

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Perindopril Teva 4 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 4 mg di perindopril tert-butilammina, equivalenti a 3,338 mg di perindopril.

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa contiene 55,00 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse a forma di capsula, bianche, non rivestite, biconvesse, con la dicitura "P4" incisa su un lato e lisce sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione.

Insufficienza cardiaca

Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.

Coronaropatia arteriosa stabile

Diminuzione del rischio di eventi cardiaci in pazienti con una anamnesi di infarto del miocardio e/o rivascularizzazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose deve essere stabilita in base alle necessità individuali, attenendosi al profilo del paziente (vedere paragrafo 4.4) e alla risposta della pressione arteriosa.

Ipertensione

Perindopril Teva compresse può essere usato in monoterapia o in combinazione con altre classi di terapie anti-ipertensive (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

La dose iniziale raccomandata è di 4 mg somministrati una volta al giorno al mattino.

I pazienti con un sistema renina-angiotensina-aldosterone in stato di intensa attivazione (in particolare, ipertensione renovascolare, deplezione di sale e/o di volume, scompenso cardiaco o grave ipertensione) possono andare incontro ad un'eccessiva caduta pressoria dopo il dosaggio iniziale. In questi pazienti si raccomanda un dosaggio iniziale uguale a 2 mg e l'inizio della terapia deve avvenire sotto stretto controllo medico.

La dose potrà essere incrementata fino a 8 mg una volta al giorno, dopo un mese di trattamento.

In seguito all'inizio della terapia con Perindopril Teva compresse, potrebbe verificarsi ipotensione sintomatica; questo è più probabile per i pazienti trattati in concomitanza con

medicinali diuretici. Si raccomanda pertanto di procedere con cautela, poiché tali pazienti possono presentare deplezione di volume e/o salina.

Se possibile, la terapia con diuretici deve essere interrotta nei 2-3 giorni precedenti l'inizio della terapia con Perindopril Teva compresse (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti ipertesi per i quali non è possibile sospendere la somministrazione del diuretico, occorre iniziare la terapia a base di Perindopril Teva compresse con una dose di 2 mg. Si devono monitorare la funzione renale e la potassiemia. La dose successiva di Perindopril Teva compresse deve essere regolata in funzione della risposta della pressione arteriosa. Se necessario, la terapia con il medicinale diuretico potrà essere ripristinata.

Nei pazienti anziani il trattamento deve iniziare a una dose di 2 mg che potranno essere progressivamente incrementati a 4 mg dopo un mese e poi a 8 mg, se necessario, in base alla funzionalità renale (vedere la tabella sottostante).

Insufficienza cardiaca sintomatica

Si raccomanda di introdurre l'assunzione di Perindopril Teva compresse, di norma associata a un diuretico non risparmiatore di potassio e/o digossina e/o un betabloccante, sotto stretta supervisione medica con una dose iniziale consigliata di 2 mg, assunta al mattino. Questo dosaggio può essere aumentato con incrementi di 2 mg a intervalli non inferiori a 2 settimane fino a 4 mg una volta al giorno, se tollerata. L'adeguamento del dosaggio deve basarsi sulla risposta clinica del singolo paziente.

In pazienti con insufficienza cardiaca grave e in pazienti considerati ad alto rischio (con funzionalità renale compromessa e una tendenza allo squilibrio elettrolitico, pazienti che ricevono contemporaneamente trattamento con diuretici e/o trattamenti con agenti vasodilatatori) il trattamento deve iniziare sotto stretta supervisione medica (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti ad alto rischio di ipotensione sintomatica, ad esempio i pazienti con deplezione di sale con o senza iponatriemia oppure pazienti con ipovolemia o che sono stati sottoposti ad una forte terapia a base di diuretici, devono correggere tali condizioni, se possibile, prima di iniziare la terapia con Perindopril Teva compresse. La pressione arteriosa, la funzionalità renale e il potassio nel siero devono essere attentamente monitorati, sia prima sia durante il trattamento con Perindopril Teva compresse (vedere paragrafo 4.4).

Coronaropatia arteriosa stabile

Perindopril Teva deve essere introdotto alla dose di 4 mg una volta al giorno per due settimane, poi incrementato a 8 mg una volta al giorno, in base alla funzionalità renale e purché la dose di 4 mg sia ben tollerata.

I pazienti anziani devono ricevere una dose di 2 mg una volta al giorno per una settimana, poi 4 mg una volta al giorno la settimana successiva, prima di incrementare il dosaggio fino a 8 mg una volta al giorno, in base alla funzionalità renale (vedere Tabella 1 "Adeguamento del dosaggio in caso di insufficienza renale"). Il dosaggio deve essere incrementato solo se il dosaggio inferiore precedente risulta ben tollerato.

Adeguamento del dosaggio in caso di danno renale

Il dosaggio nei pazienti con danno renale deve essere basato sulla clearance della creatinina, come delineato nella Tabella 1 di seguito riportata.

Tabella 1: Adeguamento del dosaggio in caso di danno renale.

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose raccomandata
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg al giorno
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg al giorno
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg ogni 2 giorni
Pazienti in emodialisi*, $Cl_{CR} < 15$	2 mg il giorno della dialisi

* La clearance del perindoprilato durante la dialisi è pari a 70 ml/min. Per i pazienti in emodialisi, il dosaggio deve essere assunto dopo la dialisi.

Adeguamento del dosaggio in caso di compromissione epatica

Non è necessario alcun adeguamento del dosaggio in pazienti affetti da compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica (di età inferiore a 18 anni)

L'impiego di Perindopril Teva non è raccomandato in bambini di età inferiore a 18 anni, per mancanza di dati relativi a sicurezza ed efficacia.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Si raccomanda l'assunzione di Perindopril Teva compresse una volta al giorno al mattino prima di un pasto. Le compresse devono essere ingerite intere con un bicchiere d'acqua.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alla sostanza attiva, ad altri ACE inibitori o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Anamnesi di angioedema associato a precedente terapia con ACE-inibitori;
- Angioedema ereditario o idiopatico;
- Secondo o terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.6);
- L'uso concomitante di Perindopril Teva con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Coronaropatia arteriosa stabile

Se si verifica un episodio di angina pectoris instabile (indipendentemente dalla sua gravità) durante il primo mese di trattamento con il perindopril, è necessario condurre un'attenta valutazione del rapporto rischi/benefici prima di proseguire il trattamento.

Ipotensione

Gli ACE-inibitori possono provocare un abbassamento della pressione arteriosa. L'ipotensione sintomatica è osservata raramente in pazienti affetti da ipertensione non complicata e si verifica più probabilmente in pazienti sottoposti a deplezione di volume ad esempio in seguito a terapia diuretica, riduzione salina nella dieta, dialisi, diarrea o vomito, o colpiti da grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). È stata

osservata ipotensione sintomatica nei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, accompagnata o meno da insufficienza renale. Ciò può verificarsi con maggior probabilità nei pazienti che hanno gradi più severi di insufficienza cardiaca, come risulta dall'uso di dosi elevate di diuretici dell'ansa, iponatriemia o compromissione della funzione renale. Per i pazienti maggiormente a rischio di ipotensione sintomatica è opportuno effettuare un attento monitoraggio della fase iniziale della terapia e della regolazione del dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Simili considerazioni si riferiscono anche a pazienti affetti da cardiopatie ischemiche o malattie cerebrovascolari, in cui una diminuzione eccessiva della pressione potrebbe causare l'insorgenza di un infarto miocardico o di un evento cerebrovascolare.

In caso di ipotensione, si deve porre il paziente in posizione supina e praticare, se necessario, un'infusione endovenosa di normale soluzione fisiologica. Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione all'impiego di ulteriori dosi che possono essere solitamente somministrate senza difficoltà una volta che la pressione arteriosa sia aumentata dopo incremento della volemia.

In alcuni pazienti normo- o ipotensi con insufficienza cardiaca congestizia, Perindopril Teva compresse può causare un ulteriore abbassamento della pressione sistemica. Si tratta, tuttavia, di un effetto previsto e di solito non è necessario interrompere la terapia. Se l'ipotensione diventa sintomatica, si deve ridurre il dosaggio o interrompere il trattamento con Perindopril Teva compresse.

Stenosi dell'aorta e della valvola mitralica/cardiomiopatia ipertrofica

Come avviene con altri ACE-inibitori, Perindopril Teva compresse deve essere somministrato con cautela nei pazienti con stenosi della valvola mitralica e ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, come ad esempio stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

Danno renale

In caso di danno renale (clearance della creatinina <60 ml/min), il dosaggio iniziale del perindopril deve essere regolato in base alla clearance della creatinina del paziente (vedere paragrafo 4.2) e, successivamente, in funzione della risposta del paziente al trattamento. Il monitoraggio di routine del potassio e della creatinina fanno parte della normale pratica medica per questi pazienti (vedere paragrafo 4.8).

In pazienti affetti da insufficienza cardiaca sintomatica, l'ipotensione che si verifica dopo l'inizio del trattamento con ACE-inibitori può condurre a un ulteriore deterioramento della funzionalità renale. In questo caso è stata segnalata insufficienza renale acuta, generalmente reversibile.

In alcuni pazienti con stenosi arteriosa renale bilaterale o con stenosi dell'arteria afferente al singolo rene, che sono stati trattati con ACE-inibitori, si sono riscontrati aumenti dei livelli di uremia e di creatinina nel siero, che scompaiono solitamente con l'interruzione della terapia. Ciò è particolarmente probabile in pazienti che presentano insufficienza renale. Se è presente anche ipertensione renovascolare vi è un rischio maggiore di ipotensione grave e insufficienza renale. Per questi pazienti il trattamento dovrà essere iniziato sotto stretto controllo medico con dosi ridotte seguito poi da un aggiustamento della dose. Poiché il trattamento con diuretici può essere un fattore che contribuisce a quanto summenzionato, è opportuno interrompere tale trattamento e monitorare la funzionalità renale durante le prime settimane di terapia con Perindopril Teva compresse.

Alcuni pazienti ipertesi senza alcuna apparente patologia renale pre-esistente hanno sviluppato un aumento dei livelli di urea ematica e di creatinina nel siero, solitamente limitato e transitorio, in particolare quando il trattamento con Perindopril Teva compresse è stato associato a un diuretico. È più probabile che questo accada in pazienti con compromissione renale preesistente. Può essere necessario ridurre e/o interrompere il dosaggio del diuretico e/o di Perindopril Teva compresse.

Pazienti in emodialisi

Sono state riscontrate reazioni anafilattoidi in pazienti dializzati con membrane ad alto flusso e trattati in concomitanza con un ACE-inibitore. In tali pazienti si deve considerare l'opportunità di usare un diverso tipo di membrana per dialisi o una diversa classe di anti-ipertensivi.

Trapianto di rene

Non vi è esperienza clinica riguardante la somministrazione di Perindopril Teva compresse in pazienti sottoposti a recente trapianto del rene.

Ipersensibilità/Angioedema

In rari casi è stato riscontrato angioedema al viso, agli arti, alle labbra, alle mucose, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe in pazienti trattati con ACE-inibitori, compreso Perindopril Teva compresse (vedere paragrafo 4.8). Ciò può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In tali casi la somministrazione di Perindopril Teva compresse deve essere prontamente interrotta e deve essere iniziato un monitoraggio appropriato da proseguire fino a completa risoluzione dei sintomi. Nei casi in cui il gonfiore si limiti solo al viso e alle labbra, la condizione generale si risolverà spontaneamente senza bisogno di nessun trattamento, sebbene il trattamento con antistaminici possa essere utile nell'alleviare i sintomi.

L'angioedema associato a edema laringeo può essere fatale. Nel caso di un coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, che può determinare ostruzione delle vie aeree, una terapia di emergenza deve essere somministrata prontamente. Ciò può comprendere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve restare sotto stretto controllo medico finché non si sia verificata una completa e durevole risoluzione dei sintomi.

Nei pazienti di colore è stato osservato un aumento maggiore del tasso di angioedema dovuto agli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina rispetto ai soggetti di altre etnie.

I pazienti con anamnesi di angioedema non correlato a terapia con ACE-inibitori sono maggiormente a rischio di sviluppare angioedema durante il trattamento con ACE-inibitori (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante di inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus)

I pazienti che assumono una terapia concomitante con inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono essere esposti a un rischio maggiore di angioedema (ad es., gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni anafilattoidi durante aferesi di lipoproteine a bassa densità (LDL)

Di rado i pazienti che assumono ACE-inibitori durante l'aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato hanno sviluppato reazioni anafilattoidi tali da risultare

pericolose per la vita. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitori prima di iniziare l'aferesi.

Reazioni anafilattiche durante desensibilizzazione

Alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori durante trattamento di desensibilizzazione (per esempio al veleno di imenotteri) hanno manifestato reazioni anafilattoidi. Negli stessi pazienti è stato possibile evitare tali reazioni con la temporanea sospensione della somministrazione degli ACE-inibitori, ma le reazioni sono ricomparse in seguito a riesposizione accidentale.

Insufficienza epatica

Raramente gli ACE-inibitori sono stati associati a una sindrome che inizia con ittero colestatico e progredisce a necrosi epatica fulminante e (talvolta) morte. L'esatto meccanismo di tale sindrome non è noto. I pazienti trattati con ACE-inibitori che presentano ittero o un marcato aumento degli enzimi epatici devono sospendere l'ACE-inibitore ed essere sottoposti a un controllo medico adeguato (vedere paragrafo 4.8).

Neutropenia/Agranulocitosi/Trombocitopenia/Anemia

In pazienti trattati con ACE-inibitori sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. In pazienti con normale funzionalità renale senza altri fattori complicanti, la neutropenia si verifica raramente. Perindopril Teva deve essere usato con estrema cautela in pazienti con collagenopatia vascolare, in terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo o procainamide o che presentino un insieme di questi fattori complicanti, specialmente se affetti da una preesistente compromissione della funzionalità renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi che, in alcuni casi, non hanno risposto alla terapia intensiva con antibiotici. Se si usa il perindopril in questi pazienti, è opportuno effettuare un monitoraggio periodico della conta leucocitaria e istruire i pazienti a segnalare eventuali segni di infezione.

Etnia

Nei pazienti di etnia nera è stato osservato un aumento maggiore del tasso di angioedema dovuto agli ACE-inibitori rispetto ai soggetti di altre etnie.

Come avviene con altri ACE-inibitori, il perindopril sembra essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa nelle persone di etnia nera rispetto a quelle appartenenti ad altre etnie, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di livelli di renina ridotti nella popolazione di etnia nera ipertesa.

Tosse

È stato segnalato l'insorgere di tosse in seguito all'uso degli ACE-inibitori. Si tratta tipicamente di una tosse non produttiva, persistente, che si risolve con la sospensione della terapia. La tosse indotta da ACE-inibitori deve essere considerata nell'ambito della diagnosi differenziale della tosse.

Chirurgia/Anestesia

Nei pazienti che devono essere sottoposti a un intervento chirurgico importante o durante l'anestesia con agenti ipotensivi, il Perindopril Teva compresse può bloccare la formazione di angiotensina II in seguito al rilascio compensativo di renina. Il trattamento deve essere interrotto un giorno prima dell'intervento chirurgico. L'ipotensione verificatasi a causa di tale meccanismo può essere corretta mediante aumento della volemia.

Iperkaliemia

In alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, perindopril compreso, si sono riscontrati aumenti dei livelli sierici di potassio. I pazienti a rischio di manifestare iperkaliemia includono quelli con insufficienza renale, diabete mellito, ipoaldosteronismo o quelli che fanno uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti salini contenenti potassio; oppure pazienti che assumono altre sostanze attive associate ad aumenti nei livelli sierici di potassio (ad es., eparina, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo). Qualora l'uso concomitante degli agenti summenzionati venga considerato appropriato, si raccomanda un regolare monitoraggio del potassio sierico.

Pazienti diabetici

In pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o insulina, il controllo della glicemia deve essere tenuto sotto stretto controllo nel primo mese di trattamento con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.5).

Litio

Il trattamento concomitante con il litio e il perindopril è generalmente sconsigliato (vedere paragrafo 4.5).

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o surrogati del sale contenenti potassio

La combinazione di perindopril e diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o surrogati del sale contenenti potassio è generalmente non raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Lattosio

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere il medicinale.

Gravidanza

La terapia con ACE-inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antiipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE-inibitore.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Diuretici

In pazienti in terapia diuretica e in particolare pazienti sottoposti a deplezione di volume e/o di sale si può verificare un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa dopo l'inizio della terapia con ACE-inibitori. La possibile insorgenza di effetti ipotensivi può essere ridotta sospendendo la somministrazione del diuretico, aumentando la volemia o l'introduzione di sale prima di iniziare la terapia, con un dosaggio ridotto e progressivo del perindopril.

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o surrogati del sale contenenti potassio

Sebbene i livelli di potassio nel siero rimangano solitamente entro valori normali, in alcuni pazienti trattati con il perindopril si può manifestare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori di potassio (ad es. spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostitutivi del sale che contengono potassio possono portare ad aumenti significativi del potassio sierico. Pertanto, il trattamento concomitante con il perindopril e i medicinali summenzionati non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4). Se l'uso concomitante è indicato a causa di una ipokaliemia dimostrata, si raccomanda estrema cautela e uno stretto monitoraggio del potassio sierico.

Litio

Sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio ed episodi di tossicità durante la somministrazione concomitante di litio e di ACE-inibitori. L'impiego concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità indotta da litio e incrementare ulteriormente il rischio già aumentato di effetti tossici indotti da litio associato all'uso di ACE-inibitori. Si sconsiglia l'impiego del perindopril in associazione con il litio, ma, se l'associazione è necessaria, si deve eseguire un accurato monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali antiinfiammatori non steroidei (FANS) inclusa aspirina > 3 g/die

La somministrazione di un medicinale antinfiammatorio non steroideo può ridurre l'effetto antipertensivo degli ACE-inibitori. Inoltre, i FANS e gli ACE-inibitori esercitano un effetto additivo sull'aumento dei livelli sierici di potassio e possono determinare un peggioramento della funzionalità renale. Tali effetti sono di solito reversibili. Raramente può verificarsi un'insufficienza renale acuta, specialmente in pazienti con compromissione della funzione renale come gli anziani o i soggetti disidratati.

Vasodilatatori e agenti antipertensivi

L'impiego concomitante di questi medicinali può aumentare gli effetti ipotensivi del perindopril. L'impiego concomitante di nitroglicerina ed altri nitrati o altri vasodilatatori può ulteriormente ridurre la pressione arteriosa.

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Raccadotril

È noto che gli ACE inibitori (ad es., perindopril) possono causare angioedema. Questo rischio può essere aumentato quando usati in concomitanza con racecadotril (un medicinale utilizzato per il trattamento della diarrea acuta).

Inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus)

I pazienti che assumono una terapia con inibitori di mTOR possono essere esposti a un maggiore rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4)

Cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)

I pazienti che assumono cotrimossazolo concomitante (trimetoprim/sulfametossazolo) possono essere esposti a un maggiore rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).

Agenti antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e di antidiabetici (insuline, medicinali ipoglicemizzanti orali) può aumentare l'effetto ipoglicemizzante con conseguente rischio di ipoglicemia. Questo effetto si verifica con maggiore probabilità nelle prime settimane di terapia combinata e nei pazienti con compromissione renale.

Acido acetilsalicilico, trombolitici, betabloccanti, nitrati

Il perindopril può essere assunto in concomitanza con acido acetilsalicilico (quando usato come trombolitico), trombolitici, betabloccanti e/o nitrati.

Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici

L'impiego concomitante di alcuni anestetici, antidepressivi triciclici ed antipsicotici con gli ACE-inibitori può determinare un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa (vedere il paragrafo 4.4).

Simpaticomimetici

I simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antipertensivi degli ACE-inibitori.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'uso degli ACE-inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli ACE-inibitori è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Gravidanza

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antiipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE-inibitore.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE-inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE-inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.
I neonati le cui madri abbiano assunto ACE-inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Perindopril Teva durante l'allattamento, Perindopril Teva non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Nel caso di guida di autoveicoli o uso di macchinari è opportuno considerare la possibilità che insorgano capogiri e affaticamento

4.8 Effetti indesiderati

Durante il trattamento con il perindopril sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati, i quali sono stati classificati in base alla seguente frequenza:

molto comune (>1/10), comune (>1/100, <1/10), non comune (>1/1000, <1/100), raro (>1/10.000, <1/1000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Esami diagnostici

Possono manifestarsi incrementi dell'urea ematica e della creatinina plasmatica, iperkaliemia che scompare in seguito ad interruzione del trattamento, soprattutto in presenza di insufficienza renale, insufficienza cardiaca grave e ipertensione renovascolare. Un aumento degli enzimi epatici e della bilirubina serica sono stati evidenziati in rari casi.

Patologie cardiache

Comune: ipotensione ed effetti correlati all'ipotensione.

Molto raro: aritmia, angina pectoris, infarto del miocardio e ictus, probabilmente secondari a eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raramente sono stati riportati diminuzione dell'emoglobina e dell'ematocrito, trombocitopenia, leucopenia/neutropenia, e casi di agranulocitosi o pancitopenia. In pazienti affetti da insufficienza congenita di G-6PDH, sono stati riportati casi molto rari di anemia emolitica (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, capogiri, vertigini, parestesia.

Molto raro: stato confusionale.

Patologie dell'occhio

Comune: disturbi visivi.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: tinnito.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: tosse, dispnea.

Non comune: broncospasmo.

Molto raro: polmonite eosinofila, rinite.

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, vomito, dolori addominali, disgeusia, dispepsia, diarrea, stipsi.

Non comune: secchezza delle fauci.

Molto raro: pancreatite.

Patologie renali e urinarie

Non comune: insufficienza renale.

Molto raro: insufficienza renale acuta.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzioni cutanee, prurito.

Non comune: angioedema di viso, estremità, labbra, membrane mucose, lingua, glottide e/o laringe, orticaria (vedere paragrafo 4.4).

Raro: aggravamento della psoriasi

Molto raro: eritema multiforme.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: crampi muscolari.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: astenia.

Non comune: sudorazione.

Patologie epatobiliari

Molto raro: epatite citolitica o colestatica (vedere paragrafo 4.4).

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: impotenza.

Disturbi psichiatrici

Non comune: alterazioni dell'umore o disturbi del sonno.

Sperimentazioni cliniche

Durante il periodo randomizzato dello studio EUROPA, sono state raccolte solo segnalazioni di eventi avversi gravi. Pochi pazienti hanno manifestato eventi avversi gravi: 16 (0,3%) dei 6.122 pazienti trattati con il perindopril e 12 (0,2%) dei 6.107 pazienti trattati con placebo. Tra i pazienti trattati con il perindopril, è stata osservata ipotensione in 6 pazienti, angioedema in 3 pazienti e arresto cardiaco improvviso in 1 paziente. Un numero maggiore di pazienti in trattamento con il perindopril rispetto ai pazienti trattati con placebo

si sono ritirati dallo studio a causa di tosse, ipotensione o altra intolleranza al perindopril, 6,0% (n=366) rispetto a 2,1% (n=129) rispettivamente.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Si dispone solo di dati limitati in relazione al sovradosaggio nell'uomo. I sintomi associati a sovradosaggio di ACE-inibitori possono comprendere: ipotensione, shock circolatorio, disturbi degli elettroliti, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiro, ansia e tosse.

Il trattamento consigliato nel sovradosaggio è l'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione antishock. Se disponibile, può essere preso in considerazione anche il trattamento mediante infusione di angiotensina II e/o l'iniezione endovenosa di catecolamine. Il perindopril può essere eliminato dalla circolazione corporea mediante emodialisi (vedere paragrafo 4.4). Una terapia con pacemaker è indicata se la bradicardia è refrattaria alla terapia. Si devono monitorare frequentemente i segni vitali, le concentrazioni di creatinina e degli elettroliti sierici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori, non associati, codice ATC: C09A A04.

Meccanismo d'azione

Il perindopril è un inibitore dell'enzima che converte l'angiotensina I in angiotensina II (Enzima di Conversione dell'Angiotensina, ACE). L'enzima di conversione o chinasi è una esopeptidasi che consente la conversione di angiotensina I nel vasocostrittore angiotensina II, oltre a causare la degradazione del vasodilatatore bradichinina in un eptapeptide inattivo. L'inibizione dell'ACE porta a una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di angiotensina II, che produce un aumento dell'attività plasmatica della renina (per inibizione del feedback negativo del rilascio di renina) e riduce la secrezione di aldosterone. Poiché l'enzima ACE inattiva la bradichinina, l'inibizione di tale enzima determina un aumento dell'attività dei sistemi callicreina-chinina circolanti e locali (e pertanto anche l'attivazione del sistema delle prostaglandine). È possibile che questo meccanismo contribuisca all'azione ipotensiva degli ACE-inibitori e sia parzialmente responsabile di alcuni dei loro effetti collaterali (ad esempio, tosse).

Il perindopril agisce attraverso il suo metabolita attivo, il perindoprilato. Gli altri metaboliti non evidenziano inibizione dell'attività dell'enzima ACE in vitro.

Efficacia e sicurezza clinica

Ipertensione

Il perindopril è attivo in tutti i gradi di ipertensione: lieve, moderata, grave; si osserva una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica, sia in posizione supina sia in posizione eretta.

Il perindopril riduce la resistenza vascolare periferica conducendo a una riduzione della pressione arteriosa. Di conseguenza, il flusso sanguigno periferico aumenta senza alcun effetto sulla frequenza cardiaca.

Di norma, il flusso sanguigno renale aumenta mentre la velocità di filtrazione glomerulare (VFG) rimane invariata.

L'attività antipertensiva è massima tra le 4 e le 6 ore dopo una dose singola ed è mantenuta tale per almeno 24 ore: gli effetti minimi corrispondono all'incirca all'87-100% degli effetti massimi.

La diminuzione della pressione arteriosa si verifica rapidamente. Nei pazienti che rispondono, la normalizzazione si raggiunge entro un mese e persiste senza insorgenza di tachifilassi.

L'interruzione del trattamento non causa un effetto di rimbalzo.

Il perindopril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

È stato confermato che, nell'uomo, il perindopril evidenzia proprietà vasodilatatorie. Migliora l'elasticità delle grandi arterie e diminuisce il rapporto media/ lume delle piccole arterie.

Una terapia aggiuntiva con un diuretico tiazidico produce una sinergia di tipo additivo. La combinazione tra un ACE-inibitore e un diuretico tiazidico diminuisce anche il rischio di ipokaliemia indotto da trattamento con i diuretici.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o

entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Insufficienza cardiaca

Perindopril Teva compresse riduce il lavoro cardiaco tramite una diminuzione del precarico e del postcarico.

Studi condotti su pazienti con insufficienza cardiaca hanno dimostrato:

- diminuzione della pressione di riempimento ventricolare sinistro e destro;
- diminuzione della resistenza vascolare periferica totale;
- aumento della gittata cardiaca e indice cardiaco migliorato.

Nell'ambito di studi comparativi, la prima somministrazione di 2 mg di Perindopril Teva compresse a pazienti con insufficienza cardiaca da lieve a moderata non era associata a riduzione significativa della pressione arteriosa, se messa a confronto con placebo.

Pazienti affetti da coronaropatia arteriosa stabile

Lo studio EUROPA è una sperimentazione clinica multicentrica, internazionale, randomizzata, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 4 anni.

Dodicimiladuecentodiciotto pazienti (12 218) di età superiore a 18 anni sono stati randomizzati a perindopril 8 mg (n=6.110) o placebo (n=6.108).

La popolazione in studio presentava evidenza di coronaropatia senza alcuna evidenza di segni clinici di insufficienza cardiaca. Nel complesso, il 90% dei pazienti aveva avuto in precedenza un infarto del miocardio e/o una precedente rivascolarizzazione coronaria. La maggior parte dei pazienti ricevevano il medicinale in studio, in aggiunta alla terapia convenzionale, inclusi inibitori piastrinici, agenti lipidi-riducenti e betabloccanti.

Il criterio di efficacia principale era il criterio composito di mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e/o arresto cardiaco con rianimazione efficace. Il trattamento con il perindopril 8 mg una volta al giorno ha determinato una riduzione assoluta significativa dell'endpoint primario di 1,9% (riduzione del rischio relativo del 20%, 95%CI [9,4; 28,61 - p<0,001]).

In pazienti con infarto del miocardio e/o rivascolarizzazione, è stata osservata una riduzione assoluta del 2,2% corrispondente a una RRR di 22,4% (95%CI [12,0; 31,61 - p<0,001]) nell'endpoint primario rispetto a placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, l'assorbimento del perindopril è rapido e la concentrazione di picco è completa entro 1 ora. La biodisponibilità va da 65 a 70%.

Circa il 20% della quantità totale del perindopril assorbito è convertito nel perindoprilato, il metabolita attivo. Oltre al perindoprilato attivo, il perindopril dà luogo a cinque metaboliti, tutti inattivi. L'emivita nel plasma del perindopril è pari a 1 ora. La concentrazione di picco del perindoprilato nel plasma si raggiunge entro 3-4 ore.

Poiché l'assunzione di alimenti diminuisce la conversione al perindoprilato, e perciò la biodisponibilità, Perindopril Teva compresse deve essere somministrato per via orale in una dose singola mattutina prima di un pasto.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è di circa 0,2 l/kg per il perindoprilato libero. Il legame proteico è debole (il legame del perindoprilato all'enzima di conversione dell'angiotensina è inferiore al 30%) ma è concentrazione-dipendente.

Eliminazione

Il perindoprilato è eliminato tramite le urine e l'emivita della frazione libera è di circa 3-5 ore. La dissociazione del perindoprilato legato all'enzima ACE determina un'emivita di eliminazione effettiva di 25 ore, permettendo di raggiungere lo stato stazionario entro 4 giorni.

Dopo una somministrazione ripetuta non si osserva accumulo del perindopril.

Popolazione speciale

L'eliminazione del perindoprilato diminuisce negli anziani e anche nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale. È necessario l'adeguamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale in base al livello dell'alterazione (clearance della creatinina).

La clearance della dialisi del perindoprilato è pari a 70 ml/min.

La cinetica del perindopril è modificata nei pazienti affetti da cirrosi: la clearance epatica della molecola origine è dimezzata. Tuttavia la quantità del perindoprilato formata non si riduce e pertanto non è necessario alcun adeguamento del dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità orale cronica (su ratti e scimmie) l'organo bersaglio è il rene, con danno reversibile.

Non è stata osservata mutagenicità negli studi in vitro o in vivo.

Studi di tossicologia riproduttiva (su ratti, topi, conigli e scimmie) non hanno evidenziato segni di embriossicità o teratogenicità. Tuttavia, gli inibitori dell'enzima ACE, come classe, hanno evidenziato induzione di effetti avversi sullo sviluppo tardivo del feto, determinando decesso fetale ed effetti congeniti in roditori e conigli: sono state osservate lesioni renali e aumento della mortalità peri- e post-natale.

Non è stata osservata carcinogenicità nell'ambito di studi a lungo termine condotti su ratti e topi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina (E460)

Lattosio anidro

Silice colloidale anidra
Magnesio stearato (E572)
Amido di mais

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

PVC / VMCH rivestito di un foglio alluminio
36 mesi
Dopo la prima apertura della bustina protettiva:
30 giorni

Blister di alluminio-alluminio:
24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

PVC / VMCH rivestito di un foglio alluminio

Mantenere il blister nella bustina protettiva all'interno della confezione originale, per proteggerlo dall'umidità.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Usare entro 30 giorni dall'apertura.

Blister di alluminio-alluminio:

Mantenere il blister nella bustina protettiva all'interno della confezione originale, per proteggerlo dall'umidità.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Perindopril Teva 4 mg compresse è confezionato in un involucro di alluminio rivestito con PVC/VMCH trasparente incolore.

I blisters vengono confezionati in bustine di alluminio contenenti un filtro di gel di silice (essiccante). Le bustine sigillate vengono, poi, confezionate nelle scatole.

Perindopril Teva 4 mg è anche confezionato in blister di alluminio-alluminio da premere.

Perindopril Teva 4 mg compresse è disponibile in confezioni da 14, 15, 30, 60, 90 e 120 compresse.

Non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. – Piazzale Luigi Cadorna, 4 – 20123 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Perindopril Teva 4 mg compresse – 30 compresse – A.I.C. n. 038538017
Perindopril Teva 4 mg compresse – 14 compresse – A.I.C. n. 038538029

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 giugno 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco