

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trezen 4 mg comprimate

Trezen 8 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Trezen 4 mg comprimate

Fiecare comprimat conține perindopril terț-butilamină 4 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 29,1925 mg.

Trezen 8 mg comprimate

Fiecare comprimat conține perindopril terț-butilamină 8 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 58,385 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Trezen 4 mg comprimate

Comprimate oblongi, de culoare albă până la aproape albă, ștanțate cu „P” și „5”, de o parte și de alta a liniei mediane, pe una dintre fețe și cu un șanț median de divizare pe cealaltă față.

Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.

Trezen 8 mg comprimate

Comprimate oblongi, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu „P” și „6” de o parte și de alta a liniei mediane pe o față și cu o linie mediană pe cealaltă față.

Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială:

Tratamentul hipertensiunii arteriale.

Insuficiență cardiacă:

Tratamentul insuficienței cardiace simptomatice.

Boală coronariană stabilă:

Reducerea riscului de apariție a evenimentelor cardiace la pacienții cu antecedente de infarct miocardic și/sau revascularizare coronariană.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza trebuie individualizată în funcție de starea clinică a pacientului (vezi 4.4) și de modificările tensiunii arteriale, ca răspuns la tratament.

Hipertensiunea arterială

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

Doza inițială recomandată este de 4 mg, administrată o dată pe zi, dimineața.

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

După o lună de tratament, doza unică zilnică poate fi crescută la 8 mg.

După instituirea tratamentului cu perindopril poate să apară hipotensiune arterială simptomatică; aceasta este mai frecventă la pacienții care sunt tratați concomitent cu diuretice. Ca urmare, se recomandă administrarea cu precauție, deoarece acești pacienți pot prezenta depleție de volum și/sau sare.

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

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

La pacienții vârstnici, tratamentul trebuie inițiat cu o doză de 2 mg, care poate fi crescută progresiv la 4 mg după o lună, ulterior, dacă este necesar, la 8 mg, ținând cont de funcția renală (vezi tabelul de mai jos).

Insuficiența cardiacă simptomatică

Se recomandă ca tratamentul cu perindopril, asociat în general cu un diuretic care nu economisește potasiu și/sau digoxină și/sau beta-blocant, să fie inițiat sub supraveghere medicală strictă, cu o doză inițială recomandată de 2 mg, administrată dimineața. Această doză poate fi crescută după 2 săptămâni până la o doză de 4 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 mare de hipotensiune arterială simptomatică, de exemplu pacienții cu depleție de sodiu 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. Tensiunea arterială, funcția renală și kaliemia trebuie monitorizate strict, atât înainte, cât și în timpul tratamentului cu perindopril (vezi pct. 4.4).

Boala coronariană stabilă

Tratamentul cu perindopril trebuie inițiat cu o doză de 4 mg o dată pe zi, timp de 2 săptămâni și apoi doza va fi crescută la 8 mg o dată pe zi, corespunzător funcției renale și dacă s-a dovedit că doza de 4 mg a fost bine tolerată.

Pacienții vârstnici trebuie tratați cu o doză de 2 mg o dată pe zi timp de 1 săptămână, iar în următoarea săptămână li se va administra o doză de 4 mg, o dată pe zi, înainte de a crește doza până la 8 mg o dată pe zi, având în vedere funcția renală (vezi tabelul 1 „Ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală”). Doza trebuie crescută doar dacă doza anterioară, mai mică, a fost bine tolerată.

Grupe speciale de pacienți

Pacienții cu insuficiență renală:

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

Tabelul 1: Ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doza recomandată
$Cl_{Cr} \geq 60$	4 mg pe zi
$30 < Cl_{Cr} < 60$	2 mg pe zi
$15 < Cl_{Cr} < 30$	2 mg, la interval de 2 zile
Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă*	
$Cl_{Cr} < 15$	2 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.

Pacienții cu insuficiență hepatică:

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu afectare a funcției hepatice (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța utilizării la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) nu au fost stabilite. Ca urmare, nu este recomandată utilizarea la copii și adolescenți.

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se pot face recomandări privind dozele. De aceea, nu se recomandă utilizarea la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare orală.

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

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la perindopril, la oricare alt inhibitor al ECA sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Antecedente de edem angioneurotic asociat terapiei anterioare cu inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.4).
- Edem angioneurotic ereditar sau idiopatic.
- Trimestrele doi și trei de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).

- Administrarea concomitentă a Trezen cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau cu insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Administrarea concomitentă cu terapia cu sacubitril/valsartan. Perindoprilul nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi și pct. 4.4 și 4.5).
- Tratamente extracorporeale care duc la contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5),
- Stenoză semnificativă a arterei renale bilaterale sau stenoză a arterei pe rinichi unic funcțional (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Boală coronariană stabilă

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

Hipotensiune arterială

Inhibitorii ECA pot determina scăderea tensiunii arteriale. Hipotensiunea arterială simptomatică a fost rareori semnalată la pacienții cu hipertensiune arterială fără complicații și este mult mai probabil să apară la pacienții cu depleție volemică determinată, de exemplu, de tratament cu diuretice, regim alimentar hiposodat, dializă, diaree sau vărsături sau la cei cu hipertensiune arterială severă dependentă de renină (vezi pct. 4.5 și pct. 4.8). Hipotensiunea arterială simptomatică a fost observată la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, cu sau fără insuficiență renală asociată. Cel mai probabil, aceasta apare 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 apariție a hipotensiunii arteriale simptomatice, inițierea terapiei și ajustarea dozelor trebuie atent monitorizate (vezi pct. 4.2 și pct. 4.8). Aceleași considerații sunt valabile în cazul pacienților cu ischemie miocardică sau boli vasculare cerebrale, la care o scădere excesivă a tensiunii arteriale poate determina un infarct miocardic sau un accident vascular cerebral.

Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în decubit dorsal și, dacă este necesar, trebuie să se administreze o perfuzie intravenoasă cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Apariția unui episod hipotensiv tranzitor, ca răspuns la tratament, nu constituie o contraindicație pentru continuarea tratamentului, care poate fi administrat, în mod obișnuit, fără dificultate, odată ce tensiunea arterială a crescut după corectarea volemiei.

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă, cu valori normale sau scăzute ale tensiunii arteriale, perindoprilul poate să determine o scădere suplimentară a tensiunii arteriale. Acest efect este anticipat și, de obicei, nu reprezintă un motiv pentru întreruperea tratamentului. Dacă hipotensiunea arterială devine simptomatică, poate fi necesară reducerea dozelor sau întreruperea tratamentului cu perindopril.

Stenoză aortică și mitrală/cardiomiopatie hipertrofică

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

Insuficiență renală

În cazurile de insuficiență renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min), doza inițială de perindopril trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. 4.2) și ulterior în funcție de răspunsul pacientului la tratament. La acești pacienți monitorizarea regulată a potasemiei și creatininemiei face parte din conduita terapeutică (vezi pct. 4.8).

La pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, hipotensiunea arterială apărută după instituirea tratamentului cu inhibitori ai 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 stenoză bilaterală a arterei renale sau stenoză a arterei renale pe rinichi unic, care au fost tratați cu inhibitori ai ECA, au fost observate creșteri ale ureei și creatininei plasmaticice, reversibile, de obicei, după întreruperea tratamentului. Acest efect apare în special la pacienții cu insuficiență renală. Dacă hipertensiunea renovasculară este, de asemenea, prezentă, există un risc crescut de apariție a hipotensiunii arteriale severe și a insuficienței renale. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat cu doze mici și crescute cu atenție, sub supraveghere medicală strictă. În timpul primelor săptămâni de tratament cu perindopril, deoarece tratamentul cu diuretice poate fi un factor favorizant în inducerea celor mai sus menționate, acesta trebuie întrerupt și funcția renală trebuie monitorizată.

Unii pacienți hipertensivi, aparent fără afecțiuni vasculare renale preexistente, au prezentat o creștere, de obicei, ușoară și tranzitorie a ureei și creatininei plasmaticice, în special atunci când perindoprilul 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.

Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă

La pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, în cadrul cărora se utilizează membrane cu flux mare, și care sunt tratați concomitent cu inhibitori ai 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 privind administrarea de perindopril la pacienții cu transplant renal recent.

Hipertensiune renovasculară

Există un risc crescut de hipotensiune arterială și de insuficiență renală atunci când pacienții cu stenoză arterială renală bilaterală sau stenoză a arterei pe un rinichi unic funcțional sunt tratați cu inhibitori ECA (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu diuretice poate fi un factor care contribuie. Pierderea funcției renale poate să apară doar cu modificări minore ale creatininei serice chiar și la pacienții cu stenoză unilaterală a arterei renale.

Hipersensibilitate/edem angioneurotic

Rar, la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, incluzând perindopril, a fost raportată apariția edemului angioneurotic la nivelul feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui (vezi pct. 4.8). Acesta poate apărea oricând în timpul tratamentului. În aceste cazuri, tratamentul cu perindopril trebuie întrerupt imediat și trebuie instituită o monitorizare adecvată, până la dispariția completă a simptomelor. În cazurile în care edemul a fost localizat doar la nivelul feței și buzelor, manifestările s-au remis, de obicei, fără tratament, deși antihistaminicele au fost utile pentru ameliorarea simptomelor.

Edemul angioneurotic asociat cu edem laringian poate fi letal. Când sunt implicate limba, glota sau laringele, ceea ce poate induce obstrucția căilor respiratorii, trebuie instituit prompt tratament de urgență. Acesta poate include administrarea de adrenalină și/sau menținerea permeabilității căilor aeriene. Pacientul trebuie să se afle sub supraveghere medicală strictă până la remiterea completă și susținută a simptomelor.

Pacienții cu antecedente de edem angioneurotic necorelat cu administrarea inhibitorilor ECA pot prezenta un risc crescut de apariție a edemului angioneurotic în cursul tratamentului cu inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.3).

Angioedemul intestinal a fost raportat rar, la pacienții cărora li se administrează inhibitori ai ECA. Acești pacienți au prezentat dureri abdominale (cu sau fără greață sau vărsături); în unele cazuri nu a existat angioedem facial anterior, iar concentrațiile plasmaticice ale esterazei C1 au fost în limita valorilor normale. Angioedemul a fost diagnosticat prin proceduri incluzând tomografie abdominală, ecografie sau intervenție chirurgicală, iar simptomele s-au remis după întreruperea administrării inhibitorului ECA.

Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, care prezintă dureri abdominale.

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

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori ai racecadotrilului, inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate determina un risc crescut de angioedem (de exemplu, umflarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără tulburări respiratorii) (vezi pct. 4.5). Se recomandă prudență la inițierea racecadotrilului, inhibitorilor mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin la un pacient la care se administrează deja un inhibitor ECA.

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

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

Reacții anafilactice în cursul desensibilizării

Pacienții cărora li s-au administrat inhibitori ai ECA în cursul terapiei de desensibilizare (de exemplu cu venin de himenoptere) au prezentat reacții anafilactoide. La aceiași pacienți, aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ai ECA, dar au reapărut la reluarea inadecvată a administrării.

Insuficiență hepatică

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

Neutropenie/agranulocitoză/trombocitopenie/anemie

La pacienții tratați cu inhibitori ai ECA a fost raportată apariția neutropeniei/agranulocitozei, trombocitopeniei și anemiei. La pacienții cu funcție renală normală și fără alți factori favorizanți, neutropenia apare rar. Perindoprilul trebuie administrat cu precauție deosebită la pacienții cu boli vasculare de collagen, la cei care urmează tratament imunosupresiv, tratament cu alopurinol sau procainamidă sau la cei care au o asociere a acestor factori, în special dacă este prezentă și afectarea preexistentă a funcției renale. Unii dintre acești pacienți au prezentat infecții grave, care, în unele cazuri, nu au răspuns la tratamentul antibiotic intensiv. Dacă perindoprilul este administrat la acești

pacienți, se recomandă monitorizarea regulată a numărului leucocitelor și pacienții trebuie atenționați să raporteze oricare semn de infecție (cum sunt dureri în gât, febră).

Rasă

La pacienții care aparțin rasei negre, comparativ cu celelalte rase, inhibitorii ECA determină o frecvență mai mare de apariție a edemului angioneurotic. Similar altor inhibitori ai ECA, perindoprilul poate fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la pacienții care aparțin rasei negre, comparativ cu celelalte rase, posibil datorită unei prevalențe crescute a valorilor mici de renină la populația hipertensivă de culoare.

Tuse

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

Intervenție chirurgicală/anestezie

La pacienții care urmează a fi supuși intervențiilor chirurgicale majore sau în timpul anesteziei cu medicamente care determină hipotensiune arterială, perindoprilul poate bloca formarea de angiotensină II, secundar eliberării compensatorii de renină. Tratamentul trebuie întrerupt cu o zi înainte de intervenția chirurgicală. Dacă apare hipotensiunea arterială și se consideră că este datorată acestui mecanism, poate fi corectată prin expansiune volemică.

Potasiu seric

Inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală și/sau la pacienții tratați cu suplimente de potasiu (inclusiv înlocuitori de sare), diuretice care economisesc potasiul, trimetoprim sau cotrimoxazol cunoscute și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocanților receptorilor de angiotensină, poate apărea hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiul și blocantele receptorilor pentru angiotensină-ar trebui utilizate cu prudență la pacienții cărora li se administrează inhibitori ECA, iar monitorizarea nivelului de potasiu și funcția renală serică (vezi pct. 4.5).

Pacienți cu diabet zaharat

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

Litiu

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

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

În general, nu este recomandată administrarea concomitentă a perindoprilului cu diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu (vezi pct. 4.5).

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

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

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

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

Hiperaldosteronism primar

Pacienții cu hiperaldosteronism primar, în general, nu vor răspunde la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Prin urmare, utilizarea acestui medicament nu este recomandată.

Sarcină

Tratamentul cu inhibitori ai ECA nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazurilor în care terapia cu inhibitori ai ECA este considerată absolut necesară, la paciențele 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 ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este necesar, trebuie inițiată terapie alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Lactoză

Acest medicament conține lactoză monohidrat. 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.

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, a blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenilui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Medicamente care cresc riscul de angioedem

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată deoarece crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4). Perindoprilul nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi și pct. 4.4 și 4.5).

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

Medicamente care determină hiperkaliemie

Unele medicamente sau clase terapeutice pot crește apariția hiperkaliemiei: aliskiren, săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiu, inhibitori ai ECA, antagoniștii receptorilor angiotensinei II, AINS, heparine, medicamente imunosupresoare cum sunt ciclosporină sau tacrolimus, trimetoprim. Combinarea acestor medicamente crește riscul de hiperkaliemie.

Utilizarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3)

Aliskiren:

La pacienții cu insuficiență renală sau cu diabet zaharat crește riscul de hiperkaliemie, afectare a funcției renale și a morbidității și mortalității cardiovasculare.

Tratamente extracorporeale

Tratamentele extracorporeale care duc la contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ, cum ar fi dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane de flux înalt (de exemplu membranele de poliacrilonitril) și afereza cu lipoproteine cu densitate scăzută cu sulfat de dextran, determină risc crescut de reacții anafilactoide severe (vezi pct. 4.3). Dacă 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.

Utilizarea concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4)

Aliskiren:

La pacienții cu insuficiență renală sau cu diabet zaharat crește riscul de hiperkaliemie, afectare a funcției renale și a morbidității și mortalității cardiovasculare.

Diuretice care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu, trimetoprim și cotrimoxazol

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

Hiperkaliemia (potențial letală), mai ales în combinație cu insuficiența renală (efect aditiv hiperkaliemic).

Pentru utilizarea de spironolactonă în insuficiență cardiacă, vezi mai jos.

Estramustină

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

Ciclosporină

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

Heparina

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

Litiu

În timpul administrării concomitente a litiului cu inhibitori ai ECA au fost raportate creșteri reversibile ale concentrației plasmatică și toxicității litiului. Nu este recomandată administrarea perindoprilului cu litiu, dar dacă această asociere se dovedește a fi necesară, trebuie efectuată o monitorizare atentă a litemiei (vezi pct. 4.4).

Utilizare concomitentă care necesită precauție specială

Medicamente antidiabetice (insulină, medicamente antidiabetice orale)

Studiile epidemiologice au sugerat faptul că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a medicamentelor antidiabetice (insulină, medicamente 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 timpul primelor săptămâni de tratament asociat și la pacienții cu afectare a funcției renale.

Baclofen

Efect antihipertensiv crescut. Monitorizarea tensiunii arteriale și adaptarea dozei antihipertensive dacă este necesar.

Diuretice care nu economisesc potasiu

La pacienții tratați cu diuretice, în special la cei cu depleție de volum și/sau sare, după inițierea tratamentului cu un inhibitor al ECA poate să apară o scădere marcată a tensiunii arteriale. Posibilitatea apariției efectelor hipotensive poate fi redusă prin întreruperea administrării diureticului, prin creșterea aportului de lichide sau sare, înainte de inițierea tratamentului cu doze mici și crescute progresiv de perindopril.

În *hipertensiunea arterială*, atunci când tratamentul anterior cu diuretice poate determina depleția de sare/volum, diureticul trebuie întrerupt înainte de inițierea inhibitorului ECA, caz în care diureticul care nu economisește potasiu poate fi apoi reintrodus sau inhibitorul ECA trebuie inițiat cu o doză mică și crescut progresiv.

În *insuficiența cardiacă congestivă tratată cu diuretic*, inhibitorul ECA trebuie inițiat cu o doză foarte scăzută, eventual după reducerea dozei de diuretic asociat care nu economisește potasiu.

În toate cazurile, funcția renală (nivelul de creatinină) trebuie monitorizată în timpul primelor câteva săptămâni de terapie cu inhibitor ECA.

Diuretice care economisesc potasiu (eplerenonă, spironolactonă)

Cu eplerenonă sau spironolactonă în doze de 12,5 mg până la 50 mg pe zi și cu doze mici de inhibitori ECA:

În tratamentul insuficienței cardiace de clasa II-IV (NYHA) cu o fracție de ejeție <40%, și tratament anterior cu inhibitori ai ECA și diuretice de ansă, există riscul de hiperkaliemie, potențial letală, în special în caz de nerespectare a recomandărilor de prescripție medicală cu privire la această combinație.

Înainte de a iniția o combinație, trebuie verificată absența hiperkaliemiei și a insuficienței renale.

Monitorizarea atentă a potasemiei și creatinemiei este recomandată în prima lună de tratament o dată pe săptămână la început și, apoi lunar.

Medicamente antiinflamatorii nesteroidiene (AINS), incluzând acidul acetilsalicilic ≥ 3 g pe zi

La administrarea unui inhibitor al ECA concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu acid acetilsalicilic în doze antiinflamatoare, inhibitori de COX2 și AINS neselective), poate să apară scăderea efectului antihipertensiv. Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a AINS poate determina un risc crescut de deteriorare a funcției renale, incluzând posibilitatea apariției insuficienței renale acute și creșterea kaliemiei, în special la pacienții cu funcția renală afectată. Asocierea trebuie administrată cu precauție, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați în mod corespunzător, iar funcția renală trebuie monitorizată după inițierea terapiei asociate și ulterior, în mod periodic.

Utilizare concomitentă care necesită oarecare prudență

Medicamente antihipertensive și vasodilatatoare

Administrarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectul de scădere al tensiunii arteriale al perindoprilului. Administrarea concomitentă cu nitroglicerina și alți nitrați, sau alte vasodilatatoare, poate reduce suplimentar tensiunea arterială.

Gliptine (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin)

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

Antidepresive triciclice/antipsihotice/anestezice

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

Simpatomimetice

Simpatomimeticele pot reduce efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA.

Aur

Reacțiile nitritoide (cu simptome care includ eritem tranzitoriu la nivelul feței, greață, vărsături și hipotensiune arterială) au fost raportate rar la pacienții cărora li s-au administrat tratament injectabil cu aur (aurotiomalat de sodiu) concomitent cu inhibitori ai ECA, incluzând perindopril.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Nu este recomandată utilizarea inhibitorilor ECA în cursul primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea inhibitorilor ECA în cursul trimestrelor doi și trei de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenitate după expunerea la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, nu poate fi exclusă o ușoară creștere a riscului de teratogenitate. Cu excepția cazurilor în care terapia cu inhibitori ai 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 ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este necesar, trebuie inițiată terapie alternativă.

Se cunoaște faptul că, la om, expunerea la tratamentul cu inhibitori ai ECA în cursul trimestrelor doi și trei de sarcină, induce efecte fetotoxice (reducerea funcției renale, oligohidramnios, întârzierea osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la inhibitori ai ECA a avut loc din trimestrul doi de sarcină, se recomandă controlul ecografic al funcției renale fetale și al craniului.

Sugarii ale căror mame au utilizat inhibitori ai ECA trebuie monitorizați strict pentru depistarea hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Alăptare

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea Trezen în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea Trezen și sunt de preferat tratamente alternative cu profile de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, în special în timpul alăptării unui copil nou-născut sau născut prematur.

Fertilitate

Nu a existat nici un efect asupra capacității de reproducere sau a fertilității.

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

Trezen nu are nici o influență directă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, dar pot să apară la unii pacienți reacții individuale legate de tensiunea arterială mică, în special la începutul tratamentului sau în combinație cu un alt medicament antihipertensiv.

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

4.8 Reacții adverse

a. 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, dureri de cap, paretezii, vertij, tulburări de vedere, tinitus, hipotensiune arterială, tuse, dispnee, dureri abdominale, constipație, diaree, disgeuzie, dispepsie, greață, vărsături, prurit, erupții cutanate, crampe musculare și astenie.

b. Lista tabelară a reacțiilor adverse

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

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

Clasificarea MedDRA pe clase de sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvența
Tulburări hematologice și limfatic	Eozinofilie	Mai puțin frecvente *
	Agranulocitoză sau pancitopenie	Foarte rare
	Reducerea hemoglobinei și a hematocritului	Foarte rare
	Leucopenie/neutropenie	Foarte rare
	Anemie hemolitică la pacienți cu deficit congenital de G-6-PDH (vezi pct. 4.4)	Foarte rare

	Trombocitopenie	Foarte rare
Tulburări endocrine	Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)	Rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie (vezi pct. 4.4 și 4.5)	Mai puțin frecvente *
	Hiperkalemie, reversibilă la oprirea medicamentului (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente *
	Hiponatremie	Mai puțin frecvente *
Tulburări psihice	Tulburări ale dispoziției	Mai puțin frecvente
	Tulburări ale somnului	Mai puțin frecvente
	Depresie	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli	Mai puțin frecvente
	Cefalee	Mai puțin frecvente
	Parestezii	Mai puțin frecvente
	Vertij	Mai puțin frecvente
	Somnolență	Mai puțin frecvente *
	Sincopă	Mai puțin frecvente *
	Confuzie	Foarte rare
Tulburări oculare	Tulburări vizuale	Frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Tinitus	Frecvente
Tulburări cardiace	Palpitații	Mai puțin frecvente *
	Tahicardie	Mai puțin frecvente *
	Angină pectorală (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
	Aritmie	Foarte rare
	Infarct miocardic posibil secundar hipotensiunii arteriale marcate, la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială (și simptome asociate hipotensiunii arteriale)	Frecvente
	Vasculită	Mai puțin frecvente *
	Hiperemie tranzitorie a feței și gâtului	Rare
	Accident vascular cerebral posibil secundar hipotensiunii arteriale marcate, la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
	Fenomen Raynaud	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Frecvente
	Dispnee	Frecvente
	Bronhospasm	Mai puțin frecvente
	Pneumonie eozinofilică	Foarte rare
	Rinită	Foarte rare
Tulburări gastrointestinale	Dureri abdominale	Frecvente
	Constipație	Frecvente
	Diaree	Frecvente
	Disgeuzie	Frecvente

	Dispepsie	Frecvente
	Greață	Frecvente
	Vărsături	Frecvente
	Xerostomie	Mai puțin frecvente
	Pancreatită	Foarte rare
Tulburări hepatobiliare	Hepatită atât citolitică cât și colestatică (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Frecvente
	Erupții cutanate tranzitorii	Frecvente
	Urticarie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente
	Edem angioneurotic al feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente
	Reacții de fotosensibilitate	Mai puțin frecvente *
	Reacții pemfigoide	Mai puțin frecvente *
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente
	Agravare a psoriazisului	Rare*
	Eritem polimorf	Foarte rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Crampe musculare	Frecvente
	Artralgie	Mai puțin frecvente *
	Mialgie	Mai puțin frecvente *
Tulburări renale și ale căilor urinare	Insuficiență renală	Mai puțin frecvente
	Insuficiență renală acută	Rare
	Anurie/oligurie	Rare
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului	Disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Frecvente
	Dureri toracice	Mai puțin frecvente *
	Indispoziție	Mai puțin frecvente *
	Edem periferic	Mai puțin frecvente *
	Pirexie	Mai puțin frecvente *
Investigații diagnostice	Creșterea ureei sangvine	Mai puțin frecvente *
	Creșterea creatininei sangvine	Mai puțin frecvente *
	Creșterea bilirubinei sangvine	Rare
	Creșterea enzimelor hepatice	Rare
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile	Leșin	Mai puțin frecvente *

* Frecvență calculată din studiile clinice pentru evenimentele adverse detectate prin raportare spontană.

Studii clinice

În timpul perioadei de randomizare a studiului EUROPA au fost înregistrate numai evenimentele adverse grave. Câțiva pacienți au prezentat evenimente adverse grave: 16 (0,3%) din 6122 pacienți tratați cu perindopril și 12 (0,2%) din 6107 pacienți la care s-a administrat placebo. La 6 pacienți tratați cu perindopril a fost observată hipotensiune arterială, la 3 pacienți a fost observat edem angioneurotic și la 1 pacient a fost observat stop cardiac. Mai mulți pacienți din grupul de tratament cu perindopril s-au retras din studiu din cauza apariției tusei, hipotensiunii arteriale sau intoleranței, comparativ cu placebo, 6,0% (n=366), respectiv 2,1% (n=129).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; codul ATC: C09AA04.

Mecanism de acțiune

Perindoprilul este un inhibitor al enzimei de conversie care transformă angiotensina I în angiotensină II (enzima de conversie a angiotensinei, ECA). Enzima de conversie sau kinaza este o exopeptidază care determină conversia angiotensinei I în angiotensină II, cu proprietăți vasoconstrictoare, precum și degradarea bradikininei, cu proprietăți vasodilatatoare, la o heptapeptidă inactivă.

Inhibarea ECA determină o reducere a concentrațiilor plasmatice ale angiotensinei II, ceea ce va determina creșterea activității reninei plasmatice (prin inhibarea feed-back-ului negativ al eliberării de renină) și scăderea secreției de aldosteron. Deoarece ECA inactivează bradikina, inhibarea ECA va determina, de asemenea, o creștere a activității sistemelor kalikreină-kinină tisulare și plasmatice (astfel fiind activat și sistemul prostaglandinic). Este posibil ca acest mecanism să contribuie la efectul de scădere a tensiunii arteriale al inhibitorilor ECA și să fie parțial responsabil pentru apariția anumitor reacții adverse (de exemplu tusea).

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

Eficiență clinică și siguranță

Hipertensiune arterială

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

Perindoprilul reduce rezistența vasculară periferică, determinând astfel scăderea tensiunii arteriale. Ca urmare, crește fluxul sanguin periferic, fără niciun efect asupra frecvenței cardiace.

De regulă, fluxul sanguin renal crește, în timp ce rata filtrării glomerulare (RFG) rămâne, de obicei, neschimbată.

Activitatea antihipertensivă este maximă între 4 și 6 ore după administrarea unei doze unice și este menținută pentru cel puțin 24 de ore; efectele terapeutice remanente reprezintă aproximativ 87-100% din efectul maxim.

Scăderea tensiunii arteriale apare rapid. La pacienții care răspund la tratamentul cu perindopril, normalizarea tensiunii arteriale este obținută în decurs de o lună și se menține fără apariția tahifilaxiei. Întreruperea tratamentului nu determină efect de rebound.

Perindoprilul reduce hipertrofia ventriculului stâng.

La om, s-a demonstrat existența proprietăților vasodilatatoare ale perindoprilului. Acesta îmbunătățește elasticitatea arterelor mari și scade raportul medie/lumen la nivelul arterelor mici.

Terapia asociată perindopril cu diuretice tiazidice determină un efect sinergic de tip aditiv. Asocierea inhibitorilor ECA și a diureticelor tiazidice scade, de asemenea, riscul de hipokaliemie indus de tratamentul diuretic.

Insuficiență cardiacă

Perindoprilul reduce efortul inimii prin reducerea presarcinii și postsarcinii.

Studiile la pacienți cu insuficiență cardiacă au demonstrat:

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

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

Pacienții cu boală coronariană stabilă

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

Au fost incluși douăsprezece mii două sute optzeci (12218) pacienți, cu vârsta peste 18 ani, la care s-a administrat randomizat perindopril 8 mg (n=6110) sau placebo (n=6108).

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

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost compus din mortalitatea cardiovasculară, infarctul miocardic non-lethal și/sau stopul cardiac cu resuscitare reușită. Tratamentul cu perindopril 8 mg, o dată pe zi, a determinat o reducere absolută semnificativă a criteriului principal de evaluare, cu 1,9%, echivalentă cu o 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 coronariană, s-a observat o reducere absolută de 2,2% a criteriului principal de evaluare, corespunzătoare unei reduceri a riscului relativ (RRR) cu 22,4% [ÎI 95% (12,0; 31,6) – p<0,001], 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 deschis, necomparativ, la 62 de copii hipertensivi cu vârsta cuprinsă între 2 și 15 ani cu o rată de filtrare glomerulară > 30 ml/min/1,73 m², pacienții au primit perindopril cu o 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 și zi.

59 de pacienți au primit tratament pe o perioadă de trei luni, iar 36 de pacienți au primit tratament pe o perioadă de prelungire a studiului, adică cel puțin 24 de luni (durata medie a studiului: 44 de luni).

Tensiunea arterială sistolică și diastolică a rămas stabilă la includerea la ultima evaluare la pacienții tratați anterior cu alte tratamente antihipertensive și a scăzut la pacienții care nu au fost tratați anterior cu alte tratamente antihipertensive.

Mai mult de 75% dintre copii au avut tensiunii arteriale sistolice și diastolice sub percentila 95 la ultima lor evaluare.

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

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

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

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

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

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

(hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

Perindoprilul este un promedicament. Douăzeci și șapte de procente din cantitatea totală de perindopril administrată ajung în fluxul sanguin sub formă de metabolit activ, perindoprilat. În afară de perindoprilatul activ, perindoprilul mai are cinci metaboliți, toți inactivi. Concentrația plasmatică maximă a perindoprilatului este atinsă în decurs de 3 până la 4 ore.

Deoarece ingestia de alimente scade conversia perindoprilului la perindoprilat, și, prin urmare, biodisponibilitatea, perindoprilul trebuie administrat oral, în doză unică zilnică, dimineața, înainte de micul dejun.

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

Distribuție

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

Eliminare

Perindoprilatul este eliminat pe cale urinară și timpul de înjumătățire plasmatică al fracțiunii libere este de aproximativ 17 ore, atingând starea de echilibru în decurs de 4 zile.

Grupe speciale de populație

Eliminarea perindoprilatului este scăzută la vârstnici și, de asemenea, la pacienții cu insuficiență cardiacă sau renală. La pacienții cu insuficiență renală, se recomandă ajustarea dozelor, în funcție de severitatea afectării renale (reflectată de clearance-ul creatininei).

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

Farmacocinetica perindoprilului este modificată la pacienții cu ciroză hepatică: clearance-ul hepatic al substanței inițiale este redus la jumătate. Cu toate acestea, cantitatea de perindoprilat rezultat din metabolizare nu este redusă și, în consecință, nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate după administrarea orală de lungă durată (efectuate la șobolani și maimuțe) au evidențiat că organul țintă este rinichiul, iar afectarea este reversibilă.

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

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere (efectuate la șobolani, șoareci, iepuri și maimuțe) nu au evidențiat niciun efect embriotoxic sau teratogen. Cu toate acestea, este cunoscut faptul că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei induc reacții adverse în timpul ultimului stadiu de dezvoltare fetală, producând deces fetal și anomalii congenitale la rozătoare și iepuri. Au fost observate leziuni renale și creșterea mortalității perinatale și postnatale. Fertilitatea nu a fost afectată nici la masculii nici la femelele de șobolan.

Studiile pe termen lung efectuate la șobolani și șoareci nu au evidențiat potențial carcinogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Intragranular:

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină (PH 112)

Stearat de magneziu

Extragranular:

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din OPA-Al-PVC/Al a câte 10 comprimate.

Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia S.A.

Str. Fabricii, nr. 124, Cluj-Napoca

România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8758/2016/01-02

8759/2016/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2016.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.