Terapie.

### Stenoza aortică și mitrală/cardiomiopatie hipertrofică

Similar altor inhibitori ECA, perindopril arginină trebuie administrat cu precauție la pacienții cu stenoza mitrală și cu obstrucția căii de ejecție al ventriculului stâng, cum sunt stenoza aortică sau cardiomiopatia hipertrofică.

### Insuficiență renală

În cazurile de insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min), doza inițială de perindopril trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. 4.2) și ulterior în funcție de răspunsul pacientului la tratament. Monitorizarea de rutină a potasiului și creatininei reprezintă o parte a practicii medicale normale pentru acești pacienți (vezi pct. 4.8).

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

La unii pacienți cu stenoza de arteră renală bilaterală sau stenoza de arteră renală pe rinichi unic, care au fost tratați cu inhibitori ECA, au fost observate creșteri ale uremiei și creatinemiei, de obicei reversibile după întreruperea tratamentului. Aceasta are o probabilitate mai mare în special la pacienții cu insuficiență renală. Dacă hipertensiunea renovasculară este, de asemenea, prezentă, există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală. La acești pacienți, tratamentul trebuie început sub strictă supraveghere medicală, cu doze mici și cu ajustarea atentă a dozelor. Deoarece tratamentul cu diuretice poate fi un factor ce contribuie la situațiile descrise mai sus, acesta trebuie întrerupt, iar funcția renală monitorizată în timpul primelor săptămâni de tratament cu Perindopril arginină Terapie.

Unii pacienți hipertensivi, aparent fără afecțiuni vasculare renale preexistente, au prezentat o creștere, de obicei, ușoară și tranzitorie a ureei și creatininei serice, în special atunci când tratamentul cu perindopril arginină a fost administrat concomitent cu un diuretic. Este mult mai probabilă apariția acestui efect la pacienții cu afectare preexistentă a funcției renale. În acest caz, poate fi necesară reducerea dozei și/sau întreruperea tratamentului cu diuretice și/sau a tratamentului cu Perindopril arginină Terapie.

### Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă

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

### Transplant renal

Nu există experiență în ceea ce privește administrarea de perindopril arginină la pacienți cu transplant renal recent.

### Hipertensiune renovasculară

Există un risc crescut de apariție a hipotensiunii arteriale și a insuficienței renale atunci când pacienții cu stenoză de arteră renală bilaterală sau cu stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional sunt tratați cu inhibitori ECA (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu diuretice poate fi un factor favorizant. Pierderea funcției renale poate apărea la cele mai mici variații ale creatininei serice, chiar și la pacienții cu stenoză de arteră renală unilaterală.

### Hipersensibilitate/angioedem

Angioedemul feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui a fost raportat rar la pacienții tratați cu inhibitori ECA, inclusiv perindopril arginină (vezi pct. 4.8). Acesta poate apărea în orice moment în timpul tratamentului.

În astfel de cazuri, Perindopril arginină Terapia trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiată și continuată o monitorizare adecvată până la remisiunea completă a simptomelor. În acele situații când tumefierea a fost limitată la față și buze, aceasta s-a remis, în general, fără tratament, deși antihistaminicele s-au dovedit a fi utile în ameliorarea simptomelor.

Angioedemul asociat cu edem laringian poate fi letal. Când există o implicare a limbii, glotei sau laringelui, ce poate determina obstrucția căilor respiratorii, terapia de urgență trebuie administrată imediat. Aceasta poate include administrarea de adrenalină și/sau menținerea permeabilității căilor respiratorii. Pacientul trebuie menținut sub supraveghere medicală atentă până la remisiunea completă și susținută a simptomelor. Pacienții cu antecedente de angioedem fără legătură cu terapia cu inhibitori ECA pot prezenta un risc crescut de angioedem în cursul tratamentului cu un inhibitor ECA (vezi pct. 4.3).

Angioedemul intestinal a fost raportat în cazuri rare la pacienții tratați cu inhibitori ECA. Acești pacienți au prezentat dureri abdominale (cu sau fără greață sau vărsături); în unele cazuri, nu a existat angioedem facial anterior, iar valorile esterazei C-1 au fost normale. Angioedemul a fost diagnosticat prin proceduri ce au inclus tomografia abdominală, ecografia sau proceduri chirurgicale, iar simptomele s-au remis după întreruperea inhibitorului ECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial al pacienților tratați cu inhibitori ECA care prezintă dureri abdominale.

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

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori de neprilizină (NEP) (de exemplu racecadotril), inhibitori mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptină poate duce la un risc crescut de apariție a angioedemului (de exemplu, inflamarea și edemul mucoasei căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără insuficiență respiratorie) (vezi pct. 4.5). Este necesară prudență la inițierea tratamentului cu inhibitori de neprilizină (NEP) (de exemplu racecadotril), inhibitori mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptină la pacientul aflat deja sub tratament cu inhibitori ECA.

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

Pacienții care urmează tratament cu inhibitori ECA în cursul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) efectuată cu dextran sulfat au prezentat rareori reacții anafilactoide care au pus viața în pericol. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitor ECA înaintea fiecărei afereze.

### Reacții anafilactice în timpul desensibilizării

Pacienții care primesc tratament cu inhibitori ECA în cursul tratamentului de desensibilizare (de exemplu, venin de himenoptere) au prezentat reacții anafilactoide. La acești pacienți, aceste reacții au fost evitate atunci când tratamentul cu inhibitori ECA a fost temporar întrerupt, dar au reapărut la reluarea inadecvată a tratamentului.

### Insuficiență hepatică

Rareori, inhibitorii ECA au fost asociați cu un sindrom care debutează cu icter colestatic și progresează spre necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul de producere al acestui sindrom nu este cunoscut. Pacienții tratați cu inhibitori ECA și care dezvoltă icter sau creșteri marcate ale enzimelor hepatice trebuie să întrerupă administrarea inhibitorului ECA și să fie supuși unei monitorizări medicale corespunzătoare (vezi pct. 4.8).

### Neutropenie/agranulocitoză/trombocitopenie/anemie

Au fost raportate neutropenie/agranulocitoză, trombocitopenie și anemie la pacienții tratați cu inhibitori ECA. La pacienții cu funcție renală normală și fără alți factori de risc, neutropenia apare rar. Perindoprilul trebuie administrat cu extremă prudență la pacienți cu boli vasculare de colagen, la cei care urmează tratament imunosupresor, tratament cu alopurinol sau procainamidă, sau o combinație a acestor factori de risc, în special dacă este prezentă și afectarea preexistentă a funcției renale. Unii dintre acești pacienți au dezvoltat infecții grave, care, în unele cazuri, nu au răspuns la tratament antibiotic intensiv. Dacă perindoprilul este utilizat la astfel de pacienți, este recomandată monitorizarea periodică a numărului leucocitelor și pacienții trebuie instruiți să raporteze orice semn de infecție (de exemplu dureri în gât, febră).

### Rasă

Inhibitorii ECA determină o frecvență mai mare a angioedemului la pacienții din rasa neagră decât la cei din celelalte rase. Similar altor inhibitori ai ECA, perindoprilul poate fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la populația din rasa neagră decât la populația din celelalte rase, posibil din cauza unei prevalențe crescute a valorilor mici de renină la populația hipertensivă de culoare.

### Tuse

În timpul tratamentului cu inhibitori ECA a fost raportată tuse. În mod caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și dispare la întreruperea tratamentului. Tusea indusă de inhibitorii ECA trebuie luată în considerare ca parte a diagnosticului diferențial al tusei.

### Chirurgie/anestezie

La pacienții supuși intervențiilor chirurgicale majore sau în timpul anesteziei cu medicamente ce pot produce hipotensiune arterială, perindoprilul arginina poate bloca formarea de angiotensină II, secundar eliberării compensatorii de renină. Tratamentul trebuie întrerupt cu o zi înaintea intervenției chirurgicale. Dacă apare hipotensiunea arterială și se consideră că ea se datorează acestui mecanism, aceasta poate fi corectată prin expansiune volemică.

### Hiperkaliemie

Inhibitorii ECA pot cauza hiperkaliemie, deoarece inhibă eliberarea de aldosteron. De obicei, efectul nu este semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Factorii de risc pentru apariția hiperkaliemiei includ insuficiența renală, disfuncția renală, vârsta (> 70 ani), diabetul zaharat, evenimente intercurrente, în special deshidratarea, decompensarea cardiacă acută, acidoza metabolică și utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul (spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid), folosirea suplimentelor de potasiu sau a înlocuitorilor de sare ce conțin potasiu; sau utilizarea de către pacienți a altor medicamente asociate cu creșterea concentrațiilor potasiului seric (de exemplu heparină, trimetoprim, co-trimoxazol, cunoscut ca trimetoprim/sulfametoxazol) și în special a antagoniștilor de aldosteron sau blocante ale receptorilor angiotensinei. Utilizarea suplimentelor de potasiu, a diureticelor care economisesc potasiu sau a înlocuitorilor de sare ce conțin potasiu, în special la pacienții cu funcție renală afectată, poate duce la o

creștere semnificativă a concentrației potasiului seric. Hiperkaliemia poate produce aritmii grave, uneori letale. Dacă administrarea concomitentă a substanțelor de mai sus este considerată adecvată, aceasta trebuie făcută cu precauție și cu monitorizarea frecventă a concentrației potasiului seric (vezi pct.4.5).

#### Pacienți diabetici

La pacienții diabetici tratați cu antidiabetice orale sau insulină, controlul glicemic trebuie monitorizat cu atenție în cursul primei luni de tratament cu un inhibitor ECA (vezi pct. 4.5).

#### Litiu

Asocierea între litiu și perindopril nu este în general recomandată (vezi pct. 4.5).

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

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

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale. Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

#### Aldosteronism primar

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

#### Sarcina

Tratamentul cu inhibitori ECA nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazurilor când terapia cu inhibitor ECA este considerată absolut necesară, la pacientele care doresc să rămână gravide, tratamentul trebuie schimbat cu medicamente antihipertensive al căror profil de siguranță pentru utilizare în cursul sarcinii este bine stabilit. Când sarcina este confirmată, tratamentul cu inhibitori ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este necesar, trebuie inițiată terapia alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

#### Excipienți

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

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

### **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 hipotensiune arterială, hiperkaliemie 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 ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II,

AINS, heparine, medicamente imunosupresoare cum sunt ciclosporina sau tacrolimus, trimetoprim. Asocierea acestor medicamente crește riscul de hiperkaliemie.

Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3)

*Aliskiren*

La pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală, crește riscul de hiperkaliemie, deteriorare a funcției renale, precum și morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară.

*Tratamente extracorporale*

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

*Sacubitril/valsartan*

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată, deoarece crește riscul de apariție a angioedemului (vezi pct. 4.3 și 4.4). Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după administrarea ultimei doze de perindopril. Tratamentul cu perindopril nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Utilizarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4)

*Aliskiren*

La pacienți alții decât cei cu diabet zaharat sau insuficiență renală, crește riscul de hiperkaliemie, deteriorarea funcției renale, precum și morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară.

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

În literatura de specialitate s-a raportat că, în cazul pacienților cu boală aterosclerotică dovedită, insuficiență cardiacă sau diabet zaharat cu afectare de organ țintă, tratamentul concomitent cu inhibitor ECA și blocant al receptorilor de angiotensină este asociat cu o frecvență mai mare a hipotensiunii arteriale, sincopelor, hiperkaliemiei și deteriorării 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 ECA cu un antagonist al receptorilor de angiotensină II) trebuie limitată la cazurile individuale bine definite și cu monitorizarea atentă a funcției renale, a concentrației potasiului seric și tensiunii arteriale.

*Estramustină*

Risc crescut de reacții adverse cum este edemul angioneurotic (angioedem).

*Co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)*

Pacienții cărora li se administrează concomitent co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) pot prezenta un risc crescut de hiperkaliemie (vezi pct. 4.4).

*Diuretice care economisesc potasiu (de exemplu triamteren, amilorid etc.), săruri de potasiu, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu*

Deși concentrația potasiului seric rămâne, de obicei, în limita valorilor normale, la unii pacienți tratați cu perindopril poate să apară hiperkaliemie, în special corelată cu insuficiența renală (efecte aditive hiperkaliemice).

Diureticele care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamteren sau amilorid), suplimentele de potasiu sau înlocuitorii de sare care conțin potasiu pot determina o creștere semnificativă a concentrațiilor potasiului seric. Ca urmare, asocierea perindoprilului cu medicamentele menționate mai sus nu este recomandată. Dacă este indicată administrarea concomitentă, aceste medicamente trebuie utilizate cu



precauție și cu monitorizarea frecventă a concentrației potasiului seric. Pentru utilizarea spironolactonei în insuficiența cardiacă, vezi mai jos.

#### *Litiu*

Creșteri reversibile ale concentrațiilor de litiu seric și toxicitatea au fost observate în timpul administrării concomitente de litiu și inhibitori ECA. Administrarea concomitentă a perindoprilului cu litiu nu este recomandată, dar dacă această asociere se dovedește a fi necesară, trebuie efectuată monitorizarea atentă a concentrațiilor litiului seric (vezi pct. 4.4).

#### Utilizare concomitentă 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 a părut să aibă o probabilitate mai mare de apariție în primele săptămâni de tratament asociat și la pacienții 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 care urmează tratament cu diuretice, în special cei cu depleție de volum și/sau sare, pot prezenta o scădere excesivă a tensiunii arteriale după inițierea tratamentului cu un inhibitor ECA. Posibilitatea de apariție a efectelor hipotensive poate fi redusă prin întreruperea diureticului, prin creșterea volemiei sau aportului de sare anterior începerii tratamentului cu doze mici de perindopril, crescute progresiv. *În caz de hipertensiune arterială*, atunci când tratamentul anterior cu diuretic a produs depleție de sare/volum, fie diureticul trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu inhibitor ECA, situație în care tratamentul cu un diuretic care nu economisește potasiu poate fi reluat ulterior, fie tratamentul cu inhibitor 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 o doză foarte mică, eventual după reducerea dozei de diuretic care nu economisește potasiu administrat concomitent. În toate cazurile, funcția renală (nivelurile creatininei) trebuie monitorizată în timpul primelor săptămâni de tratament cu inhibitor ECA.

#### *Diuretice care economisesc potasiu (eplerenonă, spironolactonă)*

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

În tratamentul insuficienței cardiace clasa II-IV (NYHA), cu fracție de ejeție < 40% și tratată anterior cu inhibitori ECA și diuretice de ansă, risc de hiperkaliemie, potențial letal, mai ales în caz de nerespectare a recomandărilor de prescriere a acestei asocieri. Înaintea începerii tratamentului asociat, verificați absența hiperkaliemiei și a insuficienței renale. Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei și creatininemiei o dată pe săptămână la început în prima lună de tratament, iar apoi lunar.

#### *Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv aspirină $\geq 3$ g/zi*

Când inhibitorii ECA se administrează simultan 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 concomitentă a inhibitorilor ECA și AINS poate duce la creșterea riscului de deteriorare a funcției renale, inclusiv de insuficiență renală acută și creștere a concentrației potasiului seric, mai ales la pacienții cu afectare renală pre-existentă. Asocierea trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați corespunzător și trebuie avută în vedere monitorizarea funcției renale după inițierea terapiei concomitente și, ulterior, periodic.

#### *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) (vezi pct. 4.4).

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

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

*Ciclosporină*

În timpul administrării concomitente a inhibitorilor ECA cu ciclosporină poate apărea hiperkaliemia. Se recomandă monitorizarea concentrației potasiului seric.

*Heparină*

În timpul administrării concomitente a inhibitorilor ECA cu heparină poate apărea hiperkaliemia. Se recomandă monitorizarea concentrației potasiului seric.

Utilizare concomitentă care necesită o anumită prudență

*Medicamente antihipertensive și vasodilatatoare*

Utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectele hipotensive ale perindoprilului. Utilizarea concomitentă cu nitroglicerină și 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 ECA.

*Antidepresive triciclice/antipsihotice/anestezice*

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

*Simpatomimetice*

Simpatomimeticele pot să scadă efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.

*Aur*

Reacțiile de tip nitritoid (simptome ce includ hiperemie facială, greață, vărsături și hipotensiune arterială) au fost raportate rareori la pacienții care primesc tratament cu săruri de aur injectabil (aurotiomalat de sodiu) concomitent cu inhibitori ECA, incluzând perindopril.

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

Sarcina

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

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenitate ca urmare a expunerii la inhibitorii ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu sunt concludente; totuși, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Cu excepția cazurilor când terapia cu inhibitor ECA este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe un tratament antihipertensiv alternativ, cu un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Când sarcina este confirmată, tratamentul cu inhibitori ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este necesar, trebuie inițiată o terapie alternativă.

Este cunoscut faptul că tratamentul cu inhibitori ECA în cursul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină produce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârzierea osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la inhibitor ECA se produce din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă controlul ecografic al funcției renale și al osificării craniului. Sugarii ai căror mame au utilizat inhibitori ECA trebuie monitorizați atent pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

#### Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea perindopril argininei în timpul alăptării, administrarea Perindopril arginină Terapia nu este recomandată și sunt de preferat tratamente alternative, cu profil de siguranță mai bine stabilit pentru utilizare în timpul alăptării, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau a unui sugar născut prematur.

#### Fertilitatea

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

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

Perindopril arginina 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 asociere cu alte medicamente antihipertensive.

Ca urmare, capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje poate fi afectată.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al perindoprilului este comparabil cu profilul de siguranță al inhibitorilor ECA:

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, crampe musculare și astenie.

#### Rezumatul tabelar al reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul studiilor clinice și/sau în timpul utilizării perindopril după punerea pe piață și clasificate după frecvență astfel:

foarte frecvente (>1/10); frecvente (>1/100 și <1/10); mai puțin frecvente (>1/1000 și <1/100); rare (>1/10000 și <1/1000); foarte rare (<1/10000); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse</b>	<b>Frecvență</b>
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Eozinofilie	Mai puțin frecvente*
	Agranulocitoză sau pancitopenie	Foarte rare
	Scăderea 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
<b>Tulburări endocrine</b>	Sindromul secreției inadecvate a hormonului antidiuretic (SIADH)	Rare
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Hipoglicemie (vezi pct. 4.4 și 4.5)	Mai puțin frecvente*
	Hiperkaliemie, reversibilă după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente*
	Hiponatremie	Mai puțin frecvente*
<b>Tulburări psihice</b>	Tulburări ale dispoziției	Mai puțin frecvente

	Tulburări ale somnului	Mai puțin frecvente
	Depresie	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Amețeli	Frecvente
	Cefalee	Frecvente
	Parestezii	Frecvente
	Vertij	Frecvente
	Somnolență	Mai puțin frecvente*
	Sincopă	Mai puțin frecvente*
	Confuzie	Foarte rare
<b>Tulburări oculare</b>	Tulburări de vedere	Frecvente
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	Tinitus	Frecvente
<b>Tulburări cardiace</b>	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 pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
<b>Tulburări vasculare</b>	Hipotensiune arterială (și reacții asociate hipotensiunii arteriale)	Frecvente
	Vasculită	Mai puțin frecvente*
	Hiperemie	Rare
	Accident vascular cerebral, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
	Fenomen Raynaud	Cu frecvență necunoscută
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Tuse	Frecvente
	Dispnee	Frecvente
	Bronhospasm	Mai puțin frecvente
	Pneumonie eozinofilică	Foarte rare
	Rinită	Foarte rare
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Dureri abdominale	Frecvente
	Constipație	Frecvente
	Diaree	Frecvente
	Disgeuzie	Frecvente
	Dispepsie	Frecvente
	Greață	Frecvente
	Vărsături	Frecvente
	Xerostomie	Mai puțin frecvente
	Pancreatită	Foarte rare
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Sindrom de citoliza hepatică sau hepatită colestatică (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Prurit	Frecvente
	Erupții cutanate	Frecvente
	Urticarie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente
	Angioedem al feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau	Mai puțin frecvente

	laringelui (vezi pct. 4.4)	
	Reacții de fotosensibilitate	Mai puțin frecvente*
	Pemfigoid	Mai puțin frecvente*
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente
	Agravare a psoriazisului	Rare*
	Eritem polimorf	Foarte rare
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Crampe musculare	Frecvente
	Artralgie	Mai puțin frecvente*
	Mialgie	Mai puțin frecvente*
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	Insuficiență renală	Mai puțin frecvente
	Anurie/oligurie	Rare
	Insuficiență renală acută	Rare
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</b>	Disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Astenie	Frecvente
	Dureri toracice	Mai puțin frecvente*
	Stare generală de rău	Mai puțin frecvente*
	Edem periferic	Mai puțin frecvente*
	Pirexie	Mai puțin frecvente*
<b>Investigații diagnostice</b>	Creșterea uremiei	Mai puțin frecvente*
	Creșterea creatininemiei	Mai puțin frecvente*
	Creșterea bilirubinemiei	Rare
	Creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice	Rare
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>	Cădere	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 colectate numai evenimentele adverse grave. Câțiva pacienți au prezentat evenimente adverse grave: 16 (0,3%) dintre cei 6122 pacienți tratați cu perindopril și 12 (0,2%) dintre cei 6107 pacienți cu placebo. La pacienții tratați cu perindopril, hipotensiunea arterială a fost observată la 6 pacienți, angioedemul la 3 pacienți și stopul cardiac subit la 1 pacient. Mai mulți pacienți au întrerupt tratamentul din cauza tusei, hipotensiunii arteriale sau altor intoleranțe la perindopril, comparativ cu placebo, respectiv 6,0% (n=366) comparativ cu 2,1% (n=129).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## 4.9 Supradozaj

### Simptome

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

#### Măsuri terapeutice în caz de supradozaj

Tratamentul recomandat în caz de supradozaj constă în administrarea perfuzabilă intravenoasă de ser fiziologic 9mg/ml (0,9%). Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în poziție de șoc (în decubit dorsal cu membrele inferioare ridicate). Dacă este disponibil, poate fi luat în considerare tratamentul cu angiotensină II în perfuzie și/sau administrare intravenoasă de catecolamine. Perindoprilul poate fi îndepărtat din circulația sistemică prin hemodializă (vezi pct. 4.4). Utilizarea unui stimulator cardiac extern este indicată pentru bradicardia rezistentă la tratament. Semnele vitale, nivelul electroliților plasmatici și concentrația de creatinină trebuie monitorizate continuu.

## **5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ECA, simpli;  
codul ATC: C09AA04

#### Mecanism de acțiune

Perindoprilul este un inhibitor al enzimei care convertește 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 efect vasoconstrictor, în același timp producând degradarea bradikininei, cu efect vasodilatator, în heptapeptidă inactivă. Inhibarea ECA determină o reducere a concentrației plasmatice de angiotensină II, ceea ce va determina creșterea activității reninei plasmatice (prin inhibarea feedback-ului negativ al eliberării de renină) și scăderea secreției de aldosteron. Deoarece ECA inactivează bradikнина, inhibarea ECA va determina, de asemenea, creșterea activității sistemului kalikreină-kinină tisulare și plasmatice (astfel fiind activat și sistemul prostaglandinic). Este posibil ca acest mecanism să contribuie la efectul inhibitorilor ECA de scădere a tensiunii arteriale fiind parțial responsabil pentru apariția anumitor reacții adverse (de exemplu, tuse).

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

#### Eficacitate și siguranță clinică

##### Hipertensiune arterială

Perindoprilul este eficace în toate stadiile hipertensiunii arteriale: ușoară, moderată sau severă; se observă o scădere a tensiunii arteriale sistolice și diastolice atât în clinostatism cât și în ortostatism.

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

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

Efectul antihipertensiv este maxim după 4-6 ore de la administrarea unei doze unice și este susținut pe o perioadă de cel puțin 24 ore: efectul antihipertensiv înainte de doza următoare este de 87-100% din efectul maxim.

Scăderea tensiunii arteriale este rapidă. La pacienții care răspund la tratament, normalizarea tensiunii arteriale este atinsă în decurs de o lună și este menținută fără apariția tahifilaxiei.

Înteruperea tratamentului nu determină efect de rebound. Perindopril scade hipertrofia ventriculară stângă. S-a demonstrat că, la om, perindoprilul are efect vasodilatator. Ameliorează elasticitatea arterelor mari și scade raportul medie/lumen la nivelul arterelor mici.

Terapia asociată perindopril cu diuretic tiazidic determină un efect sinergic de tip aditiv. Asocierea unui inhibitor ECA cu un diuretic tiazidic scade, de asemenea, riscul de hipokaliemie indus de tratamentul cu diuretice.

#### *Insuficiență cardiacă (doar pentru concentrațiile perindopril arginină de 2,5 mg și 5 mg)*

Perindoprilul reduce travaliul cardiac prin reducerea pre-sarcinii și post-sarcinii. Studiile la pacienți cu insuficiență cardiacă au demonstrat:

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

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

#### *Pacienți cu boală coronariană stabilă*

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

În studiu au fost incluși 12218 pacienți cu vârsta peste 18 ani, randomizați pentru tratamentul cu perindopril terț-butilamină 8 mg (echivalent cu perindopril arginină 10 mg) (n=6110) sau placebo (n=6108).

Pacienții incluși în studiu prezentau boală coronariană fără semne clinice de insuficiență cardiacă. În general, 90% dintre pacienți au avut în antecedente un infarct miocardic și/sau revascularizare coronariană. La majoritatea pacienților s-a administrat pe lângă medicamentul aflat în studiu terapia convențională incluzând antiagregante plachetare, hipolipemiante și beta-blocante.

Principalul criteriu de evaluare a eficacității a fost criteriul compus din mortalitate cardiovasculară, infarct miocardic non-fatal și/sau stop cardiac resuscitat cu succes. Tratamentul cu perindopril terț-butilamină 8 mg (echivalent cu perindopril arginină 10 mg) administrat o dată pe zi a determinat o reducere absolută semnificativă a criteriului de evaluare primar cu 1,9% (reducere a riscului relativ cu 20%, ÎI 95% [9,4; 28,6] - p < 0,001).

La pacienții cu antecedente de infarct miocardic și/sau revascularizare s-a observat o reducere absolută de 2,2% corespunzătoare unei reduceri a riscului relativ (RRR) cu 22,4% (ÎI 95% [12,0; 31,6] - p < 0,001) a criteriului de evaluare primar comparativ cu placebo.

#### *Copii și adolescenți*

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

Într-un studiu clinic în regim deschis, non-comparativ, efectuat la 62 copii cu vârsta între 2 și 15 ani, cu hipertensiune arterială și rată de filtrare glomerulară > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 finalizat perioada de 3 luni, iar 36 pacienți au finalizat perioada de extensie a studiului, adică au fost urmăriți cel puțin 24 luni (durata medie a studiului: 44 luni).

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

La ultima lor evaluare mai mult de 75% dintre copii au avut valori ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice aflate sub percentila 95.. Profilul de siguranță al studiului 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)*

2 studii extinse randomizate, controlate, (ONTARGET - Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu global cu criteriu final de evaluare privind telmisartan în monoterapie sau în asociere cu ramipril, în desfășurare) și VA NEPHRON-D –( The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluarea nefropatiei în cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul

pentru veterani) au investigat utilizarea asocierii dintre un inhibitor ECA și un blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET a fost un studiu efectuat la pacienți cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ țintă. VA NEPHRON-D a fost un studiu efectuat la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare și 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 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 criteriile finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) a fost un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală cronică, boală cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a rezultatelor adverse. Decesul de cauză cardiovasculară și accidentul vascular cerebral au fost mai frecvente numeric în grupul în care s-a administrat aliskiren decât în grupul 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 grupul în care s-a administrat aliskiren decât în grupul în care s-a administrat placebo.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrare orală, perindoprilul este absorbit rapid, iar concentrația plasmatică maximă este atinsă în decurs de 1 oră. Timpul de înjumătățire plasmatică pentru perindopril este egal cu 1 oră.

Perindoprilul este un promedicament. 27% din doza de perindopril administrată ajunge în plasmă sub formă de metabolit activ, perindoprilat. În plus, pe lângă perindoprilatul activ, perindoprilul are alți 5 metaboliți, toți inactivi. Concentrația plasmatică maximă de perindoprilat este atinsă în decurs de 3 până la 4 ore.

Ingestia de alimente scade conversia în perindoprilat și, prin urmare, scade și biodisponibilitatea; de aceea, perindopril arginină trebuie administrat pe cale orală, în priză unică, dimineața, înainte de masă.

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

### Distribuție

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

### Eliminare

Perindoprilatul este eliminat prin urină, iar timpul de înjumătățire plasmatică al fracțiunii libere este de aproximativ 17 ore, astfel încât starea de echilibru este atinsă în decurs de 4 zile.

### Grupe speciale de pacienți

Eliminarea perindoprilatului este scăzută la pacienții vârstnici, și, de asemenea, la pacienții cu insuficiență cardiacă sau insuficiență renală. Este de dorit ca ajustarea dozei în caz de insuficiență renală să se facă în funcție de gradul afectării renale (reflectedă de clearance-ul creatininei).

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

Farmacocinetica perindoprilului este modificată la pacienții cu ciroză: clearance-ul hepatic al substanței inițiale este redus la jumătate. Totuși, cantitatea de perindoprilat formată nu este redusă și de aceea, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4).



### 5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de toxicitate cronică după administrare orală (efectuate la șobolan și maimuță), organul țintă a fost rinichiul, iar afectarea este reversibilă. În studiile *in vitro* sau *in vivo* nu s-au observat efecte mutagene. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere (efectuate la șobolan, șoarece, iepure și maimuță) nu au nu au evidențiat niciun efect embriotoxic sau teratogen. Teratogenitate. Totuși, s-a demonstrat că inhibitorii de enzimă de conversie a angiotensinei, ca și clasă terapeutică, induc efecte adverse asupra dezvoltării fetale în stadiile finale, determinând moarte fetală și afecțiuni congenitale la rozătoare și iepure; au fost observate leziuni renale și o creștere a mortalității peri- și postnatale. Fertilitatea nu a fost afectată la șobolanii masculi și femele.

Nu s-au observat efecte carcinogene în studiile pe termen lung efectuate la șobolan și șoarece.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### Nucleu

Lactoză monohidrat

Amidon pregelatinizat

Amidon glicolat de sodiu

Dioxid de siliciu coloidal hidrofob

Stearat de magneziu

#### Film

Hipromeloză 2910

Carbonat de calciu

Macrogol 3350

Trigliceride, lanț mediu

Talc

Galben de chinolină lac de aluminiu (E104)

Oxid galben de fer (E172)

Albastru strălucitor FCF lac de aluminiu (E133)

Oxid negru de fer (E172)

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

24 luni

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA-Al-PVC/Al sau PVC-PVdC/Al.

Mărimi de ambalaj:

Perindopril arginină Terapie 5 mg: 15, 30 sau 90 comprimate filmate

Perindopril arginină Terapia 10 mg: 30 sau 90 comprimate filmate  
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Terapia SA  
Str. Fabricii nr. 124  
Cluj Napoca, România

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

14547/2022/01-06  
14548/2022/01-04

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

Autorizare - Iulie 2022

#### **10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2023