REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Prenessaneo 5 mg comprimate
Prenessaneo 10 mg comprimate

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

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

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

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

Prenessaneo 10 mg
Comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă sau aproape albă, marcate cu „V2” pe o față a comprimatului. Diametrul: aproximativ 8 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Prenessaneo 5 mg

Hipertensiune arterială
Tratamentul hipertensiunii arteriale la adulți.

Insuficiență cardiacă
Tratamentul insuficienței cardiace simptomatice la adulți.

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

Prenessaneo 10 mg

Hipertensiune arterială
Tratamentul hipertensiunii arteriale la adulți.

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

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze
Doza trebuie individualizată în funcţie de profilul pacientului (vezi pct. 4.4) şi de răspunsul la tratament al tensiunii arteriale.

Hipertensiune arterială
Perindopril poate fi utilizat în monoterapie sau în asociere cu alte clase terapeutice de medicamente antihipertensive (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 şi 5.1).
Doza iniţială recomandată este de 5 mg, administrată o dată pe zi, dimineaţa.

Pacienţii cu sistem renină-angiotensină-aldosteron puternic activat (în special cei cu hipertensiune renovasculară, depleţie de sare şi/sau apă, decompensare cardiacă sau hipertensiune arterială severă) pot prezenta o scădere excesivă a tensiunii arteriale după administrarea primei doze. La aceşti pacienţi doza iniţială recomandată este de 2,5 mg, iar iniţierea tratamentului se face sub supraveghere medicală.
Doza zilnică poate fi crescută la 10 mg, o dată pe zi, după o lună de tratament.

După iniţierea tratamentului cu perindopril poate apare hipotensiune arterială simptomatică, în special la pacienţii care sunt trataţi concomitent cu diuretice. De aceea se recomandă precauţie, deoarece aceşti pacienţi pot avea depleţie hidrică şi/sau de sare.
Dacă este posibil, tratamentul cu diuretice trebuie întrerupt cu 2-3 zile înainte de începerea tratamentului cu perindopril (vezi pct. 4.4).

La pacienţii hipertensivi la care administrarea diureticului nu poate fi întreruptă, tratamentul cu perindopril trebuie iniţiat cu o doză de 2,5 mg. Trebuie monitorizate funcţia renală şi concentraţiile potasiului seric. Următoarea doză de perindopril trebuie ajustată în funcţie de răspunsul tensiunii arteriale. Dacă este necesar, terapia cu diuretic poate fi reluată.

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

Insuficiență cardiacă simptomatică
Se recomandă ca perindoprilul, în general asociat cu un diuretic care nu economisește potasiu și / sau digoxină și / sau un beta-blocant, să fie introdus sub supraveghere medicală atentă, cu o doză inițială recomandată de 2,5 mg administrată dimineața. Această doză poate fi crescută după 2 săptămâni până la 5 mg o dată pe zi, dacă este tolerată.
Ajustarea dozei trebuie să se bazeze pe răspunsul clinic al fiecărui pacient.
În cazul insuficienței cardiace severe și la alți pacienți considerați a fi cu risc crescut (pacienți cu insuficiență a funcției renale și tendință de tulburări electrolitice, pacienții tratați simultan cu diuretice și / sau tratament cu agenți vasodilatatori), tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere atentă (vezi pct. 4.4).
Înainte de terapia cu perindopril, la pacienții cu risc crescut de hipotensiune arterială simptomatică, de exemplu pacienții cu depleție de sare cu sau fără hiponatremie, pacienții cu hipovolemie sau pacienții cărora li s-a administrat o terapie diuretică viguroasă, trebuie corectate aceste condiții clinice, dacă

este posibil. Tensiunea arterială, funcția renală și potasiul seric trebuie monitorizate îndeaproape, atât înainte, cât și în timpul tratamentului cu perindopril (vezi pct. 4.4).

Boală coronariană stabilă
Tratamentul cu perindopril trebuie iniţiat cu o doză de 5 mg o dată pe zi, timp de două săptămâni, apoi doza este crescută la 10 mg o dată pe zi, depinzând de funcţia renală şi de tolerabilitatea bună la doza de 4 mg.
Pacienţii vârstnici trebuie trataţi cu doza de 2,5 mg o dată pe zi, timp de o săptămână, apoi doza se creşte la 5 mg o dată pe zi în următoarea săptămână, înainte de a creşte doza până la 10 mg, o dată pe zi, depinzând de funcţia renală (vezi Tabelul 1 "Ajustarea dozei în insuficienţa renală"). Doza poate fi crescută numai dacă doza anterioară (mai scăzută) a fost bine tolerată de către pacient.

Grupe speciale de populație:

Pacienți cu insuficienţă renală
Schema terapeutică la pacienţii cu insuficienţă renală trebuie stabilită în funcţie de clearance-ul creatininei (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1. Ajustarea dozei în insuficienţa renală.

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

*Clearance-ul prin dializă al perindoprilatului este de 70 ml/min. Pentru pacienţii hemodializaţi, doza de perindopril trebuie administrată după dializă.

Pacienți cu insuficienţă hepatică
La pacienţii cu insuficienţă hepatică nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

Copii şi adolescenţi (cu vârsta sub 18 ani)
Siguranța și eficacitatea perindoprilului la copii și adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se pot face recomandări în privința dozelor.
Prin urmare, nu se recomandă administrarea perindoprilului la copii şi adolescenţi.

Mod de administrare

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

4.3 Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la perindopril, la alţi inhibitori ai ECA sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1 ;
- Antecedente de angioedem asociat unui tratament anterior cu inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.4);
- Angioedem ereditar sau idiopatic;
- Al doilea şi al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 şi 4.6).
- Administrarea concomitentă a Prenessaneo cu medicamente care conţin aliskiren este contraindicată la pacienţii cu diabet zaharat sau insuficienţă renală (RFG < 60 ml/minut şi 1,73 m^2) (vezi pct. 4.5 şi 5.1).
- Utilizarea concomitentă cu terapia cu sacubitril/valsartan. Tratamentul cu Prenessaneo nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.4 și 4.5)
- Tratamente extracorporale care duc la contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi

pct. 4.5)
- Stenoză bilaterală semnificativă a arterelor renale sau stenoză a arterei renale la un rinichi unic funcțional (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

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

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

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

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

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

Stenoză aortică sau mitrală, cardiomiopatie hipertrofică
Similar altor inhibitori ai ECA, perindoprilul trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu stenoză mitrală și obstrucţia căii de ejecţie a ventriculului stâng (determinată de stenoză aortică sau cardiomiopatie hipertrofică).

Insuficienţă renală
În cazul insuficienţei renale (clearance-ul creatininei < 60 ml/minut), doza iniţială de perindopril trebuie ajustată în funcţie de clearance-ul creatininei (vezi pct.4.2) şi apoi de răspunsul pacientului la tratament. La aceşti pacienţi este necesară monitorizarea de rutină a valorilor potasiului seric şi a creatininei (vezi pct. 4.8).

La pacienţii cu insuficienţă cardiacă simptomatică, hipotensiunea arterială apărută după iniţierea terapiei cu inhibitori ai ECA poate determina agravarea insuficienţei renale. În acest caz, a fost raportată apariţia insuficienţei renale acute, de obicei reversibilă.

La unii pacienţi cu stenoză bilaterală de arteră renală sau cu stenoză de arteră renală pe rinichi unic, care au fost trataţi cu inhibitori ai ECA, s-a observat o creştere a ureei şi creatininei plasmatice, de obicei reversibile după întreruperea tratamentului. Acest efect apare în special la pacienţii cu insuficienţă renală. În cazul coexistenţei hipertensiunii renovasculare, există un risc crescut de apariţie a hipotensiunii arteriale severe şi a insuficienţei renale. La aceşti pacienţi, tratamentul trebuie iniţiat cu

doze scăzute şi atent ajustate, sub supraveghere medicală atentă. In primele săptămâni de tratament cu perindopril, deoarece tratamentul diuretic reprezintă un factor favorizant, acesta trebuie întrerupt şi funcţia renală trebuie monitorizată.

La unii pacienţi hipertensivi, aparent fără afecţiuni renale vasculare preexistente, s-a observat o creştere de obicei uşoară şi tranzitorie a ureei şi creatininei plasmatice, în special când perindoprilul se administrează concomitent cu un diuretic. Acest lucru este mai probabil să apară la pacienţii cu insuficienţă renală preexistentă. Poate fi necesară reducerea dozei şi/sau întreruperea tratamentului diuretic şi/sau a tratamentului cu perindopril.

Pacienţi hemodializaţi
La pacienţii dializaţi prin membrane cu flux mare şi trataţi concomitent cu un inhibitor al ECA, s-au raportat reacţii anafilactoide. La aceşti pacienţi trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau administrarea unei alte clase de medicamente antihipertensive.

Transplant renal
Nu există experienţă privind administrarea de perindopril la pacienţii cu transplant renal recent.

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

Hipersensibilitate/angioedem
Rar la pacienţii trataţi cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril (vezi pct. 4.8), a fost raportată apariţia angioedemului la nivelul feţei, extremităţilor, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei şi/sau laringelui. Acesta poate apare oricând în timpul tratamentului. În aceste cazuri tratamentul cu perindopril trebuie întrerupt imediat şi pacientul trebuie monitorizat atent până la dispariţia completă a simptomelor. În cazurile în care edemul este limitat la nivelul feţei şi buzelor, în general nu sunt necesare măsuri terapeutice, deşi antihistaminele s-au dovedit utile în ameliorarea simptomelor.

Angioedemul asociat cu edem laringian poate fi letal. Când sunt implicate limba, glota sau laringele, care pot induce obstrucţia căilor respiratorii, trebuie instituit imediat tratamentul de urgenţă. Acesta poate include administrarea de adrenalină şi/sau menţinerea permeabilităţii căilor respiratorii. Pacientul trebuie ţinut sub supraveghere medicală atentă până la remiterea completă şi susţinută a simptomelor.

La pacienţii cu antecedente de angioedem fără legătură cu tratamentul cu inhibitor al ECA, poate creşte riscul de apariţie al angioedemului în cazul terapiei cu inhibitor al ECA (vezi pct.4.3).

La pacienţii trataţi cu inhibitori ai ECA, angioedemul intestinal a fost rar raportat. Aceşti pacienţi au prezentat dureri abdominale (cu sau fără greaţă sau vărsături); în unele cazuri, acesta nu a fost precedat de angioedem facial, iar nivelul esterazei C-1 a fost normal. Angioedemul a fost diagnosticat prin tomografie computerizată sau ecografie, sau prin intervenţie chirurgicală, iar simptomatologia s-a remis prin întreruperea administrării inhibitorilor ECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferenţial al pacienţilor trataţi cu inhibitori ai ECA şi care prezintă dureri abdominale.

Asocierea de perindopril cu sacubitril / valsartan este contraindicată din cauza riscului crescut de angioedem (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu sacubitril / valsartan nu trebuie inițiat decât la 36 de ore după administrarea ultimei doze de tratament cu perindopril. Dacă tratamentul cu sacubitril / valsartan este oprit, terapia cu perindopril nu trebuie inițiată până la 36 de ore după ultima doză de sacubitril / valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5). Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori NEP (de exemplu racecadotril), inhibitori mTOR (de exemplu sirolimus, everolimus, temsirolimus) și gliptine (de exemplu linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) poate duce la un risc crescut de

angioedem (de exemplu, tumefiere la nivelul căilor respiratorii sau limbii, cu sau fără insuficiență respiratorie) (vezi pct. 4.5). Se recomandă precauție la inițierea terapiei cu racecadotril, inhibitori mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și gliptine (de exemplu, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) la un pacient deja tratat cu un inhibitor ECA.

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

Reacţii anafilactoide în cursul desensibilizării
Pacienţii în tratament cu inhibitori ai ECA în cursul terapiei de desensibilizare (de exemplu la venin de *Hymenoptere)* au manifestat reacţii anafilactoide. La aceşti pacienţi, reacţiile au fost evitate prin întreruperea temporară a inhibitorilor ECA, dar acestea au reapărut la reluarea neadecvată a tratamentului.

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

Neutropenie/agranulocitoză/trombocitopenie/anemie
La pacienţii în tratament cu inhibitori ai ECA au fost raportate neutropenie, agranulocitoză, trombocitopenie şi anemie. La pacienţii cu funcţie renală normală sau în lipsa factorilor favorizanţi, neutropenia apare rar. Perindoprilul trebuie administrat cu extremă precauţie la pacienţii cu boli de colagen, cei aflaţi în tratament imunosupresor, în tratament cu alopurinol sau procainamidă sau în cazul asocierii acestor factori, în special dacă există o afectare preexistentă a funcţiei renale. Unii dintre aceşti pacienţi au dezvoltat infecţii grave, care în câteva cazuri nu au răspuns la tratament antibiotic intensiv. Dacă perindopril este administrat la aceşti pacienţi, este necesară monitorizarea periodică a numărului de leucocite şi pacienţii trebuie atenţionaţi să raporteze orice simptom de infecţie (de exemplu, dureri faringiene, febră).

Rasă
Inhibitorii ECA determină o frecvenţă mare de apariţie a angioedemului la pacienţii aparținând rasei negre, comparativ cu pacienţii de altă rasă. Similar altor inhibitori ai ECA, la pacienţii aparținând rasei negre faţă de cei de altă rasă, perindoprilul poate fi mai puţin eficace în scăderea tensiunii arteriale, posibil din cauza unei prevalenţe crescute a valorilor mici de renină la populaţia hipertensivă aparținând rasei negre.

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

Intervenţie chirurgicală/anestezie generală
La pacienţii care necesită intervenţii chirurgicale majore sau în timpul anesteziei cu medicamente care determină hipotensiune arterială, perindoprilul poate bloca formarea de angiotensină II, secundar eliberării compensatorii de renină. Tratamentul trebuie întrerupt cu o zi înaintea intervenţiei chirurgicale. Dacă apare hipotensiune arterială şi se consideră că este determinată de acest mecanism, poate fi corectată prin expansiune volemică.

Hiperkaliemie
La unii pacienţi aflaţi în tratament cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril, au fost observate creșteri ale potasiului plasmatic; inhibitorii ECA pot determina hiperkaliemie, deoarece inhibă eliberarea de

aldosteron. Efectul nu este, de obicei, semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Factorii de risc pentru hiperkaliemie includ: insuficiența renală, agravarea funcției renale, vârsta (> 70 de ani), diabetul zaharat, afecțiunile intercurente, în special deshidratarea, decompensarea cardiacă acută, acidoza metabolică și utilizarea concomitentă de diuretice care economisesc potasiul (de exemplu, spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid), suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conţin potasiu; sau acei pacienți care iau alte medicamente asociate cu creșteri ale potasiului plasmatic (de exemplu, heparină, co-trimoxazol cunoscut și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol) și în special antagoniști de aldosteron sau blocante ale receptorilor de angiotensină.
Utilizarea suplimentelor de potasiu, a diureticelor care economisesc potasiul sau a substituenților de sare care conțin potasiu, în special la pacienții cu insuficiență renală, poate duce la o creștere semnificativă a potasiului plasmatic. Hiperkaliemia poate determina aritmii grave, uneori letale.
Diureticele care economisesc potasiul și blocantele receptorilor de angiotensină trebuie utilizate cu prudență la pacienții cărora li se administrează inhibitori ai ECA, iar potasiul plasmatic și funcția renală trebuie monitorizate. Dacă utilizarea concomitentă a medicamentelor menționate mai sus este considerată necesară, acestea trebuie utilizate cu precauție și cu monitorizarea frecventă a potasiului plasmatic (vezi pct. 4.5).

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

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

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

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)
Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocantelor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului creşte riscul de apariţie a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei şi de diminuare a funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocantelor receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 şi 5.1).
Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist şi cu monitorizarea atentă şi frecventă a funcţiei renale, valorilor electroliţilor şi tensiunii arteriale.
Inhibitorii ECA şi blocantele receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizaţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.

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

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

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

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

Medicamente care cresc riscul de angioedem

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril / valsartan este contraindicată, deoarece acest lucru crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4). Tratamentul cu sacubitril / valsartan nu trebuie inițiat până la 36 de ore după administrarea ultimei doze de tratament cu perindopril. Tratamentul cu perindopril nu trebuie inițiat decât la 36 de ore după ultima doză de sacubitril / valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.4).
Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu racecadotril, inhibitori mTOR (de exemplu sirolimus, everolimus, temsirolimus) și gliptine (de exemplu linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) poate duce la un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

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

Asocieri contraindicate (vezi pct. 4.3)

Aliskiren
La pacienţii cu diabet zaharat sau insuficienţă renală, din cauza riscului de hiperkaliemie, deteriorare a funcţiei renale şi creştere a morbidităţii şi mortalităţii cardiovasculare.

Tratamente extracorporale
Tratamente 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 lipoproteinelor cu densitate scăzută cu sulfat de dextran, din cauza riscului crescut de reacții anafilactoide severe (vezi pct. 4.3). Dacă un astfel de tratament este necesar, trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau a unei clase diferite de medicamente antihipertensive.

Asocieri nerecomandate (vezi pct. 4.4)

Aliskiren
La alţi pacienţi decât cei cu diabet zaharat sau insuficienţă renală, din cauza riscului de hiperkaliemie, deteriorare a funcţiei renale şi creştere a morbidităţii şi mortalităţii cardiovasculare.

Tratament concomitent cu inhibitor al ECA și blocant al receptorilor de angiotensină
În literatură s-a raportat că, în cazul pacienţilor cu boală aterosclerotică dovedită, insuficienţă cardiacă sau diabet zaharat cu afectare de organ în stadiu terminal, tratamentul concomitent cu inhibitor al ECA şi blocant al receptorilor de angiotensină este asociat cu o frecvenţă mai mare a hipotensiunii arteriale,

sincopelor, hiperkaliemiei şi deteriorării funcţiei renale (inclusiv insuficienţă renală acută), comparativ cu utilizarea unui singur medicament care acționează asupra sistemului 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 şi cu monitorizarea atentă a funcţiei renale, kaliemiei şi tensiunii arteriale.

Estramustină
Risc de creştere a incidenței reacţiilor adverse, cum este angioedemul.

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

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

Litiu
Creşteri reversibile ale concentraţiilor plasmatice de litiu şi toxicitate au fost observate în timpul administrării concomitente de litiu și IECA. Administrarea concomitentă a perindopril şi litiu nu este recomandată, dar dacă această utilizare concomitentă se dovedeşte a fi necesară, trebuie efectuată monitorizarea atentă a concentraţiilor plasmatice de litiu (vezi pct. 4.4).

Asocieri care necesită prudenţă deosebită:

Medicamente antidiabetice (insuline, antidiabetice orale)
Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA şi 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 şi în special la pacienţi cu insuficienţă renală.

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

Diuretice care nu economisesc potasiu
Pacienţii aflaţi în tratament cu diuretice şi în special cei cu depleție hidrică și/sau de sare, pot avea o scădere excesivă a tensiunii arteriale după inițierea terapiei cu inhibitor al ECA. Posibilitatea apariţiei efectelor hipotensive poate fi redusă prin întreruperea diureticului, crescând aportul de lichide şi sare înaintea iniţierii tratamentului cu doze mici şi crescute progresiv de perindopril.

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

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

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

Diuretice care economisesc potasiu (eplerenonă, spironolactonă)

Eplerenona sau spironolactona la doze cuprinse între 12,5 mg şi 50 mg pe zi, în asociere cu doze mici de inhibitor al ECA:

În tratamentul insuficienţei cardiace clasa II sau IV NYHA, cu fracţie de ejecţie <40%, tratată anterior cu inhibitori ai ECA şi diuretice de ansă - risc de hiperkaliemie, potenţial letală, mai ales în caz de nerespectare a recomandărilor de prescriere a acestei combinaţii.
Înaintea începerii tratamentului asociat, se verifică absenţa hiperkaliemiei şi a insuficienţei renale.
Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei şi creatininemiei o dată pe săptămână în prima lună de tratament, şi apoi, lunar.

Antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv acid acetilsalicilic ≥ 3 g/zi
Atunci când inhibitorii ECA sunt administraţi concomitent cu anti-inflamatoare nesteroidiene (de exemplu acid acetilsalicilic în doze antiinflamatoare terapeutice, inhibitori COX-2 şi AINS non-selective), poate să apară o reducere a efectului antihipertensiv. Utilizarea concomitentă de inhibitori ai ECA şi AINS poate determina creşterea riscului de deteriorare a funcţiei renale, incluzând o posibilă insuficienţă renală acută, şi o creştere a potasiului seric, în special la pacienţii cu insuficienţă renală preexistentă. Administrarea concomitentă trebuie efectuată cu prudenţă, în special la vârstnici. După iniţierea terapiei concomitente, pacienţii trebuie hidrataţi adecvat şi trebuie luată în considerare monitorizarea periodică a funcţiei renale.

Asocieri care necesită oarecare prudenţă

Medicamente antihipertensive şi vasodilatatoare
Administrarea concomitentă a acestor medicamente poate creşte efectul hipotensiv al perindoprilului. Administrarea concomitentă cu nitroglicerină sau alţi nitraţi sau cu alte vasodilatatoare poate reduce suplimentar tensiunea arterială.

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

Simpatomimetice
Simpatomimeticele pot reduce efectele antihipertensive ale inhibitorilor ECA.

Aur
La pacienţii trataţi concomitent cu derivaţi de aur cu administrare injectabilă (aurotiomalat de sodiu) şi inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril, au fost raportate rareori reacţii de tip nitritoid (cu simptome ce includ eritem facial tranzitor, greaţă, vărsături şi hipotensiune arterială).

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

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

Dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente, prin urmare o uşoară creştere a riscului nu poate fi exclusă. În cazul în care continuarea tratamentului cu IECA nu este considerată esenţială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute la un tratament antihipertensiv alternativ cu profil de siguranţă stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu IECA trebuie oprit imediat şi, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.
Se cunoaşte faptul că tratamentul cu IECA în trimestrul al doilea şi al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scădere a funcţiei renale, oligohidroamnios, întârziere în osificarea craniului) şi induce toxicitate neonatală (insuficienţă renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la IECA a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcţiei renale şi a craniului.
Nou-născuţii şi sugarii ale căror mame au utilizat IECA trebuie atent monitorizaţi în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi de asemenea pct. 4.3 şi 4.4).

Alăptarea
Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea comprimatelor de perindopril în timpul alăptării, nu se recomandă utilizarea perindopril şi este de preferat ca în această perioadă să se utilizeze tratamente alternative cu profile de siguranţă mai bine stabilite, în special în cazul alăptării nou-născutului sau prematurului.

Fertilitatea
Nu au existat efecte asupra performanţei de reproducere sau a fertilităţii.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Prenessaneo nu are efect direct asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje, dar, la unii pacienţi pot apărea reacţii individuale, legate de scăderea tensiunii arteriale, în special la iniţierea tratamentului sau în cazul asocierii cu alt medicament antihipertensiv.
În acest caz, poate fi afectată capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

a. Rezumatul profilului de siguranţă

Profilul de siguranţă al perindoprilului este comparabil cu profilul de siguranţă al IECA.
Cele mai frecvente evenimente adverse observate pentru perindopril şi raportate în studiile clinice sunt: ameţeli, cefalee, parestezii, vertij, tulburări de vedere, tinitus, hipotensiune arterială, tuse, dispnee, dureri abdominale, constipaţie, diaree, disgeuzie, dispepsie, greaţă, vărsături, prurit, erupţie cutanată tranzitorie, crampe musculare şi astenie.

b. Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

În studiile clinice cu perindopril și/sau în perioada după punerea pe piață, au fost observate următoarele reacţii adverse, clasificate în funcţie de frecvenţa de apariţie astfel:

Foarte frecvente (>1/10);
Frecvente (≥1/100 şi <1/10);
Mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi <1/100);
Rare (≥1/10000 şi <1/1000);
Foarte rare(<1/10000),
Cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severităţii.

Clasificare MedRA pe aparate, sisteme şi organe	**Reacţii adverse**	**Frecvenţă**
Tulburări hematologice şi limfatice	Eozinofilie	Mai puțin frecvente*
	Agranulocitoză sau pancitopenie	Foarte rare
	Scădere a valorilor hemoglobinemiei și hematocritului	Foarte rare
	Leucopenie/neutropenie	Foarte rare

	Anemie hemolitică la pacienții cu deficit congenital de G-6PDH (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
	Trombocitopenie	Foarte rare
Tulburări endocrine	Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)	Rare
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Hipoglicemie (vezi pct. 4.4 și 4.5)	Mai puțin frecvente*
	Hiperkaliemie, reversibilă la întreruperea tratamentului (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	Frecvente
	Cefalee	Frecvente
	Parestezie	Frecvente
	Vertij	Frecvente
	Somnolență	Mai puțin frecvente*
	Sincopă	Mai puțin frecvente*
	Confuzie	Foarte rare
Tulburări oculare	Tulburări de vedere	Frecvente
Tulburări acustice şi 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 excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială (și efecte cauzate de hipotensiune arterială)	Frecvente
	Vasculită	Mai puțin frecvente*
	Hiperemie tranzitorie a feței și gâtului	Rare
	Accident vascular cerebral, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
	Sindrom Raynaud	Cu frecvenţă necunoscută

Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Tuse	Frecvente
	Dispnee	Frecvente
	Bronhospasm	Mai puțin frecvente
	Pneumonie cu eozinofile	Foarte rare
	Rinită	Foarte rare
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală	Frecvente
	Constipație	Frecvente
	Diaree	Frecvente
	Disgeuzie	Frecvente
	Dispepsie	Frecvente
	Greață	Frecvente
	Vărsături	Frecvente
	Xerostomie	Mai puțin frecvente
	Pancreatită	Foarte rare
Tulburări hepatobiliare	Hepatită citolitică sau colestatică (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Prurit	Frecvente
	Erupții cutanate	Frecvente
	Urticarie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente
	Angioedem al feței, membrelor, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente
	Reacții de fotosensibilitate	Mai puțin frecvente
	Pemfigoid	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente
	Eritem polimorf	Foarte rare
	Agravare a psoriazisului	Rare
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Crampe musculare	Frecvente
	Artralgie	Mai puțin frecvente*
	Mialgie	Mai puțin frecvente*
Tulburări renale şi ale căilor urinare	Insuficiență renală	Mai puțin frecvente
	Insuficiență renală acută	Rare
	Anurie/oligurie	Rare
Tulburări ale aparatului genital şi sânului	Disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Astenie	Frecvente
	Durere toracică	Mai puțin frecvente*

	Stare generală de rău	Mai puțin frecvente*
	Edem periferic	Mai puțin frecvente*
	Pirexie	Mai puțin frecvente*
Investigaţii diagnostice	Creștere a uremiei	Mai puțin frecvente*
	Creștere a creatininemiei	Mai puțin frecvente*
	Creștere a bilirubinemiei	Rare
	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice	Rare
Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate	Cădere	Mai puțin frecvente*

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

Studii clinice
În timpul perioadei de randomizare a studiului EUROPA au fost înregistrate numai evenimentele adverse grave. Evenimente adverse grave au apărut la numai câţiva pacienţi, la 16 (0,3%) din 6122 de pacienţi trataţi cu perindopril şi la 12 (0,2%) dintre pacienţii cărora li s-a administrat placebo. La pacienţii din grupul cu perindopril, hipotensiunea arterială a fost observată la 6 pacienţi, angioedemul la 3 pacienţi şi stopul cardiac la un pacient. Mai mulţi pacienţi au întrerupt tratamentul din cauza tusei, hipotensiunii arteriale sau intoleranţei la perindopril, comparativ cu placebo (6,0% comparativ cu 2,1%, respectiv n=366 comparativ cu n=129).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome
Experienţa privind supradozajul la om este limitată. Semnele şi simptomele asociate supradozajului cu inhibitori ai ECA pot include hipotensiune arterială, şoc hipovolemic, tulburări electrolitice, insuficienţă renală, hiperventilaţie, tahicardie, palpitaţii, bradicardie, ameţeli, anxietate şi tuse.

Tratament
Tratamentul recomandat în caz de supradozaj: administrarea intravenoasă a unei perfuzii cu soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie aşezat în decubit dorsal cu membrele inferioare ridicate (poziţie anti-şoc).
Dacă este posibil, se poate administra angiotensină II în perfuzie şi/sau catecolamine intravenos. Perindoprilul poate fi îndepărtat din circulaţia sistemică prin hemodializă (vezi pct. 4.4). Pace-makerul este recomandat în bradicardia rezistentă la tratament. Trebuie monitorizate continuu semnele vitale, concentraţiile serice ale electroliţilor şi creatininei.

5. PROPRIETAŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

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

Mecanism de acţiune
Perindopril este un inhibitor al enzimei care transformă angiotensina I în angiotensină II (enzima de conversie a angiotensinei - ECA). Enzima de conversie sau kinaza este o exopeptidază care permite conversia angiotensinei I în angiotensină II, cu proprietăţi vasoconstrictoare, şi determină degradarea bradikininei, cu proprietăţi vasodilatatoare, în heptapeptide inactive. Inhibarea ECA determină o reducere a concentraţiilor plasmatice de angiotensină II, care conduc la creşterea activităţii reninei plasmatice (prin inhibarea feed-back-ului negativ al eliberării de renină) şi scade secreţia de aldosteron. Deoarece ECA inactivează bradikinina, inhibarea ECA va determina și o creştere a activității sistemelor kalikreină-kinină circulatorii şi tisulare (astfel activând sistemul prostaglandinic). Este posibil ca acest mecanism să contribuie la efectul inhibitorilor ECA de scădere a tensiunii arteriale şi este parţial responsabil pentru apariţia anumitor reacţii adverse (de exemplu tusea). Perindoprilul acționează prin intermediul metabolitului său activ perindoprilat. Ceilalţi metaboliţi nu prezintă activitate inhibitorie a ECA *in vitro.*

Eficacitate și siguranță clinică

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

Insuficienţă cardiacă
Perindoprilul reduce activitatea cardiacă printr-o scădere a presarcinii și a postsarcinii.
Studiile efectuate la pacienții cu insuficiență cardiacă au demonstrat:
- presiuni de umplere scăzute la nivelul ambelor ventricule,
- rezistență vasculară periferică totală redusă,
- creșterea debitului cardiac și îmbunătățirea indicelui cardiac.

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

Pacienţi cu boală coronariană stabilă

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

Au fost incluşi douăsprezece mii două sute optsprezece pacienţi (12218), cu vârsta peste 18 ani, la care s-a administrat randomizat perindopril 8 mg (n=6110) sau placebo (n=6108).
Pacienţii din studiu au prezentat boală coronariană fără semne clinice de insuficienţă cardiacă. În general, 90% din pacienţi au avut anterior infarct miocardic şi/sau cu revascularizare. Cei mai mulţi pacienţi au fost trataţi, pe lângă medicaţia de studiu, cu terapie obişnuită, incluzând inhibitori plachetari, medicamente hipolipemiante şi beta-blocante.

Criteriul principal de evaluare a eficacităţii a fost compus din mortalitatea cardiovasculară, infarctul miocardic non-letal şi/sau stopul cardiac cu resuscitare reuşită. Tratamentul cu perindopril 8 mg o dată pe zi a determinat o reducere absolută semnificativă a criteriului final principal de 1,9% (o reducere a riscului relativ de 20%, IÎ 95% [9,4; 28,6]-p<0,001). La pacienţii cu antecedente de infarct miocardic şi/sau revascularizare, a fost observată o reducere absolută de 2,2%, ceea ce corespunde cu o RRR de 22,4% (IÎ 95% [12,0; 31,6]-p<0,001) a criteriului final principal comparativ cu placebo.

Utilizarea la copii și adolescenți
Siguranța și eficacitatea perindoprilului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.
Într-un studiu clinic non-comparativ, deschis, efectuat la 62 copii cu vârste între 2 și 15 ani, cu hipertensiune arterială și rată de filtrare glomerulară > 30 ml/minut/1,73 m^2, 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) şi 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 şi a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.
ONTARGET este un studiu efectuat la pacienţii cu antecedente de afecţiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoţite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi nefropatie diabetică.
Aceste studii nu au evidenţiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale şi/sau cardiovasculare sau asupra mortalităţii, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută şi/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietăţile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alţi inhibitori ai ECA şi blocanţi ai receptorilor angiotensinei II.
Prin urmare, inhibitorii ECA şi blocanţii receptorilor angiotensinei II nu trebuie administraţi concomitent la pacienţii cu nefropatie diabetică.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienţi 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 pacienţii cu diabet zaharat de tip 2 şi afecţiune renală cronică, afecţiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariţie a

evenimentelor adverse. Decesul şi 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 şi evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială şi afectarea funcţiei 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 Proprietăţi farmacocinetice

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

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

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

A fost demonstrată existenţa unei relaţii liniare între doza de perindopril şi concentraţia plasmatică.

Distribuţie
Volumul de distribuţie este de aproximativ 0,2 l/kg pentru perindoprilatul liber. Legarea de proteinele plasmatice a perindoprilatului este de 20%, în principal legat de enzima de conversie a angiotensinei și este dependentă de concentraţie.

Eliminare
Perindoprilatul se elimină prin urină, iar timpul terminal de înjumătăţire plasmatică al fracţiunii nelegate de proteine este de aproximativ 17 ore, iar concentraţia la starea de echilibru este atinsă în decurs de 4 zile.

Populaţie specială
Eliminarea perindoprilatului este scăzută la vârstnici şi, de asemenea, la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sau renală.

În insuficienţa renală se recomandă ajustarea dozelor în funcţie de severitatea afectării renale (clearance-ul creatininei).
Perindoprilul poate fi eliminat din circulaţia sistemică prin dializă; clearance-ul este de 70 ml/minut.

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

5.3 Date preclinice de siguranţă

Studiile de toxicitate orală cronică efectuate la şobolan şi maimuţă au evidenţiat că organul ţintă al toxicităţii este rinichiul, iar afectarea este reversibilă.

În studiile *in vivo* şi *in vitro* nu s-a observat potenţial mutagen.

Studiile de toxicitate asupra funcţiei de reproducere (efectuate la şobolan, şoarece, iepure şi maimuţă) nu au evidenţiat efect embriotoxic sau teratogen ale perindoprilului. Cu toate acestea, se cunoaşte faptul că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei induc reacţii adverse în ultimul stadiu de dezvoltare fetală. La rozătoare şi iepuri au fost raportate deces fetal şi anomalii congenitale (leziuni renale), precum şi creşterea mortalităţii perinatale şi postnatale.

În studiile pe termen lung efectuate la şoarece şi şobolan nu a fost observat potenţial carcinogen.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Clorură de calciu hexahidrat
Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu (E470b)

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

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

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerinţe speciale la eliminare.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

16953/2026/01-04
16954/2026/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2021
Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: Octombrie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2026