

Rezumatul caracteristicilor produsului

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Prestarium 5 mg comprimate filmate
Prestarium 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține perindopril 3,395 mg corespunzător la perindopril arginină 5 mg.
Fiecare comprimat filmat conține perindopril 6,790 mg corespunzător la perindopril arginină 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat de Prestarium 5 mg conține lactoză monohidrat 72,58 mg;
Fiecare comprimat de Prestarium 10 mg conține lactoză monohidrat 145,16 mg;

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Prestarium 5 mg: comprimate filmate, de culoare verde deschis, de formă ovală, gravate cu  pe o față și marcate cu șanț median pe ambele fețe.

Prestarium 10 mg: comprimate filmate, de culoare verde, rotunde, biconvexe, gravate cu  pe o față și  pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prestarium 5 mg, 10 mg este indicat la adulți.

Hipertensiune arterială:

- Tratamentul hipertensiunii arteriale.

Insuficiență cardiacă:

- Tratamentul insuficienței cardiace simptomatice.

Prevenția recurenței accidentului vascular cerebral:

- Prevenția recurenței accidentului vascular cerebral în asociere cu indapamidă la pacienții cu un istoric de boală cerebrovasculară.

Boală coronariană stabilă:

- Reducerea riscului de evenimente cardiace la pacienții cu un istoric de infarct miocardic și/sau revascularizare.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

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

Hipertensiune arterială

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

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

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

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

Hipotensiunea arterială simptomatică poate să apară la începerea tratamentului cu Prestarium, mai ales la pacienți tratați concomitent cu diuretice. De aceea, este recomandată precauție, deoarece acești pacienți pot prezenta depleție de volum și/sau sare.

Dacă este posibil, diureticul trebuie întrerupt cu 2–3 zile înainte de începerea tratamentului cu Prestarium (vezi pct. 4.4).

La pacienții hipertensivi la care diureticul nu poate fi întrerupt, tratamentul cu Prestarium trebuie început cu o doză de 2,5 mg. Funcția renală și potasemia trebuie monitorizate. Dozele ulterioare de Prestarium trebuie ajustate corespunzător răspunsului tensiunii arteriale. Dacă este necesar, tratamentul diuretic poate fi reluat.

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

Insuficiența cardiacă simptomatică

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

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

La pacienții cu risc crescut de hipotensiune arterială simptomatică, de exemplu pacienți cu depleție de sare cu sau fără hiponatriemie, pacienți cu hipovolemie sau pacienți care primesc un tratament diuretic susținut, aceste condiții trebuie corectate, dacă este posibil, înaintea inițierii terapiei cu Prestarium. Tensiunea arterială, funcția renală și potasemia trebuie strict monitorizate, atât înaintea, cât și în cursul tratamentului cu Prestarium (vezi pct 4.4).

Prevenirea recurenței accidentului vascular cerebral

La pacienți cu un istoric de boală cerebrovasculară, tratamentul cu Prestarium trebuie început cu o doză de 2,5 mg pe zi timp de 2 săptămâni, apoi crescută la 5 mg pe zi timp de alte 2 săptămâni, înainte de introducerea indapamidei.

Tratamentul poate fi început în orice moment, de la 2 săptămâni până la câțiva ani de la episodul de accident vascular cerebral inițial.

Boală coronariană stabilă

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

Pacienții vârstnici trebuie să primească 2,5 mg o dată pe zi timp de o săptămână, apoi 5 mg pe zi încă o săptămână, înaintea creșterii dozei până la 10 mg pe zi, corespunzător funcției renale (vezi Tabelul 1 – „Ajustarea dozei în insuficiența renală”). Doza poate fi crescută doar dacă doza scăzută precedentă este bine tolerată.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală:

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

Tabelul 1 – Ajustarea dozei în insuficiența renală

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doza recomandată
$Cl_{cr} \geq 60$	5 mg/zi
$30 < Cl_{cr} < 60$	2,5 mg/zi
$15 < Cl_{cr} < 30$	2,5 mg la 2 zile
Pacienții hemodializați* $Cl_{cr} < 15$	2,5 mg în ziua dializei

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

Pentru pacienții hemodializați, doza trebuie administrată după dializă.

Pacienți cu insuficiență hepatică:

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

Copii și adolescenți:

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

Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se pot face recomandări în privința dozelor.

Mod de administrare

Administrare orală.

Se recomandă ca administrarea Prestarium să se facă o singură dată pe zi, dimineața, înaintea mesei.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Antecedente de edem angioneurotic asociat cu terapie anterioară cu inhibitor de ECA;
- Angioedem ereditar sau idiopatic;
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct 4.4 și 4.6);
- Administrarea concomitentă a Prestarium cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau cu insuficiență renală ($RFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- Tratamente extracorporale ce duc la contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct 4.5),
- Stenoză semnificativă de arteră renală bilaterală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional (vezi pct 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Boală coronariană stabilă:

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

Hipotensiune arterială:

IECA pot determina scăderea bruscă a tensiunii arteriale. Hipotensiunea arterială simptomatică este rară la pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată și apare mai ales la pacienții cu depleție volemică, de exemplu în urma tratamentului diuretic, dietei hiposodate, dializei, diareei sau vărsăturilor sau la pacienții cu

hipertensiune arterială severă renin – dependentă (vezi pct 4.5 și 4.8). Hipotensiunea arterială simptomatică a fost raportată în special la pacienții cu insuficiență cardiacă severă cu sau fără insuficiență renală. Aceasta este posibil să apară la pacienții tratați cu diuretice de ansă în doze mari sau la cei cu hiponatremie sau insuficiență renală funcțională. La pacienții cu risc crescut de hipotensiune arterială simptomatică, începerea tratamentului și ajustarea dozelor trebuie monitorizate atent (vezi pct 4.2 și 4.8). Aceste recomandări sunt valabile și pentru pacienții cu angină pectorală sau cu boală cerebrovasculară, la care hipotensiunea arterială excesivă poate determina infarct miocardic sau accident cerebral vascular.

Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism și, dacă este necesar, va primi perfuzie intravenoasă cu soluție salină 9 mg/ml (0,9%). Un răspuns hipotensiv tranzitor nu reprezintă o contraindicație pentru dozele următoare, care pot fi administrate fără dificultate de îndată ce valorile tensionale au crescut după expansiunea volemică.

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă care au tensiune arterială normală sau scăzută, o scădere suplimentară a tensiunii arteriale sistemice poate să apară în cazul tratamentului cu Prestarium. Acest efect este anticipat și, de obicei, nu este un motiv pentru întreruperea tratamentului. Dacă hipotensiunea arterială devine simptomatică, poate fi necesară o scădere a dozei sau întreruperea tratamentului cu Prestarium.

Stenoză aortică și mitrală/cardiomiopatie hipertrofică:

Similar altor IECA, Prestarium trebuie administrat cu precauție la pacienții cu stenoză de valvă mitrală și obstrucție la nivelul tractului de ejecție al ventriculului stâng, cum ar fi stenoză aortică sau cardiomiopatie 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 apoi în funcție de răspunsul pacientului la tratament. Monitorizarea de rutină a potasiului și creatininei reprezintă o parte a practicii medicale normale pentru acești pacienți (vezi pct 4.8).

La pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, hipotensiunea arterială ce poate să apară după inițierea tratamentului cu IECA poate duce la anumite alte afectări ale funcției renale. Insuficiența renală acută, de obicei reversibilă, a fost raportată în această situație.

La unii pacienți cu stenoză de arteră renală bilaterală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic, care au fost tratați cu IECA, s-a observat o creștere a uremiei și creatininemiei, de obicei reversibilă după întreruperea tratamentului. Aceasta este, în special, probabilă la pacienți cu insuficiență renală. Dacă hipertensiunea renovasculară este, de asemenea, prezentă, există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală. La acești pacienți, tratamentul trebuie început sub strictă supraveghere medicală, cu doze mici și cu ajustarea atentă a dozelor. Deoarece tratamentul cu diuretice poate fi un factor ce contribuie la situațiile descrise mai sus, acesta trebuie întrerupt, iar funcția renală monitorizată în timpul primelor săptămâni de tratament cu Prestarium.

Unii pacienți hipertensivi fără boală renovasculară pre-existentă aparentă au dezvoltat o creștere a uremiei și creatininemiei, de obicei minoră și tranzitorie, în special când Prestarium a fost administrat concomitent cu un diuretic. Această situație este mai posibil să apară la pacienți cu insuficiență renală pre-existentă. Reducerea dozei și/sau întreruperea diureticului și/sau a administrării de Prestarium poate fi necesară.

Pacienți hemodializați:

Reacții anafilactoide au fost raportate la pacienți dializați când se utilizează membrane cu flux crescut și tratați concomitent cu un IECA. La acești pacienți trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau a unei alte clase de medicamente antihipertensive.

Transplant renal:

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

Hipertensiune renovasculară:

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

Hipersensibilitate/ Edem angioneurotic:

Edemul angioneurotic al feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui a fost raportat rar la pacienții tratați cu IECA, inclusiv Prestarium (vezi pct 4.8). Acesta poate apărea în orice moment în timpul tratamentului. În astfel de cazuri, Prestarium trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiată monitorizare adecvată până la dispariția completă a simptomelor. În acele situații când edemul a fost limitat la față și buze, acesta s-a rezolvat, în general, fără tratament, deși antihistaminicele s-au dovedit a fi utile în ameliorarea simptomelor.

Edemul angioneurotic asociat cu edem laringian poate fi letal. Când există o implicare a limbii, glotei sau laringelui, ce poate determina obstrucția căilor aeriene, terapia de urgență trebuie administrată imediat. Aceasta poate include administrarea de adrenalină și/sau intubație traheală. Pacientul trebuie atent supravegheat medical până când se obține regresia completă și susținută a simptomelor.

Pacienții cu istoric de angioedem fără legătură cu terapia cu IECA pot prezenta un risc crescut de angioedem în condițiile introducerii unui tratament cu IECA (vezi pct 4.3).

Angioedemul intestinal a fost raportat în cazuri rare la pacienții tratați cu IECA. Acești pacienți au acuzat dureri abdominale, cu sau fără greață sau vărsături; în unele cazuri nu a existat angioedem facial anterior iar valorile esterazei C-1 erau normale. Angioedemul a fost diagnosticat prin proceduri ce au inclus tomografia abdominală, ecografia sau proceduri chirurgicale, iar simptomele au dispărut după întreruperea IECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial al pacienților tratați cu IECA care acuză dureri abdominale.

Administrarea concomitentă a inhibitorilor mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Pacienții care utilizează concomitent inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) pot avea un risc crescut de apariție a angioedemului (de exemplu, inflamare a căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără insuficiență respiratorie) (vezi pct. 4.5).

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

Rar, pacienții care primesc tratament cu IECA în cursul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) cu dextran sulfat au prezentat reacții anafilactoide care pun viața în pericol. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitor ECA înaintea fiecărei afereze.

Reacții anafilactice în timpul desensibilizării:

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

Insuficiență hepatică:

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

Neutropenie/Agranulocitoză/Trombocitopenie/Anemie:

Au fost raportate neutropenie/agranulocitoză, trombocitopenie și anemie la pacienți sub tratament cu IECA. La pacienții cu funcție renală normală și fără alți factori de risc, neutropenia apare rareori. Perindoprilul trebuie utilizat cu extremă prudență la pacienți cu boală vasculară de colagen, tratament imunosupresor, tratament cu alopurinol și procainamidă, sau o combinație a acestor factori de risc, în special dacă există și o funcție renală afectată. Unii dintre acești pacienți dezvoltă infecții grave, care în unele cazuri nu răspund la tratament antibiotic intensiv. Dacă perindoprilul este utilizat la astfel de pacienți, este recomandată

monitorizarea periodică a numărului leucocitelor și pacienții trebuie instruiți să raporteze orice semn de infecție (de exemplu dureri în gât, febră).

Rasa:

IECA determină o frecvență mai mare a angioedemului la pacienții din rasa neagră decât la cei din celelalte rase.

Similar altor IECA, perindoprilul poate fi mai puțin eficient în scăderea tensiunii arteriale la populația din rasa neagră decât la populația din celelalte rase, posibil din cauza unei prevalențe mai mari a hiporeninemiei la populația hipertensivă de rasă neagră.

Tusea:

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

Chirurgie/Anestezie:

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

Hiperkaliemie:

La unii pacienți tratați cu IECA, inclusiv perindopril, s-au observat creșteri ale kaliemiei. Factorii de risc pentru apariția hiperkaliemiei includ insuficiența renală, alterarea funcției renale, vârsta (> 70 ani), diabetul zaharat, evenimente intercurrente, în special deshidratarea, decompensarea cardiacă acută, acidoza metabolică și utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul (spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid), a suplimentelor de potasiu sau a substituenților de sare ce conțin potasiu; sau pacienți care utilizează alte medicamente asociate cu creșterea kaliemiei (de exemplu heparina, co-trimoxazolul, cunoscut ca trimetoprim/sulfametoxazol).). Utilizarea suplimentelor de potasiu, a diureticelor care economisesc potasiu sau a substituenților de sare ce conțin potasiu, în special la pacienții cu insuficiență renală, poate duce la o creștere semnificativă a kaliemiei. Hiperkaliemia poate produce aritmii grave, uneori letale. Dacă utilizarea concomitentă a produselor de mai sus este considerată justificată, aceasta trebuie făcută cu precauție și cu monitorizarea frecventă a kaliemiei (vezi pct.4.5).

Pacienți diabetici:

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

Litiu:

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

Medicamente care economisesc potasiu, suplimente de potasiu sau substituenți de sare cu conținut de potasiu:

Asocierea dintre perindopril și medicamentele care economisesc potasiu, suplimentele de potasiu sau substituenții de sare cu conținut de potasiu nu este în general recomandată (vezi pct 4.5).

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

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

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

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

Aldosteronism primar:

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

Sarcina:

Tratamentul cu IECA nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția cazurilor când terapia cu IECA este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute pe un tratament antihipertensiv alternativ, cu un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Când sarcina este confirmată, tratamentul cu IECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este necesar, se inițiază o terapie alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Excipienți:

Prestarium conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) 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, blocaților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkalemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Medicamente care produc hiperkaliemie

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

Asocieri contraindicate (vezi pct. 4.3)

Aliskiren:

La pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală, din cauza riscului de hiperkaliemie, agravare a funcției renale și creștere a morbidității și mortalității cardiovasculare.

Tratamente extracorporale:

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

Asocieri nerecomandate (vezi pct. 4.4)

Aliskiren:

La alți pacienți decât cei cu diabet zaharat sau insuficiență renală, din cauza riscului de hiperkaliemie, agravare a funcției renale și creștere a morbidității și mortalității cardiovasculare.

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

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

hiperkaliemiei și agravării funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu utilizarea unui singur medicament pentru sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Blocarea dublă (de exemplu, prin asocierea unui inhibitor al ECA cu un antagonist al receptorilor de angiotensină II) trebuie limitată la cazurile individuale bine definite și cu monitorizarea atentă a funcției renale, kaliemiei și tensiunii arteriale.

Estramustină:

Risc de creștere a reacțiilor adverse cum este edemul angioneurotic (angioedemul).

Co-trimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol):

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

Diuretice care economisesc potasiu (cum sunt triamteren, amilorid,...), săruri de potasiu:

Hiperkaliemie (cu potențial letal), în special corelată cu insuficiența renală (efect aditiv de creștere a kaliemiei):

Hiperkaliemie (cu potențial letal), în special corelată cu insuficiența renală (efect aditiv de creștere a kaliemiei). Asocierea perindoprilului cu medicamentele mai sus menționate nu este recomandată (vezi pct 4.4). Dacă totuși administrarea concomitentă este recomandată, aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizarea kaliemiei. A se vedea mai jos informațiile privind utilizarea spironolactonei în insuficiența cardiacă.

Litiu:

Creșteri reversibile ale concentrațiilor plasmatice de litiu și toxicitate au fost observate în timpul administrării concomitente de litiu și IECA. Administrarea concomitentă a IECA și litiu nu este recomandată, dar dacă această asociere se dovedește a fi necesară, trebuie efectuată monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice de litiu (vezi pct. 4.4).

Asocieri care necesită prudență deosebită

Medicamente antidiabetice (insuline, antidiabetice orale):

Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a medicamentelor antidiabetice (insulină, antidiabetice orale) poate să determine un efect mai puternic de scădere a glicemiei, cu risc de hipoglicemie. Acest fenomen este mai probabil să apară în primele săptămâni de tratament asociat și în special la pacienți cu insuficiență renală.

Baclofen:

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

Diuretice care nu economisesc potasiu:

Pacienții care urmează tratament cu diuretice, în special cei cu depleție de volum și/sau sare, pot prezenta o scădere excesivă a tensiunii arteriale după inițierea tratamentului cu un inhibitor al ECA. Posibilitatea de apariție a efectelor hipotensive poate fi redusă prin întreruperea diureticului, prin creșterea volemiei sau aportului de sare anterior începerii tratamentului cu doze mici de perindopril, crescute progresiv.

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

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

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

Diuretice care economisesc potasiu (eplerenonă, spironolactonă):

Eplerenonă sau spironolactonă la doze cuprinse între 12,5 mg și 50 mg pe zi, în asociere cu doze mici de inhibitor al ECA:

În tratamentul insuficienței cardiace clasa III sau IV NYHA, cu fracție de ejeție < 35%, tratată anterior cu inhibitori ai ECA și diuretice de ansă, risc de hiperkaliemie, potențial letal, mai ales în caz de nerespectare a recomandărilor de prescriere a acestei combinații.

Înainte începerii tratamentului asociat, verificați absența hiperkaliemiei și a insuficienței renale.

Se recomandă monitorizarea atentă a kaliemiei și creatininemiei o dată pe săptămână în prima lună de tratament, și apoi, lunar.

Antiinflamatoare nesteroidiene (A.I.N.S.), inclusiv acid acetilsalicilic ≥ 3 g/zi:

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

Racecadotril:

Se cunoaște faptul că inhibitorii ECA (de exemplu, perindopril) provoacă angioedem. Acest risc poate fi crescut atunci când sunt administrați concomitent cu racecadotril (un medicament utilizat împotriva diareei acute).

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

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

Asocieri care necesită oarecare prudență

Medicamente antihipertensive și vasodilatatoare:

Utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectele hipotensoare ale IECA. Utilizarea concomitentă cu nitroglicerina și alți nitrați sau alte vasodilatatoare poate reduce și mai mult valorile tensionale.

Gliptine (linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină):

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

Antidepresive tricilice/Antipsihotice/Anestezice:

Utilizarea concomitentă a unor anumite anestezice, antidepresive tricilice și antipsihotice cu IECA poate determina o scădere mai accentuată a valorilor tensionale (vezi pct. 4.4).

Simpatomimetice:

Simpatomimeticele pot să scadă efectul antihipertensiv al IECA.

Aur:

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

Este cunoscut faptul că tratamentul cu IECA în cursul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină produce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârzierea osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3). Dacă expunerea la IECA intervine din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă control ecografic al funcției renale și al osificării craniului. Nou-născuții ai căror mame au utilizat IECA trebuie monitorizați atent pentru hipotensiune arterială (vezi și pct. 4.3 și 4.4).

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

Prestarium nu influențează direct capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, dar la unii pacienți pot să apară reacții individuale datorate scăderii tensiunii arteriale, în special la începutul tratamentului sau în asocieri cu alte tratamente antihipertensive.

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

4.8 Reacții adverse

a. Rezumatul profilului de siguranță

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

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

b. Rezumatul tabelar al reacțiilor adverse

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

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

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

	Trombocitopenie	Foarte rare
Tulburări endocrine	Sindromul secreției inadecvate a hormonului antidiuretic (SIADH)	Rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie (vezi pct. 4.4 și 4.5)	Mai puțin frecvente*
	Hiperkaliemie, reversibilă după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente*
	Hiponatriemie	Mai puțin frecvente*
Tulburări psihice	Depresie	Mai puțin frecvente*
	Tulburări ale dispoziției	Mai puțin frecvente
	Tulburări ale somnului	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli	Frecvente
	Cefalee	Frecvente
	Parestezii	Frecvente
	Vertij	Frecvente
	Somnolență	Mai puțin frecvente*
	Sincope	Mai puțin frecvente*
	Confuzie	Foarte rare
Tulburări oculare	Tulburări de vedere	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
	Aritmii	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 reacții datorate hipotensiunii arteriale)	Frecvente
	Vasculită	Mai puțin frecvente*
	Hiperemie tranzitorie a feței și gâtului	Rare*
	Accident vascular cerebral, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
	Fenomen Raynaud	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Frecvente
	Dispnee	Frecvente
	Bronhospasm	Mai puțin frecvente
	Pneumonie eozinofilică	Foarte rare
	Rinită	Foarte rare
Tulburări gastro-intestinale	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 citolitică sau colestatică (vezi pct. 4.4)	Foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Frecvente
	Erupții cutanate	Frecvente
	Urticarie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente
	Angioedem al feței, extremităților, buzelor, membranelor mucoase, limbii, glotei și/sau laringelui (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente
	Reacții de fotosensibilizare	Mai puțin frecvente
	Pemfigus	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
	Artralгии	Mai puțin frecvente*
	Mialгии	Mai puțin frecvente*
Tulburări renale și ale căilor urinare	Insuficiență renală	Mai puțin frecvente
	Insuficiență renală acută	Rare
	Anurie/oligurie	Rare*
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Impotență	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Frecvente
	Dureri toracice	Mai puțin frecvente*
	Stare de indispoziție	Mai puțin frecvente*
	Edem periferic	Mai puțin frecvente*
	Pirexie	Mai puțin frecvente*
Investigații diagnostice	Creștere a uremiei	Mai puțin frecvente*
	Creștere a creatininemiei	Mai puțin frecvente*
	Creștere a bilirubinei serice	Rare
	Creștere a enzimelor hepatice	Rare
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Căderi	Mai puțin frecvente*

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

Studii clinice:

În timpul perioadei de randomizare a studiului EUROPA au fost colectate numai evenimentele adverse grave. Câțiva pacienți au prezentat evenimente adverse grave: 16 (0,3%) dintre cei 6122 pacienți tratați cu perindopril și 12 (0,2%) dintre cei 6107 pacienți cu placebo. La pacienții tratați cu perindopril, hipotensiunea arterială a fost observată la 6 pacienți, angioedemul la 3 pacienți și stop cardiac subit la 1 pacient. Mai mulți pacienți au întrerupt tratamentul din cauza tusei, hipotensiunii arteriale sau altor intoleranțe la perindopril comparativ cu placebo, respectiv 6,0% (n=366) comparativ cu 2,1% (n=129).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente active pe sistemul renină angiotensină; inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, codul ATC: C09AA04.

Mecanism de acțiune

Perindoprilul este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) care transformă angiotensina I în angiotensină II. Enzima de conversie sau kinaza este o exopeptidază care permite conversia angiotensinei I în angiotensină vasoconstrictoare II dar produce și degradarea bradikininei, o substanță vasodilatatoare, în heptapeptidă inactivă. Inhibarea ECA determină o reducere a angiotensinei II din plasmă, care conduce la creșterea activității reninei plasmatică (prin inhibarea feedback-ului negativ al eliberării de renină) și scade secreția de aldosteron. Deoarece ECA inactivează bradikinină, inhibarea ECA determină, de asemenea, creșterea activității sistemului kinină-kalikreină circulant și local (și astfel activarea sistemului prostaglandinelor). Este posibil ca acest mecanism să contribuie la acțiunea IECA de scădere a tensiunii arteriale și este responsabil parțial pentru anumite reacții adverse (de exemplu, tuse).

Perindoprilul acționează prin metabolitul său activ, perindoprilat. *In vitro*, ceilalți metaboliți nu prezintă inhibarea activității ECA.

Eficacitate și siguranță clinică

Hipertensiune arterială

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

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

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

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

Scăderea tensiunii arteriale este rapidă. La pacienții care răspund la tratament, normalizarea tensiunii arteriale este atinsă într-o lună și este menținută fără risc de tahifilaxie.

Întreruperea tratamentului nu determină efect de rebound.

Perindopril scade hipertrofia ventriculară stângă.

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

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

Insuficiență cardiacă:

Perindoprilul reduce travaliul cardiac prin reducerea presarcinii și postsarcinii.

Studiile la pacienți cu insuficiență cardiacă au demonstrat:

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

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

Pacienți cu istoric de boală cerebrovasculară:

Un studiu multicentric, internațional, dublu-orb, randomizat, placebo controlat (PROGRESS) a evaluat beneficiile după 4 ani de terapie cu un tratament activ (perindopril, atât în monoterapie, cât și în asociere cu indapamidă) asupra riscului de accident vascular cerebral recurent la pacienții cu un istoric de boală cerebrovasculară.

Obiectivul primar final al studiului a fost accidentul vascular cerebral.

După o perioadă de început de tratament cu perindopril - sare de terț-butilamină 2 mg (echivalent cu perindopril arginină 2,5 mg), o dată pe zi timp de 2 săptămâni, iar apoi de perindopril - sare de terț-butilamină 4 mg (echivalent cu perindopril arginină 5 mg), o dată pe zi timp de alte 2 săptămâni, 6105 pacienți au fost randomizați cu placebo (n = 3054) sau perindopril 4 mg (echivalent cu perindopril arginină 5 mg) atât în monoterapie, cât și în asociere cu indapamidă (n = 3051). S-a administrat tratament asociat cu indapamidă, cu excepția pacienților care aveau alte indicații clare sau contraindicație pentru un diuretic.

Aceste medicamente au fost prescrise în asocierea tratamentelor convenționale pentru accidentul vascular cerebral și/sau hipertensiune arterială sau orice altă patologie.

Toți pacienții randomizați au avut un istoric de boală cerebrovasculară (accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitor) în ultimii 5 ani. Nu au existat criterii de includere legate de valorile tensiunii arteriale: 2916 pacienți au fost hipertensivi și 3189 pacienți au fost normotensivi.

După o perioadă de urmărire medie de 3,9 ani, s-a observat că valorile tensionale (sistolice/diastolice) s-au redus cu o medie de 9,0/4,0 mmHg, iar riscul de recurență a accidentului vascular cerebral (atât ischemic, cât și hemoragic) s-a redus semnificativ, cu 28% (95% IC [17;38], $p < 0,0001$) la pacienții tratați comparativ cu cei care au primit placebo (10,1% versus 13,8%).

În plus, s-au observat reduceri semnificative, în general, ale riscului de:

- accident vascular cerebral letal sau invalidant (4,0% versus 5,9% corespunzând unei reduceri cu 33% a riscului)
- evenimente totale cardiovasculare principale constând din decese de cauză cardiovasculară, infarct miocardic non-letal și accident vascular cerebral non-letal (15,0% versus 19,8% corespunzând unei reduceri cu 26% a riscului)
- demență secundară accidentului vascular cerebral (1,4% versus 2,1% corespunzând unei reduceri cu 34% a riscului) și tulburări cognitive severe secundare accidentului vascular cerebral (1,6% versus 2,8% corespunzând unei reduceri cu 45% a riscului)

- afecțiuni ale arterelor coronare mari, incluzând infarctul miocardic non-letal sau decesul determinat de afecțiuni ale arterelor coronare (3,8% vs 5,0% corespunzând unei reduceri cu 26% a riscului).

Aceste beneficii terapeutice au fost observate indiferent dacă pacienții erau hipertensivi sau normotensivi, și indiferent de vârstă, sex, tip de accident vascular cerebral sau prezența diabetului zaharat.

Rezultatele studiului PROGRESS au arătat că tratamentul pentru o perioadă de 5 ani determină evitarea unui accident vascular cerebral la fiecare 23 de pacienți și a unui eveniment cardiovascular major la fiecare 18 pacienți.

Pacienți cu boală coronariană stabilă:

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

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

Studiul populațional a evidențiat boală coronariană fără nici un simptom clinic de insuficiență cardiacă. În general, 90% dintre pacienți au avut în antecedente un infarct miocardic și/sau revascularizare coronariană. Majoritatea pacienților au primit medicația de studiu alături de terapia convențională incluzând antiagregante plachetare, hipolipemiante și beta-blocante.

Principalele criterii de evaluare a eficacității au fost mortalitatea cardiovasculară, infarctul miocardic non-fatal și/sau stop cardiac resuscitat cu succes. Tratamentul cu perindopril terț-butilamină 8 mg (echivalent cu perindopril arginină 10 mg) o dată pe zi a determinat o reducere absolută semnificativă a evenimentelor cu 1,9% (reducere relativă a riscului cu 20%, (95% ÎI [9,4; 28,6] - p<0,001).

La pacienții cu istoric de infarct miocardic și/sau revascularizare s-a observat o reducere absolută de 2,2% corespunzătoare unei reduceri relative a riscului (RRR) de 22,4% (95%ÎI [12,0; 31,6] – p<0,001) în apariția evenimentelor în comparație cu placebo.

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 asocieri 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 al 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 hiperkalemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocați ai receptorilor angiotensinei II.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care au 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.

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 $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, pacienților li s-a administrat perindopril în doză medie de 0,07 mg/kg. Doza a fost individualizată în funcție de profilul pacientului și de răspunsul tensiunii arteriale, până la o doză maximă de 0,135 mg/kg/zi.

59 pacienți au 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.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

Perindoprilul este un promedicament. 27% din doza de perindopril administrat ajunge în curentul sanguin ca metabolit activ, perindoprilat. În plus, pe lângă perindoprilatul activ, perindoprilul are alți 5 metaboliți, toți inactivi. Concentrația plasmatică maximă de perindoprilat este atinsă după 3-4 ore.

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

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

Distribuție

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

Eliminare

Perindoprilatul este eliminat prin urină, iar timpul de înjumătățire plasmatică al fracțiunii nelegate este de aproximativ 17 ore, rezultând starea de echilibru după 4 zile.

Grupe speciale de pacienți

Eliminarea perindoprilatului este scăzută la pacienții vârstnici, și de asemenea la pacienții cu insuficiență cardiacă sau insuficiență renală. Este de dorit ca ajustarea dozei în insuficiența renală să se facă în funcție de gradul de afectare renală (clearance al creatininei).

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

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

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de toxicitate orală după doze repetate (șobolan și maimuță), organul țintă a fost rinichiul, cu afectare reversibilă.

În studiile *in vitro* sau *in vivo* nu s-au observat efecte mutagene.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere (șobolan, șoarece, iepure și maimuță) nu au arătat semne de embriotoxicitate sau teratogenitate. Totuși, inhibitorii de enzimă de conversie a angiotensinei, ca și clasă terapeutică, au arătat că determină reacții adverse asupra dezvoltării fetale tardive, determinând moarte fetală și afecțiuni congenitale la rozătoare și iepure: leziuni renale și o creștere a mortalității peri- și postnatale. Fertilitatea nu a fost afectată la șobolanii de ambele sexe.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Stearat de magneziu

Maltodextrină

Dioxid de siliciu coloidal hidrofobic

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Film:

Glicerol

Hipromeloză

Cooper chlorophyllin

Macrogol

Stearat de magneziu

Dioxid de titan.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu sunt necesare condiții speciale de păstrare.

A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din PP a 30 comprimate filmate.

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

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes Cedex,

Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7057/2014/01

7058/2014/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 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>.