

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Perindopril e Indapamide Teva Italia 10 mg/2,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di perindopril tosilato equivalenti a 6,816 mg di perindopril, convertito in situ a perindopril sodico, e 2,5 mg di indapamide.

Eccipiente con effetto noto: 296,224 mg di lattosio monoidrato per compressa.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film bianca, rotonda e biconvessa, di circa 10 mm di diametro, piatta su entrambi i lati.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Perindopril e Indapamide Teva Italia è indicato come terapia sostitutiva per il trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale in pazienti già controllati con perindopril e indapamide somministrati contemporaneamente allo stesso dosaggio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Una compressa di Perindopril e Indapamide Teva Italia 10 mg/2,5 mg compresse rivestite con film al giorno come dose singola, preferibilmente da assumere al mattino e prima di un pasto.

Anziani (vedere paragrafo 4.4)

Negli anziani, la creatinina plasmatica deve essere adattata in relazione all'età, al peso e al sesso. I pazienti anziani possono essere trattati se la funzionalità renale è normale e dopo valutazione della risposta pressoria.

Danno renale (vedere paragrafo 4.4)

In caso di danno renale grave e moderato (clearance della creatinina inferiore a 60 ml/min), il trattamento è controindicato.

La pratica medica corrente deve prevedere un controllo frequente della creatinina e del potassio.

Compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2)

Il trattamento è controindicato in caso di grave compromissione epatica.

Non è necessario modificare la dose nei pazienti con compromissione epatica moderata.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Perindopril e Indapamide Teva Italia nei bambini e negli adolescenti non sono ancora state stabilite. Non vi sono dati disponibili. Perindopril e Indapamide Teva Italia non deve essere somministrato a bambini ed adolescenti.

Modo di somministrazione

Uso orale

4.3 Controindicazioni

Correlate a perindopril:

- Ipersensibilità alla sostanza attiva o ad ogni altro ACE-inibitore
- Anamnesi di angioedema (edema di Quincke) associato a precedente terapia con ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.4)
- Angioedema ereditario/idiopatico
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Uso concomitante di Perindopril e Indapamide Teva Italia con medicinali contenenti aliskiren nei pazienti affetti da diabete mellito o danno renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Correlate ad indapamide:

- Ipersensibilità alla sostanza attiva o a qualsiasi altra sulfonamide
- Danno renale grave e moderato (clearance della creatinina inferiore a 60 ml/min)
- Encefalopatia epatica
- Insufficienza epatica grave
- Ipokaliemia
- Questo medicinale è generalmente sconsigliato in caso di associazione con farmaci non antiaritmici che provocano torsioni di punta (vedere paragrafo 4.5)
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Correlate a Perindopril e Indapamide Teva Italia:

- Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

A causa della mancanza di sufficiente esperienza terapeutica, Perindopril e Indapamide Teva Italia non deve essere impiegato in:

- Pazienti in dialisi
- Pazienti con insufficienza cardiaca scompensata non trattata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali

Comuni a perindopril e indapamide:

Litio

La combinazione di litio con l'associazione perindopril e indapamide è generalmente non raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Correlate a perindopril:

Duplica 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.

Medicinali risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio

L'associazione di perindopril con medicinali risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio è generalmente non raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia/anemia:

In pazienti trattati con ACE-inibitori sono stati riscontrati casi di neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con funzione renale normale e in assenza di altri fattori complicanti, raramente compare neutropenia. Il perindopril deve essere somministrato con estrema cautela a pazienti con collagenopatie, in terapia con agenti immunosoppressori, trattati con allopurinolo o procainamide, o che presentino una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di pre-esistente danno renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi che in pochi casi non hanno risposto a una terapia antibiotica ad ampio spettro. Se questi pazienti vengono trattati con perindopril, si raccomanda di eseguire periodicamente la conta dei globuli bianchi e di invitare questi pazienti a segnalare qualunque segno di infezione (ad es. mal di gola, febbre) (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Ipersensibilità/angioedema:

Angioedema del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe è stato raramente segnalato in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, perindopril incluso (vedere paragrafo 4.8). Ciò può verificarsi in qualunque momento durante la terapia. In questi casi il trattamento con perindopril deve essere immediatamente sospeso e deve essere intrapreso un controllo appropriato per assicurare la completa risoluzione dei sintomi prima della dimissione del paziente. Nel caso di edema limitato al volto e alle labbra la reazione si è generalmente risolta senza trattamento, sebbene gli antistaminici siano stati utili nell'alleviare i sintomi.

Angioedema associato ad edema laringeo può essere fatale. Nel caso in cui ci sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, che può provocare l'ostruzione delle vie aeree, deve essere somministrata prontamente una terapia appropriata, che può includere una soluzione di epinefrina sottocutanea a 1:1000 (da 0,3 ml a 0,5 ml) e/o misure per il mantenimento della pervietà delle vie aeree.

Nei pazienti di etnia nera trattati con ACE-inibitori è stata riportata una maggiore incidenza di angioedema rispetto ai pazienti di altre etnie.

Pazienti con anamnesi di angioedema non correlato al trattamento con ACE-inibitore possono presentare un rischio maggiore di comparsa di angioedema quando trattati con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.3).

Raramente è stato riscontrato angioedema intestinale in pazienti trattati con ACE-inibitori. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non c'era un precedente angioedema al volto e i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato per mezzo di procedure quali scansione TC dell'addome, ultrasuoni, oppure in corso di intervento chirurgico, e i sintomi si sono risolti dopo l'interruzione dell'ACE-inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti trattati con ACE-inibitori che presentino dolore addominale.

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 trattamento di desensibilizzazione

In pazienti in terapia con ACE-inibitori e sottoposti a trattamento desensibilizzante per il veleno di imenotteri (api, vespe) sono stati riportati casi isolati di reazioni anafilattoidi severe e a rischio di vita per il soggetto. Gli ACE-inibitori devono essere impiegati con cautela in pazienti allergici desensibilizzati ed evitati in quelli che si stanno sottoponendo a immunoterapia al veleno. Comunque, tali reazioni possono essere prevenute con la sospensione temporanea dell'ACE-inibitore, almeno 24 ore prima del trattamento, nei pazienti che richiedono sia ACE-inibitori sia la desensibilizzazione.

Reazioni anafilattoidi durante l'aferesi delle LDL

Raramente, in pazienti trattati con ACE-inibitori sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con dextran solfato sono stati riportati casi di reazioni anafilattoidi a rischio di vita per il soggetto. Queste reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente il trattamento con l'ACE-inibitore prima di ogni aferesi.

Pazienti in emodialisi

In pazienti in dialisi con membrane ad alto flusso (ad es., AN 69®) e in terapia concomitante con ACE-inibitore sono state segnalate reazioni anafilattoidi. Per questi pazienti deve essere preso in considerazione l'impiego di un tipo diverso di membrane per dialisi o di una classe diversa di agenti antiipertensivi.

Gravidanza

La terapia con ACE-inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza, si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi 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).

Correlate ad indapamide:

Encefalopatia epatica

Quando la funzione epatica è compromessa, i diuretici tiazidici e affini possono provocare un'encefalopatia epatica. Se questo si verifica, la somministrazione del diuretico deve essere immediatamente sospesa.

Fotosensibilità

Con i diuretici tiazidici e affini, sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se la reazione di fotosensibilità compare durante il trattamento, se ne raccomanda l'interruzione. Se la risomministrazione del diuretico è ritenuta necessaria, si raccomanda di proteggere le aree esposte al sole o ai raggi artificiali UVA.

Precauzioni d'uso

Comuni a perindopril e indapamide:

Danno renale:

In caso di danno renale grave e moderato (clearance della creatinina < 60 ml/min), il trattamento è controindicato.

In alcuni pazienti ipertesi senza lesioni renali apparenti preesistenti e per i quali i valori renali degli esami del sangue hanno mostrato un'insufficienza renale funzionale, il trattamento deve essere sospeso ed eventualmente ripreso a dose ridotta oppure con uno solo dei componenti.

La pratica corrente deve prevedere per questi pazienti un controllo regolare del potassio e della creatinina, da effettuarsi dopo due settimane di trattamento e, successivamente, ogni 2 mesi durante periodo di stabilità

terapeutica. È stato riscontrato danno renale principalmente nei pazienti con grave insufficienza cardiaca o sottostante danno renale, compresa la stenosi dell'arteria renale.

Il farmaco è generalmente non raccomandato in caso di stenosi bilaterale dell'arteria renale o di funzionalità ridotta ad un solo rene.

Ipotensione e deplezione idroelettrolitica

Esiste il rischio di ipotensione improvvisa in presenza di preesistente deplezione sodica (in particolare in pazienti con stenosi dell'arteria renale). Pertanto, i segni clinici di deplezione idroelettrolitica, che può sopraggiungere in occasione di un episodio intercorrente di diarrea o di vomito, devono essere sistematicamente ricercati. Deve essere effettuato un controllo regolare degli elettroliti plasmatici di questi pazienti.

Una marcata ipotensione può richiedere l'esecuzione di un'infusione endovenosa di soluzione salina isotonica. Un'ipotensione transitoria non costituisce controindicazione al proseguimento del trattamento. Una volta ristabilita una soddisfacente volemia ed una soddisfacente pressione arteriosa, è possibile riprendere il trattamento a posologia ridotta oppure con uno solo dei componenti.

Livelli di potassio

L'associazione di perindopril e indapamide non esclude la comparsa di ipokaliemia, soprattutto nei pazienti diabetici o con insufficienza renale. Come per ogni altro agente antiipertensivo che contiene un diuretico, deve essere effettuato un controllo regolare del potassio plasmatico.

Correlate a perindopril:

Tosse

A seguito di somministrazione degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stata riportata la comparsa di una tosse secca, le cui caratteristiche sono la persistenza e la scomparsa dopo interruzione del trattamento. In presenza di questo sintomo si deve considerare una possibile eziologia iatrogena. Nel caso in cui la prescrizione di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina sia tuttavia preferita, si può considerare di continuare il trattamento.

Popolazione pediatrica

Nei bambini e negli adolescenti, l'efficacia e la tollerabilità del perindopril, da solo o in associazione, non sono state accertate.

Rischio di ipotensione arteriosa e/o di insufficienza renale (in caso di insufficienza cardiaca, deplezione idroelettrolitica, ecc...)

È stata osservata una stimolazione notevole del sistema renina-angiotensina-aldosterone, in particolare nel corso di deplezioni marcate di acqua ed elettroliti (stretto regime iposodico o trattamento diuretico prolungato), in pazienti con pressione arteriosa inizialmente bassa, in caso di stenosi dell'arteria renale, di insufficienza cardiaca congestizia o di cirrosi con edema e ascite.

Il blocco di questo sistema da parte di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina può pertanto provocare, soprattutto alla prima assunzione e nel corso delle prime due settimane di trattamento, un brusco calo pressorio e/o un innalzamento della creatinina plasmatica, segno di un'insufficienza renale funzionale. Occasionalmente questa può essere ad insorgenza acuta, benché raramente, e con un tempo di insorgenza variabile.

In questi casi, il trattamento deve essere iniziato ad una dose più bassa e aumentato progressivamente.

Anziani

Prima dell'inizio del trattamento devono essere controllate la funzionalità renale e i livelli di potassio. La dose deve essere adattata ulteriormente in funzione della risposta pressoria, in particolare in caso di deplezione idroelettrolitica, per evitare la comparsa di improvvisa ipotensione.

Aterosclerosi

Il rischio di ipotensione è presente in tutti i pazienti, ma è necessaria particolare prudenza con pazienti affetti da cardiopatia ischemica o insufficienza circolatoria cerebrale, iniziando il trattamento ad un dosaggio

ridotto.

Ipertensione nefrovascolare

Il trattamento dell'ipertensione arteriosa nefrovascolare è la rivascolarizzazione. Comunque, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina possono risultare utili per quei pazienti affetti da un'ipertensione nefrovascolare in attesa di un intervento chirurgico correttivo o quando esso non è possibile.

Il trattamento con Perindopril e Indapamide Teva Italia non è appropriato in pazienti con stenosi dell'arteria renale accertata o sospetta poiché il trattamento deve essere iniziato in ambiente ospedaliero ad una dose più bassa di quella di Perindopril e Indapamide Teva Italia.

Scompenso cardiaco/insufficienza cardiaca grave

Nei pazienti con insufficienza cardiaca grave (stadio IV), il trattamento con Perindopril e Indapamide Teva Italia 10 mg/2,5 mg non è appropriato poiché il trattamento deve iniziare sotto stretto controllo medico e ad una dose iniziale ridotta. Non interrompere un eventuale trattamento con beta-bloccanti nel paziente iperteso con insufficienza coronarica: l'ACE-inibitore deve essere associato al beta-bloccante.

Pazienti diabetici

Nei pazienti con diabete mellito insulino dipendente (tendenza spontanea all'aumento dei livelli di potassio), il trattamento con Perindopril e Indapamide Teva Italia 10 mg/2,5 mg non è appropriato poiché il trattamento deve iniziare sotto stretto controllo medico e ad una dose iniziale ridotta. Non interrompere un eventuale trattamento con beta-bloccanti nel paziente iperteso con insufficienza coronarica: l'ACE-inibitore deve essere associato al beta-bloccante.

Nei pazienti diabetici precedentemente trattati con antidiabetici orali o insulina, vale a dire durante il primo mese di trattamento con ACE-inibitore, i livelli di glicemia devono essere attentamente controllati (vedere paragrafo 4.5).

Differenze etniche

Al pari di altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, perindopril può essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa in pazienti di etnia nera rispetto ai pazienti di altre etnie, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di ridotte concentrazioni di renina nella popolazione ipertesa di etnia nera.

Intervento chirurgico/anestesia

In caso di anestesia, soprattutto quando l'anestesia è effettuata con agenti a potenziale ipotensivo, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina possono provocare ipotensione. Per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina a lunga durata d'azione, come perindopril, si raccomanda, se possibile, di interrompere il trattamento un giorno prima dell'intervento chirurgico.

Stenosi della valvola aortica o mitrale/cardiomiopatia ipertrofica

Gli ACE-inibitori devono essere utilizzati con cautela in pazienti con ostruzione del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro.

Insufficienza epatica

In rari casi, gli ACE-inibitori sono stati associati ad una sindrome che inizia con ittero colestatico e progredisce verso la necrosi epatica fulminante e (talora) la morte. Il meccanismo di tale sindrome non è noto. Pazienti in trattamento con ACE-inibitori che sviluppano ittero o un marcato incremento degli enzimi epatici devono interrompere l'assunzione dell'ACE-inibitore e ricevere una appropriata assistenza medica (vedere paragrafo 4.8).

Iperkaliemia

In alcuni pazienti in terapia con ACE-inibitori, perindopril incluso, è stato osservato un aumento delle concentrazioni sieriche di potassio. I fattori di rischio per l'insorgenza di iperkaliemia includono insufficienza renale, peggioramento della funzione renale, età (> 70 anni), diabete mellito, ipoaldosteronismo, eventi concomitanti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi

metabolica e uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (ad es., spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; sono inoltre a rischio più elevato i pazienti che assumono altri farmaci associati ad un incremento del potassio sierico (ad es. eparina, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo, altri ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, acido acetilsalicilico ≥ 3 g/giorno, inibitori della COX-2 e FANS non selettivi, agenti immunosoppressori come ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim). L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, in particolare nei pazienti con funzione renale compromessa, può portare ad un aumento significativo del potassio sierico. L'iperkaliemia può causare aritmie serie e talvolta fatali. Se si ritiene opportuno l'uso concomitante degli agenti sopra menzionati, questi devono essere utilizzati con cautela e deve essere effettuato un frequente monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Correlate ad indapamide:

Equilibrio idroelettrolitico

Livelli di sodio

Devono essere controllati prima di iniziare il trattamento e, in seguito, ad intervalli regolari. Il calo dei livelli di sodio può essere inizialmente asintomatico, e un controllo regolare è quindi indispensabile. Il controllo deve essere effettuato ancor più di frequente negli anziani e nei pazienti cirrotici (vedere paragrafi 4.8 e 4.9). Qualsiasi trattamento diuretico può causare iponatriemia, a volte con conseguenze molto gravi. L'iponatriemia associata ad ipovolemia può essere responsabile di disidratazione e ipotensione ortostatica. La perdita concomitante di ioni cloruro può portare ad alcalosi metabolica compensatoria secondaria: l'incidenza e il grado di questo effetto sono lievi.

Livelli di potassio

La deplezione di potassio associata ad ipokaliemia rappresenta il rischio maggiore dei diuretici tiazidici e affini. Il rischio di insorgenza di livelli ridotti di potassio ($< 3,4$ mmol/l) deve essere prevenuto in alcuni pazienti ad alto rischio quali gli anziani e/o denutriti, se prendono o meno trattamenti multipli, i cirrotici con edema e ascite, i coronaropatici ed i pazienti con insufficienza cardiaca. In questi casi, l'ipokaliemia potenzia la tossicità cardiaca dei glicosidi cardiaci ed il rischio di disordini del ritmo cardiaco. Anche i soggetti con intervallo QT lungo, di origine sia congenita che iatrogena, sono a rischio. L'ipokaliemia, come pure la bradicardia, agisce come fattore che favorisce l'insorgenza di disordini gravi del ritmo cardiaco, soprattutto di torsioni di punta, che possono essere fatali. In tutti questi casi, è necessario un controllo più frequente dei livelli di potassio. Il primo controllo dei livelli di potassio plasmatico deve essere effettuato nel corso della prima settimana di trattamento. Se si rilevano bassi livelli di potassio, si richiede la loro correzione.

Livelli di calcio

I diuretici tiazidici e affini possono ridurre l'escrezione urinaria del calcio e provocare un aumento leggero e transitorio dei livelli di calcio plasmatici. Un aumento marcato dei livelli di calcio può essere correlato ad un iperparatiroidismo non diagnosticato. In questi casi il trattamento deve essere interrotto prima di indagare la funzione paratiroidea.

Glicemia

È importante, nei pazienti diabetici, effettuare un controllo della glicemia soprattutto in presenza di bassi livelli di potassio.

Acido urico

Nei pazienti iperuricemici, può aumentare la tendenza ad attacchi di gotta.

Funzione renale e diuretici

I diuretici tiazidici e affini sono pienamente efficaci quando la funzione renale è normale o minimamente compromessa (livelli di creatinina inferiori a valori dell'ordine di 25 mg/l, ovvero 220 μ mol/l nell'adulto). Nell'anziano, il valore dei livelli di creatinina nel plasma deve essere aggiustato tenendo conto dell'età, del peso e del sesso del paziente, secondo la formula di Cockcroft:

$Cl_{cr} = (140 - \text{età}) \times \text{peso corporeo} / 0,814 \times \text{livello di creatinina nel plasma}$

con:

l'età espressa in anni

il peso corporeo espresso in kg

il livello di creatinina nel plasma espresso in micromol/l

Questa formula è valida per gli anziani di sesso maschile e deve essere corretta per le donne moltiplicando il risultato per 0,85.

L'ipovolemia, dovuta alla perdita di acqua e di sodio causata dal diuretico ad inizio trattamento, provoca una riduzione della filtrazione glomerulare. Ne può derivare un aumento dell'urea ematica e dei livelli di creatinina. Questa insufficienza renale funzionale transitoria non provoca conseguenze nel paziente con funzione renale normale, ma può invece aggravare un danno renale preesistente.

Sportivi

Gli sportivi devono prestare attenzione sul fatto che questo prodotto contiene un principio attivo che può indurre una reazione positiva ai test di controllo antidoping.

Miopia acuta e glaucoma secondario ad angolo chiuso

Medicinali sulfonamidici, o derivati sulfonamidici, possono causare una reazione idiosincrasica risultante in miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso, se non trattato, può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario deve prevedere l'interruzione del medicinale il prima possibile. Se la pressione oculare rimane incontrollata, potrebbe essere necessario considerare un tempestivo trattamento medico o chirurgico. Un fattore di rischio per lo sviluppo di glaucoma acuto ad angolo chiuso può includere una storia di allergie a penicillina e sulfonamidi.

Eccipienti

Perindopril e Indapamide Teva Italia non deve essere somministrato nei pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit della Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Comuni a perindopril e indapamide

Associazioni non raccomandate:

Litio: aumenti reversibili delle concentrazioni di litio nel siero e della tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con ACE-inibitori. Non è raccomandata l'associazione di perindopril e indapamide con litio, ma qualora si rendesse necessaria tale associazione, deve essere effettuato un controllo rigoroso dei livelli di litio nel siero (vedere paragrafo 4.4).

Associazioni che necessitano di particolari precauzioni di impiego:

- Baclofene: Potenzamento dell'effetto antiipertensivo. Controllo della pressione arteriosa e della funzione renale e adattamento della dose dell'antiipertensivo, se necessario.
- Farmaci antinfiammatori non steroidei (**FANS**) (compreso l'acido acetilsalicilico ≥ 3 g/giorno): quando gli ACE-inibitori vengono somministrati contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (ad es. l'acido acetilsalicilico a regimi di dosaggio antinfiammatorio, inibitori delle COX-2 e FANS non selettivi), può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antiipertensivo. L'uso concomitante di ACE-inibitori e FANS può portare ad un maggiore rischio di peggioramento della funzionalità renale, compresa insufficienza renale acuta, e ad un aumento del potassio sierico, in particolare nei pazienti con preesistente insufficienza renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela, in particolare negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e, in seguito, periodicamente.

Associazioni da tenere sotto sorveglianza:

- Antidepressivi imipramina-simili (triciclici), neurolettici: potenziamento dell'effetto antiipertensivo e potenziamento del rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo).

Correlate a perindopril:

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 (incluso il danno renale acuto) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Medicinali che inducono iperkaliemia

Alcuni medicinali o classi terapeutiche possono aumentare il verificarsi di iperkaliemia: aliskiren, sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, FANS, eparina, agenti immunosoppressori come ciclosporina e tacrolimus, trimetoprim. La combinazione di questi medicinali aumenta il rischio di iperkaliemia.

Associazioni controindicate (vedere paragrafo 4.3):

Aliskiren: Nei pazienti diabetici o con danno renale aumenta il rischio di iperkaliemia, il peggioramento della funzione renale e la morbilità e mortalità cardiovascolare.

Associazioni non raccomandate:

- Aliskiren: Nei pazienti non diabetici o senza danno renale aumenta il rischio di iperkaliemia, il peggioramento della funzione renale e la morbilità e mortalità cardiovascolare (vedere paragrafo 4.4).

- Terapia concomitante con ACE-inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina: È stato riportato in letteratura che nei pazienti con malattia aterosclerotica, insufficienza cardiaca o diabete con danno d'organo, la terapia concomitante con un ACE-inibitore ed un antagonista del recettore dell'angiotensina è associata ad una maggiore frequenza di ipotensione, sincope, iperkaliemia e peggioramento della funzione renale (incluso danno renale acuto) rispetto all'uso di un singolo agente sistema renina-angiotensina-aldosterone. Il doppio blocco (ad es. combinando un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II) dovrebbe essere limitato ai casi definiti individualmente con un attento monitoraggio della funzione renale, dei livelli di potassio e della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4).

- Estramustina: Rischio di aumento degli effetti avversi, quali edema angioneurotico (angioedema).

- Diuretici risparmiatori di potassio (ad es. triamterene, amiloride...), potassio (sali): Iperkaliemia (potenzialmente letale), soprattutto in associazione a danno renale (effetti additivi iperkaliemici). La combinazione di perindopril con i farmaci sopra menzionati non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Se l'uso concomitante è comunque indicato, devono essere usati con cautela e con frequenti controlli del potassio sierico. Per l'uso di spironolattone nello scompenso cardiaco, vedere la sezione "Associazioni che necessitano di particolari precauzioni".

Associazioni che richiedono particolare cautela:

- Antidiabetici (insulina, agenti ipoglicemizzanti orali): Gli studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e antidiabetici (insulina, agenti ipoglicemizzanti orali) può causare un aumento dell'effetto di abbassamento della glicemia, con rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno sembra essere più probabile durante le prime settimane di trattamento combinato e in pazienti con danno renale.

- Diuretici non risparmiatori di potassio: I pazienti in trattamento con diuretici, e in particolare quelli che sono volume e/o sale depleti, possono manifestare una riduzione eccessiva della pressione sanguigna dopo l'inizio della terapia con ACE-inibitori. La possibilità di effetti ipotensivi può essere ridotta attraverso la sospensione del diuretico, aumentando il volume o l'assunzione di sale prima di iniziare la terapia con dosi basse e progressive di perindopril.

In caso di ipertensione arteriosa, quando una precedente terapia diuretica può aver causato deplezione di sale/volume, oppure il diuretico deve essere interrotto prima di iniziare l'ACE-inibitore, è possibile

reintrodurre successivamente un diuretico non risparmiatore di potassio o iniziare l'ACE-inibitore ad un dosaggio basso, aumentandolo progressivamente.

In caso di insufficienza cardiaca congestizia trattata con diuretico, l'ACE-inibitore deve essere iniziato con un dosaggio molto basso, possibilmente dopo la riduzione della dose del diuretico non risparmiatore di potassio associato.

In ogni caso, la funzione renale (livelli di creatinina) deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con ACE-inibitori.

- Diuretici risparmiatori di potassio (eplerenone, spironolattone): Con eplerenone o spironolattone a dosi comprese tra 12,5 e 50 mg al giorno e con dosi basse di ACE-inibitori:

Nel trattamento dello scompenso cardiaco di classe II-IV (NYHA) con una frazione di eiezione <40% e precedentemente trattati con ACE-inibitori e diuretici dell'ansa, vi è un rischio di iperkaliemia, potenzialmente letale, soprattutto in caso di inosservanza delle raccomandazioni prescrittive di questa combinazione.

Controllare l'assenza di iperkaliemia e danno renale prima di iniziare l'associazione.

È raccomandato un attento monitoraggio della kaliemia e della creatininemia, una volta a settimana nel primo mese di trattamento e, in seguito, mensilmente.

Associazioni che richiedono cautela:

- Agenti antipertensivi e vasodilatatori: L'uso concomitante di questi agenti può aumentare gli effetti ipotensivi di perindopril. L'uso concomitante con nitroglicerina o altri nitrati, o altri vasodilatatori, può ridurre ulteriormente la pressione sanguigna.

- Allopurinolo, agenti citostatici o immunosoppressori, corticosteroidi sistemici o procainamide: La somministrazione concomitante con ACE-inibitori può portare a un incremento del rischio di leucopenia (vedere paragrafo 4.4).

- Farmaci anestetici: Gli ACE-inibitori possono potenziare l'effetto ipotensivo di alcuni farmaci anestetici (vedere paragrafo 4.4).

- Gliptine (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin): Nei pazienti co-trattati con ACE-inibitori vi è un aumentato rischio di angioedema dovuto ad una diminuita attività della dipeptidil peptidasi (DPP-IV) causata dalla gliptina.

- Simpaticomimetici: I simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antiipertensivi degli ACE-inibitori.

- Oro: Raramente sono state riportate reazioni nitritoidi (i sintomi comprendono vampate al volto, nausea, vomito e ipotensione) in pazienti in trattamento con oro per via iniettabile (sodio aurotiomalato) e concomitante terapia con ACE-inibitori, incluso perindopril.

- *Racecadotril*: 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 cotrimoxazolo concomitante (trimetoprim/sulfametossazolo) possono essere esposti a un maggiore rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).

Correlate ad indapamide:

Associazioni che richiedono particolare cautela:

- Farmaci che provocano torsioni di punta: A causa del rischio di ipokaliemia, l'indapamide deve essere somministrata con cautela in associazione a farmaci che inducono torsioni di punta come gli antiaritmici di classe IA (chinidina, idrochinidina, disopiramide); gli antiaritmici di classe III (amiodarone, dofetilide, ibutilide, bretilio, sotalolo); alcuni neurolettici (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidi (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride); butirrofenoni (droperidolo, aloperidolo); altri neurolettici (pimozide); altre sostanze quali bepridil, cisapride, difemanile, eritromicina ev, alofantrina, mizolastina, moxifloxacina, pentamidina, sparfloxacina, vincamina ev, metadone, astemizolo, terfenadina. Prevenzione dell'abbassamento dei livelli di potassio ed eventuale correzione: effettuare un controllo dell'intervallo QT.

- Farmaci ipokaliemizzanti: amfotericina B (via endovenosa), glucocorticoidi e mineralcorticoidi (via sistemica), tetracosactide, lassativi stimolanti: Aumento del rischio di riduzione dei livelli di potassio (effetto additivo).

Controllo dei livelli di potassio ed eventuale correzione; particolare attenzione richiesta nei casi di trattamenti con glicosidi cardiaci. Devono essere usati lassativi non stimolanti.

- Digitalici: Livelli bassi di potassio favoriscono gli effetti tossici dei digitalici. È necessario il controllo dei livelli di potassio, il monitoraggio dell'ECG e riconsiderare il trattamento.

Associazioni che richiedono cautela:

- Diuretici risparmiatori di potassio (amiloride, spironolattone, triamterene): Mentre le combinazioni razionali sono utili in alcuni pazienti, possono comunque verificarsi (in particolare nei pazienti con danno renale o diabete) ipokaliemia o iperkaliemia.

- Metformina: Acidosi lattica dovuta alla metformina e scatenata da una eventuale insufficienza renale funzionale legata ai diuretici e più specificamente ai diuretici dell'ansa. Non utilizzare la metformina quando i livelli di creatinina plasmatica superano 15 mg/litro (135 micromol/litro) negli uomini e 12 mg/litro (110 micromol/litro) nelle donne.

- Mezzi di contrasto iodati: In caso di disidratazione provocata dai diuretici, esiste un aumento del rischio di insufficienza renale acuta, in particolare quando vengono utilizzate alte dosi di mezzi di contrasto iodati. Deve essere eseguita una reidratazione prima della somministrazione del mezzo iodato.

- Calcio (sali di): Rischio di un aumento dei livelli di calcio dovuta alla ridotta eliminazione di calcio nelle urine.

- Ciclosporina: Rischio di aumento dei livelli di creatinina senza variazione dei tassi circolanti di ciclosporina, anche in assenza di deplezione idrosalina.

- Corticosteroidi, tetracosactide (via sistemica): Riduzione dell'effetto antiipertensivo (ritenzione idrosalina da parte dei corticosteroidi)

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Perindopril e Indapamide Teva Italia non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza, a causa degli effetti su gravidanza e allattamento dei singoli componenti in questo prodotto di combinazione.

Perindopril e Indapamide Teva Italia è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza.

Perindopril e Indapamide Teva Italia è controindicato durante l'allattamento. Pertanto deve essere deciso se interrompere l'allattamento o se interrompere Perindopril e Indapamide Teva Italia 10 mg/2,5 mg tenendo in considerazione l'importanza della terapia per la madre.

Gravidanza

Correlato a perindopril:

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 e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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 lieve aumento del rischio. Le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, 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 l'esposizione ad ACE-inibitori durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza 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 osservati per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Correlato ad indapamide:

Non ci sono dati, o ci sono dati limitati (meno di 300 esiti della gravidanza), relativi all'uso di indapamide in donne in gravidanza. L'esposizione prolungata alla tiazide durante il terzo trimestre di gravidanza può ridurre il volume del plasma materno nonché il flusso sanguigno uteroplacentare, il che può provocare ischemia feto-placentare e ritardo della crescita.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di indapamide durante la gravidanza.

Allattamento

Perindopril e Indapamide Teva Italia è controindicato durante all'allattamento.

Correlato a perindopril:

Poiché non sono disponibili informazioni relative all'uso di perindopril durante l'allattamento, perindopril non è raccomandato e sono preferibili trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza durante l'allattamento, soprattutto quando si allattano neonati o bambini nati prematuri.

Correlato ad indapamide:

Ci sono informazioni sufficienti riguardo l'escrezione di indapamide/metaboliti nel latte umano. L'ipersensibilità a derivati sulfonamidici può causare ipokaliemia. Non può essere escluso un rischio per i neonati/lattanti.

Indapamide è fortemente correlata ai diuretici tiazidici che, durante l'allattamento, sono stati associati a problemi o perfino a interruzione della lattazione.

Indapamide è controindicata durante l'allattamento.

Fertilità

Comuni a perindopril e indapamide

Gli studi di tossicità riproduttiva non hanno mostrato effetti sulla fertilità nei ratti femmine e maschi (vedere paragrafo 5.3). Non sono previsti effetti sulla fertilità umana.

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

Correlati a perindopril, indapamide e Perindopril e Indapamide Teva Italia:

I due principi attivi, individualmente o combinati in Perindopril e Indapamide Teva Italia, non influenzano la capacità di guidare veicoli e usare macchinari, ma possono verificarsi in alcuni pazienti reazioni individuali correlate alla pressione arteriosa, soprattutto all'inizio del trattamento o in caso di associazione con un altro farmaco antiipertensivo.

Di conseguenza, la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari può risultare ridotta.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

La somministrazione di perindopril inibisce il sistema renina-angiotensina-aldosterone e tende a ridurre la perdita di potassio indotta dall'indapamide. Nel 6% dei pazienti in trattamento con perindopril/indapamide è stata osservata ipokaliemia (livelli di potassio < 3,4 mmol/l).

Gli effetti indesiderati più comunemente riportati sono stati osservati:

- con perindopril: capogiro, cefalea, parestesia, disgeusia, compromissione della visione, vertigine, tinnitus, ipotensione, tosse, dispnea, dolore addominale, stipsi, dispepsia, diarrea, nausea, vomito, prurito, eruzione cutanea, crampi muscolari e astenia.
- con indapamide: reazioni da ipersensibilità, soprattutto dermatologiche, in soggetti con una predisposizione a reazioni allergiche e asmatiche e ad eruzioni maculo-papulose.

b. Lista tabulata degli effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante gli studi clinici e/o l'uso post-marketing e classificati secondo la seguente frequenza:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza	
		Perindopril	Indapamide
Infezioni e infestazioni	Rinite	Molto raro	-
Patologie del sangue e del sistema linfatico	Eosinofilia	Non comune*	-
	Agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Molto raro
	Anemia aplastica	-	Molto raro
	Pancitopenia	Molto raro	-
	Leucopenia	Molto raro	Molto raro
	Neutropenia (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	-
	Anemia emolitica	Molto raro	Molto raro
	Trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (reazioni, principalmente dermatologiche, in soggetti con predisposizione a reazioni allergiche e asmatiche)	-	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	Non comune*	-
	Iperkaliemia, reversibile alla sospensione (vedere paragrafo 4.4)	Non comune*	-
	Iponatremia (vedere paragrafo 4.4)	Non comune*	Non nota
	Ipercalcemia	-	Molto raro
	Deplezione di potassio con ipokaliemia, particolarmente grave in certe popolazioni ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	-	Non nota
Disturbi psichiatrici	Umore alterato	Non comune	-
	Disturbo del sonno	Non comune	-
	Confusione	Molto raro	-
Patologie del sistema nervoso	Capogiro	Comune	-
	Cefalea	Comune	Raro

	Parestesia	Comune	Raro
	Disgeusia	Comune	-
	Sonnolenza	Non comune*	-
	Sincope	Non comune*	Non nota
	Ictus possibilmente secondario ad eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	-
	Possibilità di insorgenza di encefalopatia epatica in caso di insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)	-	Non nota
Patologie dell'occhio	Compromissione della visione	Comune	Non nota
	Miopia (vedere paragrafo 4.4)	-	Non nota
	Visione offuscata	-	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine	Comune	Raro
	Tinnitus	Comune	-
Patologie cardiache	Palpitazioni	Non comune*	-
	Tachicardia	Non comune*	-
	Angina pectoris (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	-
	Aritmia (incluse bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)	Molto raro	Molto raro
	Infarto miocardico possibilmente secondario ad eccessiva ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	-
	Torsione di punta (potenzialmente fatale) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	-	Non nota
Patologie vascolari	Ipotensione (ed effetti correlati all'ipotensione) (vedere paragrafo 4.4)	Comune	Molto raro
	Vasculite	Non comune*	-
	Fenomeno di Raynaud	Non nota	-
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse (vedere paragrafo 4.4)	Comune	-
	Dispnea	Comune	-
	Broncospasmo	Non comune	-
	Polmonite eosinofila	Molto raro	-
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune	-
	Stipsi	Comune	Raro
	Diarrea	Comune	-
	Dispepsia	Comune	-
	Nausea	Comune	Raro
	Vomito	Comune	Non comune
	Bocca secca	Non comune	Raro
	Pancreatite	Molto raro	Molto raro
Patologie epatobiliari	Epatite (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Non nota
	Funzione epatica anormale	-	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Comune	-
	Eruzione cutanea	Comune	-
	Esantema maculo-papulare	-	Comune
	Orticaria (vedere paragrafo 4.4)	Non comune	Molto raro
	Angioedema (vedere paragrafo 4.4)	Non comune	Molto raro
	Porpora	-	Non comune
	Iperidrosi	Non comune	-
	Reazione di fotosensibilità	Non comune*	Non nota
	Pemfigoide	Non comune*	-
Eritema multiforme	Molto raro	-	

	Necrolisi tossica epidermica	-	Molto raro
	Sindrome di Stevens-Johnson	-	Molto raro
	Aggravamento della psoriasi	Raro	
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari	Comune	-
	Possibile peggioramento di lupus eritematoso disseminato acuto pre-esistente	-	Non nota
	Artralgia	Non comune*	-
	Mialgia	Non comune*	-
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale	Non comune	-
	Insufficienza renale acuta	Molto raro	Molto raro
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile	Non comune	-
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Comune	-
	Dolore toracico	Non comune*	-
	Malessere	Non comune*	-
	Edema periferico	Non comune*	-
	Piressia	Non comune*	-
	Affaticamento	-	Raro
Esami diagnostici	Urea ematica aumentata	Non comune*	-
	Creatinina ematica aumentata	Non comune*	-
	Bilirubina ematica aumentata	Raro	-
	Enzima epatico aumentato	Raro	Non nota
	Emoglobina ridotta ed ematocrito ridotto (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	-
	Glucosio ematico aumentato	-	Non nota
	Acido urico ematico aumentato	-	Non nota
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	-	Non nota
	Cadute	Non comune*	-

* Frequenza calcolata da studi clinici per effetti indesiderati rivelati da segnalazione spontanea.

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.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

L'effetto più ricorrente, in caso di sovradosaggio, è l'ipotensione, a volte associata a nausea, vomito, crampi, capogiri, sonnolenza, stato confusionale, oliguria che può progredire fino all'anuria (per ipovolemia). Possono sopraggiungere anche disturbi dell'equilibrio idrosalinico (ridotti livelli di sodio, ridotti livelli di potassio).

Gestione

Le prime misure da prendere, e da attuarsi in un centro specializzato, consistono nell'eliminare rapidamente il(i) prodotto(i) ingerito(i) con lavanda gastrica e/o somministrazione di carbone attivo e ripristinare rapidamente l'equilibrio idroelettrolitico fino al raggiungimento di valori normali.

In caso di marcata ipotensione, è consigliabile porre il paziente in posizione supina, con la testa abbassata.

Se necessario, può essere somministrata un'infusione endovenosa di soluzione salina isotonica o qualunque altro mezzo di espansione volemica.

Il perindoprilato, metabolita attivo del perindopril, è dializzabile (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: perindopril e diuretici, codice ATC: C09BA04

Perindopril e Indapamide Teva Italia è una combinazione di perindopril tosilato, un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, e indapamide, un diuretico clorosulfonamidico. Le sue proprietà farmacologiche derivano da quelle di ognuno dei suoi componenti assunti separatamente, alle quali vanno ad aggiungersi le proprietà dovute all'azione sinergica dei due prodotti associati.

Meccanismo d'azione

Correlato a perindopril:

Perindopril è un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitore) che converte l'angiotensina I in angiotensina II, sostanza vasocostrittrice; inoltre, l'enzima stimola la secrezione di aldosterone da parte della corteccia surrenale e la degradazione della bradichinina, una sostanza vasodilatatrice, in eptapeptidi inattivi.

Ne consegue:

- una riduzione della secrezione di aldosterone,
- un aumento dell'attività della renina plasmatica, poiché l'aldosterone non esercita più un feedback negativo,
- un calo delle resistenze vascolari periferiche totali con un'attività preferenziale a livello muscolare e renale, non accompagnata da ritenzione idrosalina né da tachicardia riflessa, nel trattamento cronico.

L'azione antiipertensiva di perindopril si manifesta anche nei soggetti con concentrazioni basse o normali di renina.

Perindopril agisce per mezzo del suo metabolita attivo, perindoprilato. Gli altri metaboliti sono inattivi.

Perindopril riduce il carico di lavoro del cuore:

- con un effetto vasodilatatorio venoso, verosimilmente dovuto ad un cambiamento del metabolismo delle prostaglandine: riduzione del precarico,
- con una riduzione delle resistenze periferiche totali: riduzione del post-carico.

Gli studi condotti in pazienti con insufficienza cardiaca hanno evidenziato:

- un calo della pressione di riempimento ventricolare destra e sinistra,
- una riduzione delle resistenze vascolari periferiche totali,
- un aumento del flusso cardiaco ed un miglioramento dell'indice cardiaco,
- un aumento dei flussi ematici muscolari regionali.

Anche le prove da sforzo risultano migliorate.

Correlato ad indapamide:

Indapamide è un derivato sulfonamidico con un anello indolico, farmacologicamente correlato al gruppo dei diuretici tiazidici. Indapamide inibisce il riassorbimento sodico a livello del segmento corticale di diluizione. Aumenta l'escrezione urinaria del sodio e dei cloruri e, in minore quantità, l'escrezione di potassio e di magnesio, accrescendo in questo modo la diuresi ed esercitando un'azione antiipertensiva.

Effetti farmacodinamici

Correlati a Perindopril e Indapamide Teva Italia:

Nei pazienti ipertesi, di qualunque età, Perindopril e Indapamide Teva Italia esercita un effetto antiipertensivo dose-dipendente sulla pressione arteriosa diastolica e sistolica in posizione supina ed eretta.

PICXEL, studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con controllo attivo, ha valutato tramite ecocardiografia l'effetto dell'associazione perindopril/indapamide sull'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) rispetto alla monoterapia con enalapril.

Nello studio PICXEL, i pazienti ipertesi con IVS (definita come indice di massa ventricolare sinistra (IMVS) $> 120 \text{ g/m}^2$ nell'uomo e $> 100 \text{ g/m}^2$ nella donna) sono stati randomizzati a perindopril tert-butilamina 2 mg (equivalente a 2,5 mg di perindopril arginina o perindopril tosilato)/indapamide 0,625 mg, o a enalapril 10 mg, una volta al giorno per un anno di terapia. La dose è stata titolata sulla base dei valori pressori fino a perindopril tert-butilamina 8 mg (equivalente a 10 mg di perindopril arginina o perindopril tosilato) e indapamide 2,5 mg, o enalapril 40 mg, una volta al giorno. Solo il 34% dei pazienti sono rimasti in trattamento con perindopril tert-butilamina 2 mg (equivalente a 2,5 mg di perindopril arginina o perindopril tosilato)/indapamide 0,625 mg (versus 20% con enalapril 10 mg).

Al termine del trattamento, l'indice di massa ventricolare sinistra (IMVS) è diminuito in modo significativo nel gruppo perindopril/indapamide ($-10,1 \text{ g/m}^2$) rispetto al gruppo enalapril ($-1,1 \text{ g/m}^2$) nell'intera popolazione dei pazienti randomizzati. La differenza tra i gruppi sulla variazione dell'indice di massa ventricolare sinistra (IMVS) è stata di $-8,3$ (95% CI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

Un effetto migliore sull'indice di massa ventricolare sinistra (IMVS) è stato raggiunto con la dose perindopril 8 mg (equivalente a 10 mg di perindopril tosilato)/indapamide 2,5 mg.

Per quanto riguarda la pressione arteriosa, le differenze medie stimate tra i gruppi nella popolazione randomizzata sono state rispettivamente $-5,8 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) per la pressione arteriosa sistolica e $-2,3 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$) per la pressione arteriosa sistolica a favore del gruppo perindopril/indapamide.

Correlati a perindopril:

Perindopril è attivo in tutti i gradi di ipertensione arteriosa: da leggera a moderata, fino a grave. È stata osservata una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica, sia in clinostatismo che in ortostatismo.

L'attività antiipertensiva sopraggiunge tra le 4 e le 6 ore dopo una somministrazione unica e si mantiene per almeno 24 ore.

Vi è un alto grado di inibizione residua dell'enzima di conversione dell'angiotensina alla 24a ora, approssimativamente pari all'80%.

Nei pazienti che rispondono, la normalizzazione pressoria è raggiunta dopo un mese e viene mantenuta senza tachifilassi.

La sospensione del trattamento non è accompagnata da fenomeni di rebound sull'ipertensione.

Perindopril possiede proprietà vasodilatatorie e restauratrici dell'elasticità dei principali tronchi arteriosi, corregge cambiamenti istomorfometrici nella resistenza arteriosa e determina una riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra. Se necessario, l'aggiunta di un diuretico tiazidico produce una sinergia di tipo additivo.

L'associazione di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina e di un diuretico tiazidico riduce inoltre il rischio di ipokaliemia indotta dal diuretico somministrato in monoterapia.

Correlati ad indapamide:

Indapamide, in monoterapia, produce un effetto antiipertensivo che perdura per 24 ore. Tale effetto sopraggiunge a dosi alle quali l'effetto diuretico è poco evidente.

La sua attività antiipertensiva è proporzionale a un miglioramento della compliance arteriosa ed una riduzione delle resistenze vascolari periferiche totali ed arteriolari.

Indapamide riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

Quando una dose di diuretici tiazidici e diuretici tiazide-simili viene superata, si ha un plateau dell'effetto antiipertensivo, mentre gli effetti indesiderati continuano ad aumentare. Se il trattamento è inefficace, la dose non deve essere aumentata.

È stato inoltre dimostrato che a breve, medio e lungo termine nell'iperteso, indapamide:

- non ha effetti sul metabolismo lipidico: trigliceridi, colesterolo LDL e colesterolo HDL,
- non ha effetti sul metabolismo glucidico, anche nell'iperteso diabetico.

Dati degli studi clinici sul duplice blocco del sistema renina-angiotensinaaldosterone (RAAS):

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.

Uso pediatrico

Non sono disponibili dati relativi a Perindopril e Indapamide Teva Italia nei bambini.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Correlate a Perindopril/Indapamide:

La somministrazione concomitante di perindopril ed indapamide non modifica i parametri farmacocinetici dei due farmaci, confrontati con quelli osservati nella somministrazione separata.

Correlate a perindopril:

Assorbimento e biodisponibilità

Per via orale, l'assorbimento di perindopril è rapido ed il picco di concentrazione si raggiunge entro un'ora. L'emivita plasmatica di perindopril è di un'ora.

Poiché l'assunzione di cibo riduce la conversione a perindoprilato, e dunque la biodisponibilità, perindopril deve essere somministrato per via orale in un'unica dose giornaliera al mattino prima del pasto.

Distribuzione

Il volume di distribuzione di perindoprilato libero è di circa 0,2 l/kg. Il legame di perindoprilato alle proteine plasmatiche è del 20%, principalmente all'enzima di conversione dell'angiotensina, ma è concentrazione-dipendente.

Biotrasformazione

Il perindopril è un profarmaco. Il 27% della dose di perindopril somministrata raggiunge il flusso sanguigno come metabolita attivo, ossia perindoprilato. In aggiunta al perindoprilato attivo, perindopril produce cinque metaboliti, tutti inattivi. Il picco di concentrazione plasmatica di perindoprilato viene raggiunto in 3-4 ore.

Eliminazione

Il perindoprilato è eliminato con le urine e l'emivita finale della frazione libera è di circa 17 ore, con il raggiungimento dello stato stazionario entro 4 giorni.

Linearità/Non linearità

È stata dimostrata una correlazione lineare tra la dose di perindopril assunta e la relativa concentrazione plasmatica.

Popolazioni speciali

Anziani

L'eliminazione di perindoprilato è ridotta nell'anziano, come pure nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale.

Danno renale

Nell'insufficienza renale è auspicabile un aggiustamento della posologia in funzione del grado del danno (clearance della creatinina).

In caso di dialisi

La clearance di dialisi del perindoprilato è di 70 ml/min.

Cirrosi

Nel paziente cirrotico, la cinetica di perindopril viene modificata: la clearance epatica della molecola madre è ridotta della metà. Tuttavia, la quantità di perindoprilato formatasi non viene ridotta e non è quindi necessario un adattamento della posologia (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Correlate a indapamide:

Assorbimento

Indapamide è rapidamente e totalmente assorbita dal tratto digestivo.

Nell'uomo, il picco plasmatico massimo è raggiunto dopo circa un'ora dall'assunzione orale del farmaco.

Distribuzione

La percentuale di legame con le proteine plasmatiche è del 79%.

Biotrasformazione ed eliminazione

L'emivita di eliminazione è compresa tra le 14 e le 24 ore (in media 18 ore). Le somministrazioni ripetute non provocano accumulo. L'eliminazione avviene essenzialmente per via urinaria (70% della dose) e fecale (22%) sotto forma di metaboliti inattivi.

Popolazioni speciali

Danno renale:

I parametri farmacocinetici non si modificano nel paziente con insufficienza renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'associazione perindopril/indapamide ha una tossicità leggermente superiore a quella dei suoi componenti. Le manifestazioni renali non sembrano potenziate nel ratto. Tuttavia, l'associazione ha evidenziato una tossicità a carico dell'apparato digerente nel cane ed effetti tossici sulla madre nel ratto, ma senza effetti teratogeni.

Tuttavia, questi effetti indesiderati si sono però manifestati a dosi elevate corrispondenti ad un margine di sicurezza molto marcato rispetto alle dosi terapeutiche usate.

Correlati a perindopril:

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

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

Studi di tossicologia riproduttiva (ratti, topi, conigli e scimmie) non hanno mostrato segni di embriotossicità o teratogenicità. È stato tuttavia mostrato che gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, come classe farmacologica, inducono effetti avversi nelle ultime fasi dello sviluppo fetale che possono portare a morte fetale e a difetti congeniti nei roditori e nei conigli: sono state osservate lesioni renali e un aumento della mortalità perinatale e post-natale. Sia nei ratti maschi che nelle femmine, la fertilità non è stata compromessa.

Non è stata osservata cancerogenicità negli studi a lungo termine sui ratti e sui topi.

Correlati ad indapamide:

Le dosi più elevate (da 40 a 8.000 volte la dose terapeutica) somministrate per via orale a diverse specie animali hanno mostrato un'esacerbazione delle proprietà diuretiche dell'indapamide. I principali sintomi di avvelenamento durante gli studi di tossicità acuta con indapamide somministrata per via endovenosa o per via intraperitoneale erano correlati all'azione farmacologica di indapamide, ovvero bradipnea e vasodilatazione periferica.

Gli studi sulla tossicità riproduttiva hanno mostrato che l'embriotossicità o la teratogenità e la fertilità non sono stati compromessi.

Per quanto riguarda le proprietà mutagene e cancerogene di indapamide, i test sono risultati negativi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Lattosio monoidrato
Amido di mais
Sodio idrogeno carbonato
Amido pregelatinizzato (granturco)
Povidone K30
Magnesio stearato (E572)

Film di rivestimento:

Alcol polivinilico – parzialmente idrolizzato (E1203)
Titanio diossido E171
Macrogol/PEG 3350 (E1521)
Talco (E553b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

28 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il contenitore ben chiuso per proteggere il prodotto dall'umidità.
Questo medicinale non richiede particolari condizioni di temperatura per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitori in Polipropilene bianco opaco (PP) con tappo in Polietilene (PE) bianco opaco con essiccante dotato di sigillo antimanomissione in polietilene (TE), contenenti 30, 50, 60 (2x30), 90 (3x30) o 100 (2x50) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044449015 - "10 Mg/2,5mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Contenitore PP
044449027 - "10 Mg/2,5mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Contenitore PP
044449054- "10 Mg/2,5mg Compresse Rivestite Con Film" 60 (2x30) Compresse In Contenitore PP
044449039 - "10 Mg/2,5mg Compresse Rivestite Con Film" 90 (3x30) Compresse In Contenitore PP
044449041 - "10 Mg/2,5mg Compresse Rivestite Con Film" 100 (2x50) Compresse In Contenitore PP

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 Giugno 2017
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Gennaio 2020