

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pricoron 5 mg comprimate filmate  
Pricoron 10 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Pricoron 5 mg: fiecare comprimat filmat conține perindopril arginină 5 mg, echivalent cu perindopril 3,395 mg.

Pricoron 10 mg: fiecare comprimat filmat conține perindopril arginină 10 mg, echivalent cu perindopril 6,790 mg.

#### Excipient cu efect cunoscut

Pricoron 5 mg: fiecare comprimat filmat conține lactoză 116,38 mg (sub formă de monohidrat).

Pricoron 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.

Pricoron 5 mg: comprimat filmat oval, biconvex, de culoare verde deschis, cu lungimea de  $10,0 \pm 0,50$  mm și lățimea de  $4,75 \pm 0,45$  mm, prevăzut cu linie mediană pe ambele fețe. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Pricoron 10 mg: comprimat filmat rotund, biconvex, de culoare verde până la verde marmorat, cu diametrul de  $9,0 \pm 0,45$  mm, gravat cu "10" pe una din fețe.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

##### Hipertensiune arterială

Tratamentul hipertensiunii arteriale.

##### Insuficiență cardiacă (doar Pricoron 5 mg)

Tratamentul insuficienței cardiace simptomatice.

##### Boală coronariană stabilă

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

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Doza trebuie individualizată, conform profilului pacientului (vezi pct 4.4) și răspunsului tensiunii arteriale.

### Hipertensiune arterială

Pricoron 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 care au sistemul 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 administrării 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 la începerea tratamentului cu perindopril arginină; acest lucru este mai probabil să apară la pacienți 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 Pricoron (vezi pct. 4.4). La pacienții hipertensivi la care diureticul nu poate fi întrerupt, tratamentul cu Pricoron trebuie început cu o doză de 2,5 mg. Funcția renală și potasemia trebuie monitorizate. Dozele ulterioare de Pricoron trebuie ajustate corespunzător răspunsului tensiunii arteriale. Dacă este necesar, tratamentul diuretic poate fi reluat.

### *Vârstnici*

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

### Insuficiența cardiacă simptomatică (doar Pricoron 5 mg)

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

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

La pacienții cu risc crescut de hipotensiune arterială simptomatică, de exemplu pacienți cu depleție de sare, cu sau fără hiponatremie, pacienți cu hipovolemie sau pacienți care urmează un tratament diuretic susținut, aceste condiții trebuie corectate, dacă este posibil, înaintea inițierii terapiei cu Pricoron.

Tensiunea arterială, funcția renală și potasemia trebuie strict monitorizate, atât înaintea, cât și în cursul tratamentului cu Pricoron (vezi pct 4.4).

### Boală coronariană stabilă

Administrarea de Pricoron trebuie inițiată cu o doză de 5 mg o dată pe zi, timp de 2 săptămâni, apoi doza poate fi crescută 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 utilizeze doza de 2,5 mg o dată pe zi timp de o săptămână, apoi doza de 5 mg pe zi încă o săptămână, înaintea creșterii dozei până la 10 mg pe zi, corespunzător funcției renale (vezi Tabelul 1 „Ajustarea dozei în insuficiența renală”). Doza poate fi crescută doar dacă doza mai mică administrată anterior este 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 <sub>Cr</sub> < 60	2,5 mg pe zi
15 < Cl <sub>Cr</sub> < 30	2,5 mg la 2 zile
Pacienți hemodializați*	
Cl <sub>Cr</sub> < 15	2,5 mg în ziua dializei

\*\* Clearance-ul prin dializă al perindoprilatului este de 70 ml/min.

Pentru pacienții hemodializați, doza trebuie administrată după 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.

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

#### Mod de administrare

Administrare orală. Se recomandă ca administrarea Pricoron să se facă o singură dată pe zi, dimineața, înainte de masă.

### **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre inhibitorii ECA sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Antecedente de angioedem asociat cu terapia anterioară cu inhibitor de 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 Pricoron cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau cu insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Utilizarea concomitentă cu terapia cu sacubitril/valsartan. Terapia cu perindopril nu trebuie inițiată mai devreme de 36 de ore după administrarea ultimei doze 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 bilaterală de arteră renală 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 atentă evaluare a raportului risc/beneficiu înainte de continuarea tratamentului.

#### Hipotensiune arterială

Inhibitorii ECA pot provoca scăderea bruscă a tensiunii arteriale. Hipotensiunea arterială simptomatică este observată rar la pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată și este mai probabil să apară la pacienții cu depleție volemică, indusă de exemplu prin tratament diuretic, dietă hiposodată, dializă, diaree sau vărsături sau cei care au hipertensiune arterială 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 hipotensiune arterială simptomatică. Acest lucru este cel mai probabil să apară la acei pacienți cu grade mai severe de insuficiență cardiacă, așa cum se reflectă prin utilizarea de doze mari de diuretice de ansă, hiponatremie sau insuficiență renală funcțională. La pacienții cu risc crescut de hipotensiune arterială simptomatică, inițierea tratamentului și ajustarea dozei trebuie monitorizate îndeaproape (vezi pct. 4.2 și 4.8). Aceste recomandări sunt valabile și pentru pacienții cu ischemie

cardiacă sau boală cerebrovasculară la care o scădere excesivă a tensiunii arteriale ar putea duce la un infarct miocardic sau un accident vascular cerebral. Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în decubit dorsal și, dacă este necesar, trebuie să i se administreze o perfuzie intravenoasă cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Un răspuns hipotensiv tranzitoriu nu este o contraindicație pentru utilizarea dozelor ulterioare, care pot fi administrate de obicei fără dificultate odată ce tensiunea arterială a crescut după expansiunea volemică. La unii pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă care au tensiune arterială normală sau scăzută, poate apărea o scădere suplimentară a tensiunii arteriale sistemice în cazul administrării de perindopril arginină. Acest efect este anticipat și de obicei nu este un motiv pentru a întrerupe tratamentul. Dacă hipotensiunea arterială devine simptomatică, poate fi necesară o reducere a dozei sau întreruperea tratamentului cu Pricoron.

#### Stenoză aortică și mitrală/cardiomiopatie hipertrofică

Similar altor inhibitori ai ECA, perindopril arginină trebuie administrat cu precauție la pacienții cu stenoză de valvă mitrală și obstrucție la nivelul tractului de ejecție al ventriculului stâng, cum este stenoza aortică sau cardiomiopatia hipertrofică.

#### Insuficiență renală

În cazurile de insuficiență renală (clearance al creatininei < 60 ml/min), doza inițială de perindopril trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. 4.2) și apoi în funcție de răspunsul pacientului la tratament. Monitorizarea de rutină a potasemiei și creatininei face parte din practica medicală normală pentru acești pacienți (vezi pct. 4.8).

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

La unii pacienți cu stenoză bilaterală a arterei renale sau stenoză a arterei renale la rinichi unic funcțional, care au fost tratați cu inhibitori ai ECA, s-au observat creșteri ale uremiei și ale creatininemiei, de obicei reversibile la întreruperea tratamentului. Aceasta este, în special probabilă la pacienții cu insuficiență renală. Dacă hipertensiunea arterială renovasculară este, de asemenea, prezentă, există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală. La acești pacienți, tratamentul trebuie început sub supraveghere medicală atentă, cu doze mici și ajustarea atentă a dozelor. Deoarece tratamentul cu diuretice poate fi un factor care contribuie la situațiile descrise mai sus, acestea trebuie întrerupte și funcția renală trebuie monitorizată în primele săptămâni de tratament cu Pricoron.

Unii pacienți hipertensivi, aparent fără boală renovasculară preexistentă, au dezvoltat creșteri ale uremiei și ale creatininemiei, de obicei minore și tranzitorii, mai ales când perindopril arginină a fost administrat 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 administrării diureticului și/sau Pricoron.

#### Pacienți hemodializați

Au fost raportate reacții anafilactoide la pacienți dializați atunci când se utilizează membrane cu flux crescut și tratament concomitent cu un inhibitor ai ECA. La acești pacienți trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau a unei alte clase de medicamente antihipertensive.

#### Transplant renal

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

#### Hipertensiune arterială renovasculară

Există un risc crescut de apariție a hipotensiunii arteriale și a insuficienței renale atunci când pacienții cu stenoză bilaterală de arteră renală sau cu stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional sunt tratați cu inhibitori ai ECA (vezi pct 4.3). Tratamentul cu diuretice poate fi un factor favorizant. Pierderea funcției renale poate apărea doar cu modificări minore 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 ai ECA, inclusiv perindopril arginină (vezi pct 4.8). Acesta poate apărea în orice moment în timpul tratamentului.

În astfel de cazuri, Pricoron trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiată monitorizare adecvată până la dispariția completă a simptomelor. În acele situații în care edemul a fost limitat la față și buze, acesta s-a rezolvat, în general, fără tratament, deși antihistaminicele s-au dovedit a fi utile în ameliorarea simptomelor.

Angioedemul care implică 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 intubație traheală. Pacientul trebuie atent supravegheat medical până când apare regresia completă și susținută a simptomelor.

Pacienții cu istoric de angioedem fără legătură cu terapia cu inhibitori ai ECA pot avea un risc crescut de angioedem în timpul tratamentului cu inhibitori ai ECA (vezi pct 4.3).

Angioedemul intestinal a fost raportat în cazuri rare la pacienții tratați cu inhibitori ai 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 erau normale. Angioedemul a fost diagnosticat prin proceduri ce au inclus tomografia computerizată abdominală, sau ecografia sau proceduri chirurgicale, și simptomele au dispărut după întreruperea inhibitorului ECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial al pacienților tratați cu inhibitori ai ECA care acuză dureri abdominale.

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

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA împreună cu inhibitori ai neprilizinei (NEP) (de exemplu racecadotril), inhibitori mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptină poate duce la un risc crescut pentru apariția angioedemului (de exemplu inflamarea căilor respiratorii sau limbii, cu sau fără insuficiență respiratorie) (vezi pct. 4.5). Se recomandă prudență la inițierea tratamentului cu inhibitori de neprilizină (NEP) (de exemplu racecadotril), inhibitori de mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptină la un pacient tratat deja cu un inhibitor al ECA.

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

Rar, pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în cursul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) cu dextran sulfat au prezentat reacții anafilactoide, care pun 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 tratați cu inhibitori ai ECA în cursul tratamentului de desensibilizare (de exemplu *hymenoptera venom*) au prezentat reacții anafilactoide. La acești pacienți, aceste reacții au fost evitate 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 înțeles. Pacienții tratați cu inhibitori ai ECA și care dezvoltă icter sau creșteri marcate ale valorilor serice ale enzimelor hepatice trebuie să întrerupă terapia cu inhibitor al 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 pacienți tratați cu inhibitori ai ECA. La pacienții cu funcție renală normală și fără alți factori de risc, neutropenia apare rareori. Perindoprilul trebuie utilizat cu extremă prudență la pacienți cu boală vasculară de collagen, tratament imunosupresor, tratament cu alopurinol și procainamidă, sau o combinație a acestor factori de risc, mai ales în prezența unei afectări renale pre-existente. 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 eficient în scăderea tensiunii arteriale la populația din rasa neagră decât la populația din celelalte rase, posibil din cauza unei prevalențe mai mari a hiporeninemiei la populația hipertensivă de rasă neagră.

### Tuse

Tusea a fost raportată la utilizarea inhibitorilor ECA. Caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și dispare la întreruperea tratamentului. Tusea indusă de terapia cu inhibitori ai ECA poate fi considerată ca parte a diagnosticului diferențial al tusei.

### Chirurgie/anestezie

La pacienții ce urmează a fi supuși unei intervenții chirurgicale importante sau în cursul anesteziei cu medicamente ce pot produce hipotensiune arterială, perindopril arginină poate bloca formarea angiotensinei II, secundar eliberării compensatorii de renină. Tratamentul trebuie întrerupt cu o zi înaintea intervenției chirurgicale. Dacă apare hipotensiune arterială și se consideră că este determinată de acest mecanism, aceasta poate fi corectată prin expansiune volemică.

### Hiperkaliemie

Inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie, deoarece inhibă eliberarea de aldosteron. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Factorii de risc pentru apariția hiperkaliemiei includ insuficiența renală, alterarea funcției renale, vârsta (> 70 ani), diabetul zaharat, evenimente intercurrente, în special deshidratarea, decompensarea cardiacă acută, acidoza metabolică și utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul (de exemplu spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid), a suplimentelor de potasiu sau a substituenților de sare ce conțin potasiu; sau pacienți care utilizează alte medicamente asociate cu creșterea kaliemiei (de exemplu heparina, co-trimoxazolul, cunoscut ca trimetoprim/sulfametoxazol) și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocați ai receptorilor pentru angiotensină. Utilizarea suplimentelor de potasiu, a diureticelor care economisesc potasiul sau a substituenților de sare ce conțin potasiu, în special la pacienții cu insuficiență renală, poate duce la o creștere semnificativă a kaliemiei. Hiperkaliemia poate produce aritmii grave, uneori letale. Dacă utilizarea concomitentă a produselor de mai sus este considerată justificată, aceasta trebuie făcută cu precauție și cu monitorizarea frecventă a kaliemiei (vezi pct.4.5).

### Pacienți cu diabet zaharat

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

### Litiu

Administrarea concomitentă de 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 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 utilizarea acestui medicament.

### Sarcina

Tratamentul cu inhibitori ECA nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazurilor când terapia cu inhibitori 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, se inițiază o terapie 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 sodiu mai puțin de 1 mmol (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, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkalemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

### Medicamente care produc hiperkaliemie

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

### Administrări concomitente contraindicate (vezi pct. 4.3)

#### *Aliskiren*

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

#### *Tratamente extracorporale*

Tratamentele extracorporale care duc la contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ, cum sunt 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 anafilactice 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*

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

### Administrări concomitente 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 literatura de specialitate 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 incidenței reacțiilor adverse, cum este angioedemul.

### *Co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)*

Pacienții la care se administrează concomitent cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) pot prezenta un risc crescut de hiperkaliemie (vezi pct 4.4).

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

Deși potasiul seric rămâne, de obicei, în limite normale, la unii pacienți tratați cu perindopril poate apărea hiperkaliemie, în special în prezența insuficienței renale (efecte hiperkaliemice aditive). Diureticele care economisesc potasiul (de exemplu, spironolactonă, triamteren sau amilorid), suplimentele de potasiu sau înlocuitorii de sare care conțin potasiu pot duce la creșteri semnificative ale potasiului seric. Prin urmare, administrarea concomitentă de perindopril cu medicamentele menționate mai sus nu este recomandată. Dacă este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizarea frecventă a potasiului seric. Pentru utilizarea spironolactonei în insuficiența cardiacă, vezi mai jos.

### *Litiu*

Creșteri reversibile ale concentrațiilor serice de litiu și ale toxicității acestuia au fost observate în timpul administrării concomitente de litiu și inhibitori ai ECA. Administrarea concomitentă de perindopril cu litiu nu este recomandată, dar dacă aceasta se dovedește a fi necesară, trebuie efectuată monitorizarea atentă a concentrațiilor serice de litiu (vezi pct. 4.4).

### Administrări concomitente 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 potasiul*

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 al ECA. Posibilitatea de apariție a efectelor hipotensive poate fi redusă prin întreruperea administrării 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 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 o doză foarte mică, 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 utilizate în doze cuprinse între 12,5 mg și 50 mg pe zi, concomitent cu doze mici de inhibitor al ECA:

În tratamentul insuficienței cardiace clasa III sau IV NYHA, cu fracție de ejeecție < 40%, tratată anterior cu inhibitori ai ECA și diuretice de ansă, există risc de hiperkaliemie, potențial letal, mai ales în caz de nerespectare a recomandărilor de prescriere pentru această utilizare concomitentă. Înaintea începerii tratamentului concomitent, se certifică 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 acid acetilsalicilic $\geq 3$ g/zi*

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

#### *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 ai mTOR pot prezenta un risc crescut de apariție a angioedemului (vezi pct. 4.4).

#### *Ciclosporină*

Hiperkaliemia poate apărea în timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu ciclosporină. Se recomandă monitorizarea potasiului seric.

#### *Heparină*

Hiperkaliemia poate apărea în timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu heparină. Se recomandă monitorizarea potasiului seric.

#### Administrări concomitente care necesită oarecare prudență

##### *Medicamente antihipertensive și vasodilatatoare*

Utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectele hipotensoare ale inhibitorilor ECA. Utilizarea concomitentă cu nitroglicerina și alți nitrați sau alte vasodilatatoare poate reduce și mai mult valorile tensiunii arteriale.

##### *Gliptine (linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină)*

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

##### *Antidepresive tricilice/antipsihotice/anestezice*

Utilizarea concomitentă a unor anumite anestezice, antidepresive tricilice și antipsihotice cu inhibitori ai ECA poate determina o scădere mai accentuată a valorilor tensiunii arteriale (vezi pct. 4.4).

##### *Simpatomimetice*

Simpatomimeticele pot să scadă efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.

#### *Aur*

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

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

##### Sarcina

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

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

Este cunoscut faptul că expunerea la tratament cu inhibitori ai 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, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3). Dacă expunerea la inhibitor al ECA intervine din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă control ecografic al funcției renale și al osificării craniului. Nou-născuții ale căror mame au utilizat inhibitori ai ECA trebuie monitorizați atent pentru hipotensiune arterială (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

##### Alăptarea

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

##### Fertilitatea

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**

Perindopril arginină nu are o influență directă 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 începutul tratamentului sau în cazul utilizării în asociere cu un alt medicament antihipertensiv.

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

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al perindoprilului este în concordanță cu profilul de siguranță al inhibitorilor ECA:

Cele mai frecvente evenimente adverse raportate în studiile clinice și observate cu perindopril sunt: amețeli, cefalee, parestezii, vertij, tulburări de vedere, tinitus, hipotensiune arterială, tuse, dispnee, dureri abdominale, constipație, diaree, disgeuzie, dispepsie, greață, vărsături, prurit, erupții cutanate tranzitorii, crampe musculare și astenie.

##### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul studiilor clinice și/sau după punerea pe piață cu perindopril și au fost clasificate la următoarea frecvență: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$ )

și < 1/10); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și < 1/100); rare ( $\geq 1/10\ 000$  și < 1/1\ 000); 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
	Scădere a valorii hemoglobinei și scădere a 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*
	Hiponatriemie	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
	Aritmie	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 induse de hipotensiunea 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
	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>	Durere abdominală	Frecvente

	Constipație	Frecvente
	Diaree	Frecvente
	Disgeuzie	Frecvente
	Dispepsie	Frecvente
	Greață	Frecvente
	Vărsături	Frecvente
	Xerostomie	Mai puțin frecvente
	Pancreatită	Foarte rare
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Hepatită citolitică sau colestatică (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Prurit	Frecvente
	Erupții cutanate tranzitorii	Frecvente
	Urticarie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente
	Angioedem al feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente
	Reacții de fotosensibilitate	Mai puțin frecvente*
	Pemfigoid	Mai puțin frecvente*
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente
	Agravare a psoriazisului	Rare*
	Eritem polimorf	Foarte rare
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Crampe musculare	Frecvente
	Artralgi	Mai puțin frecvente*
	Mialgi	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>	Creștere a uremiei	Mai puțin frecvente*
	Creștere a creatininemiei	Mai puțin frecvente*
	Creștere a bilirubinemiei	Rare
	Creștere a valorilor enzimelor hepatice	Rare
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>	Căderi	Mai puțin frecvente*

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

#### Studii clinice

În timpul perioadei de randomizare a studiului EUROPA au fost 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 la care se administrează placebo. La pacienții tratați cu perindopril, hipotensiunea arterială a fost observată la 6 pacienți, angioedemul la 3 pacienți și stop 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: <http://www.anm.ro>

## **4.9 Supradozaj**

### Simptome

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

### Tratament

Tratamentul recomandat în caz de supradozaj este perfuzia intravenoasă cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie plasat în decubit dorsal cu membrele inferioare ridicate. Dacă este disponibil, poate fi luat în considerare și tratamentul cu angiotensină II în perfuzie și/sau administrare intravenoasă de catecolamine. Perindoprilul poate fi eliminat din circulația sistemică prin hemodializă (vezi pct. 4.4). Utilizarea unui stimulator cardiac este indicată pentru bradicardia rezistentă la tratament. Semnele vitale, concentrațiile serice ale electroliților și concentrațiile serice ale creatininei trebuie monitorizate continuu.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai ECA, simpli;  
Codul ATC: C09AA04.

### Mecanism de acțiune

Perindoprilul 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 efect vasoconstrictor, dar produce și degradarea bradikininei, o substanță vasodilatatoare, în heptapeptidă inactivă. Inhibarea ECA determină o reducere a angiotensinei II din plasmă, care conduce la creșterea activității reninei plasmatică (prin inhibarea feedback-ului negativ al eliberării de renină) și scade secreția de aldosteron. Deoarece ECA inactivează bradikina, inhibarea ECA determină, de asemenea, creșterea activității sistemului kinină-kalikreină circulant și local (și astfel activarea sistemului prostaglandinelor). Este posibil ca acest mecanism să contribuie la acțiunea inhibitorilor ECA de scădere a tensiunii arteriale și este responsabil parțial pentru anumite reacții adverse (de exemplu, tuse). Perindoprilul acționează prin metabolitul său activ, perindoprilat. *In vitro*, ceilalți metaboliți nu prezintă inhibarea activității ECA.

### Eficacitate și siguranță clinică

#### Hipertensiune arterială

Perindoprilul este activ 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, dar nu are efect asupra frecvenței cardiace. De regulă, fluxul sanguin renal crește, în timp ce rata de filtrare glomerulară (RFG) este de obicei neschimbată.

Efectul antihipertensiv este maxim între 4 și 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 apare rapid. La pacienții care răspund la tratament, normalizarea tensiunii arteriale este atinsă într-o lună și este menținută fără apariția tahifilaxiei.

Întreruperea tratamentului nu determină efect de rebound. Perindopril scade hipertrofia ventriculară stângă.

S-a demonstrat că, la om, perindoprilul are proprietăți vasodilatatoare. Ameliorează elasticitatea arterelor mari și scade raportul medie: lumen din arterele mici.

Terapia adjuvantă cu un diuretic tiazidic determină un efect sinergic de tip aditiv. Asocierea dintre un inhibitor al ECA și o tiazidă scade, de asemenea, riscul de hipokaliemie indus de tratamentul diuretic.

#### *Insuficiență cardiacă (numai perindopril arginină 5 mg)*

Perindoprilul reduce travaliul cardiac prin reducerea presarcinii și postsarcinii. Studiile la pacienți cu insuficiență cardiacă au demonstrat

- scăderea presiunilor 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 dozei 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, în comparație cu placebo.

#### *Pacienți cu boală coronariană stabilă:*

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

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

Studiul populațional a evidențiat boală coronariană fără niciun simptom clinic de insuficiență cardiacă.

În general, 90% dintre pacienți au avut în antecedente un infarct miocardic și/sau revascularizare coronariană. Majoritatea pacienților au utilizat medicația de studiu alături de terapia convențională, incluzând antiagregante plachetare, hipolipemiente și beta-blocante.

Principalele criterii de evaluare a eficacității au fost mortalitatea de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic nonletal și/sau stop cardiac resuscitat cu succes. Tratamentul cu perindopril terț-butilamină 8 mg (echivalent cu perindopril arginină 10 mg) o dată pe zi a determinat o reducere absolută semnificativă a evenimentelor cu 1,9% (reducere a riscului relativ cu 20%, (95% ÎÎ [ 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 relative a riscului (RRR) de 22,4% (95% ÎÎ [12,0; 31,6] - p<0,001) în apariția evenimentelor în comparație 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 non-comparativ, deschis, efectuat la 62 copii cu vârste între 2 și 15 ani, cu hipertensiune arterială și rată de filtrare glomerulară > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 a fost 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 a fost 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 hiperkalemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

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

ALTITUDE ( Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, care au utilizat criterii 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 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 administrare orală, perindoprilul este absorbit rapid, iar concentrația plasmatică maximă este atinsă într-o oră. Timpul de înjumătățire plasmatică pentru perindopril este egal cu 1 oră. Perindoprilul este un promedicament. 27% din doza de perindopril administrat ajunge în curentul sanguin ca metabolit activ, perindoprilat. În plus, pe lângă perindoprilatul activ, perindoprilul are alți 5 metaboliți, toți inactivi. Concentrația plasmatică maximă de perindoprilat este atinsă după 3-4 ore. Ingestia de alimente scade conversia la 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 concentrația sa plasmatică.

### Distribuție

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

### Eliminare

Perindoprilatul este eliminat prin urină, iar timpul de înjumătățire plasmatică al fracțiunii nelegate este de aproximativ 17 ore, rezultând starea de echilibru după 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 insuficiența renală să se facă în funcție de gradul de afectare renală (clearance al creatininei).

Clearance-ul perindoprilatului prin dializă este egal cu 70 ml/min.

Farmacocinetica perindoprilului este modificată la pacienții cu ciroză: clearance-ul hepatic al moleculei parentale 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 orală după doze repetate (șobolan și maimuță), organul țintă a fost rinichiul, cu afectare reversibilă. În studiile *in vitro* sau *in vivo* nu s-au observat efecte mutagene.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere (șobolan, șoarece, iepure și maimuță) nu au arătat semne de embriotoxicitate sau teratogenitate. Totuși, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, ca și clasă terapeutică, au determinat reacții adverse asupra dezvoltării fetale tardive, inducând moarte fetală și afecțiuni congenitale la rozătoare și iepure: leziuni renale și o creștere a mortalității peri- și postnatale.

Fertilitatea nu a fost afectată la șobolanii de ambele sexe.

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat

Amidon pregelatinizat

Amidonglicolat de sodiu

Dioxid de siliciu coloidal hidrofob

Stearat de magneziu

#### Filmul comprimatului

Hipromeloză 2910

Carbonat de calciu

Macrogol 3350

Trigliceride cu lanț mediu

Talc

Lac de aluminiu galben de chinolină (E104)

Oxid galben de fer (E172)

Lac de aluminiu FCF albastru strălucitor (E133)

Oxid negru de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

18 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-PDVC alb/Al.



Mărimi de ambalaj:

Pricoron 5 mg: 15, 30 sau 90 comprimate filmate

Pricoron 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**

Fără cerințe speciale.

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

ZENTIVA k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10,

Republica Cehă

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

14638/2022/01-06

14639/2022/01-04

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

Data primei autorizări: Septembrie 2022

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

Septembrie 2022