

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PERINDOPRIL DOC Generici 2 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Perindopril tert-butilamina.

Ciascuna compressa contiene perindopril tert-butilamina 2 mg (equivalente a 1,669 mg di perindopril).

Eccipiente con effetti noti: lattosio anidro. Ogni compressa contiene 42,60 mg di lattosio anidro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Comprese bianche, rotonde, biconvesse, con impresso "APO" su un lato e "PE2" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione:

Trattamento dell'ipertensione.

Insufficienza cardiaca:

Trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia.

Coronaropatia stabile:

Riduzione del rischio di eventi cardiaci in pazienti con una anamnesi di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La posologia deve essere individualizzata in base al profilo del paziente (vedere paragrafo 4.4) e alla risposta pressoria.

- Ipertensione:

Il perindopril può essere usato in monoterapia o in associazione con altre classi di antiipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

La dose iniziale raccomandata è di 4 mg da assumere in un'unica somministrazione giornaliera al mattino.

Nei pazienti con sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato (in particolare ipertensione renovascolare, deplezione idrosalina, scompenso cardiaco o ipertensione grave) può verificarsi una diminuzione eccessiva della pressione arteriosa in seguito all'assunzione della dose iniziale. In questi pazienti si raccomanda di iniziare il trattamento con una dose di 2 mg e sotto stretto controllo medico.

Dopo un mese di trattamento la dose può essere aumentata fino a 8 mg in un'unica somministrazione quotidiana.

Si può avere ipotensione sintomatica in seguito all'inizio della terapia con perindopril; ciò è più probabile che si verifichi in pazienti che sono al momento trattati con diuretici. Dunque, si raccomanda cautela, dato che questi pazienti possono presentare deplezione idrosalina.

Ove possibile, il diuretico deve essere interrotto 2 o 3 giorni prima di iniziare il trattamento con PERINDOPRIL DOC Generici (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti ipertesi nei quali l'assunzione del diuretico non può essere sospesa, il trattamento con PERINDOPRIL DOC Generici deve essere iniziato con una dose di 2 mg. La funzionalità renale e i livelli di potassio sierici devono essere tenuti sotto controllo.

La posologia di PERINDOPRIL DOC Generici deve essere successivamente adattata in funzione della risposta pressoria. Ove richiesto, il trattamento diuretico può essere reintrodotta.

Nella popolazione anziana il trattamento deve essere iniziato con una dose di 2 mg che, se necessario, può essere progressivamente aumentata a 4 mg dopo un mese di trattamento e quindi a 8 mg in base alla funzionalità renale (vedere la tabella sottostante).

- Insufficienza cardiaca congestizia:

Si raccomanda che il trattamento con PERINDOPRIL DOC Generici, generalmente in associazione con un diuretico non risparmiatore di potassio e/o con digossina e/o con un beta-bloccante, sia istituito sotto stretto controllo medico con una dose iniziale consigliata di 2 mg assunti al mattino.

Tale dose può essere aumentata, se tollerata, fino a 4 mg in un'unica assunzione giornaliera, dopo 2 settimane. Gli aggiustamenti posologici devono avvenire in base alla risposta clinica individuale del paziente.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca grave e in altri pazienti considerati a rischio elevato (pazienti con funzionalità renale compromessa e che presentano una alterazione degli elettroliti, pazienti trattati

contemporaneamente con diuretici e/o con vasodilatatori), il trattamento deve essere iniziato sotto attento controllo medico (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica ad esempio nei pazienti con deplezione salina con o senza iponatriemia, pazienti ipovolemici o in trattamento con alte dosi di diuretici, si deve procedere, ove possibile, a una correzione di tali fattori prima di iniziare la terapia con PERINDOPRIL DOC Generici.

La pressione arteriosa, la funzione renale e le concentrazioni plasmatiche di potassio devono essere controllate attentamente sia prima che durante il trattamento con PERINDOPRIL DOC Generici (vedere paragrafo 4.4).

- Coronaropatia stabile:

Il trattamento con PERINDOPRIL DOC Generici deve essere iniziato con una dose di 4 mg in un'unica assunzione giornaliera per 2 settimane, da aumentare fino a 8 mg, in un'unica assunzione quotidiana, in base alla funzionalità renale e a condizione che la dose da 4 mg sia ben tollerata.

La popolazione anziana deve iniziare il trattamento con 2 mg da assumere in un'unica somministrazione quotidiana per una settimana, da aumentare fino a 4 mg una volta al giorno nella settimana successiva, prima di aumentare la dose fino a 8 mg, in un'unica somministrazione quotidiana, in base alla funzionalità renale (vedere Tabella "Adattamento della posologia nell'insufficienza renale"). Il dosaggio deve essere aumentato solo se la dose inferiore precedente è stata ben tollerata.

Popolazioni speciali:

Pazienti con insufficienza renale:

Nei pazienti con insufficienza renale la posologia deve essere adattata in base alla clearance della creatinina come delineato nella sottostante Tabella 1:

Tabella 1: aggiustamento della posologia nell'insufficienza 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 a giorni alterni

Pazienti emodializzati*

$Cl_{CR} < 15$	2 mg il giorno della dialisi
----------------	------------------------------

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

Nei pazienti in emodialisi, la dose deve essere somministrata dopo la dialisi.

Pazienti con insufficienza epatica:

Nei pazienti con insufficienza epatica non è richiesto alcun adattamento della posologia (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica:

L'efficacia e la sicurezza di impiego nei bambini e negli adolescenti (meno di 18 anni) non sono state studiate. Pertanto, nei bambini e negli adolescenti l'uso è sconsigliato.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Si raccomanda di assumere PERINDOPRIL DOC Generici in un'unica dose giornaliera al mattino prima di un pasto.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a qualunque altro ACE inibitore;
- Storia di angioedema correlata a precedente terapia con ACE inibitori;
- Angioedema ereditario o idiopatico;
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6);
- L'uso concomitante di PERINDOPRIL DOC Generici con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Coronaropatia stabile:

Se durante il primo mese di trattamento con perindopril si manifesta un episodio di angina pectoris instabile (maggiore o no), deve essere effettuata un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio prima di continuare il trattamento.

Ipotensione:

Gli ACE inibitori possono provocare una caduta della pressione arteriosa. Raramente è stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata, e tale evento è più probabile che si manifesti in pazienti ipovolemici, per esempio in seguito a un trattamento diuretico, ad un regime alimentare a ridotto contenuto di sale, a dialisi, a diarrea o vomito, o in pazienti affetti da grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). È stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, associata o meno a insufficienza renale. Ciò è più probabile che avvenga in pazienti affetti da un'insufficienza cardiaca di grado maggiormente severo, come rispecchiato dalla somministrazione di dosi elevate di diuretici dell'ansa, dall'iponatremia o dalla compromissione della funzionalità renale. L'inizio

del trattamento e gli adattamenti posologici devono essere accuratamente controllati nei pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Analoghe considerazioni devono essere fatte per i pazienti con cardiopatia ischemica o disturbi cerebrovascolari nei quali una eccessiva caduta della pressione arteriosa può portare a un infarto miocardico o a un evento cerebrovascolare.

Se dovesse manifestarsi ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve essere somministrata una infusione endovenosa di una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). La comparsa di un'ipotensione transitoria non rappresenta una controindicazione alla somministrazione di ulteriori dosi, che generalmente può avvenire senza difficoltà dopo aumento della pressione arteriosa per espansione della volemia.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e con pressione arteriosa normale o bassa, si può verificare un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa sistemica in seguito alla somministrazione di PERINDOPRIL DOC Generici. Tale effetto è previsto e generalmente non costituisce motivo di sospensione del trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può rendersi necessaria una riduzione della posologia o l'interruzione del trattamento con PERINDOPRIL DOC Generici.

Stenosi delle valvole aortica e mitrale/cardiomiopatia ipertrofica:

Al pari degli altri ACE inibitori, il perindopril deve essere somministrato con cautela in pazienti con stenosi della valvola mitrale e ostruzione del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro, quali stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

Insufficienza renale:

Nei casi di insufficienza renale (clearance della creatinina < 60 ml/min) la posologia iniziale del perindopril deve essere adattata in funzione della clearance della creatinina del paziente (vedere paragrafo 4.2) e successivamente in funzione della risposta del paziente al trattamento. In questi pazienti un regolare controllo del potassio e della creatinina devono far parte della pratica medica corrente (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, l'ipotensione conseguente all'inizio della terapia con ACE inibitori può determinare una ulteriore compromissione della funzione renale. In tale situazione è stata riferita insufficienza renale acuta generalmente reversibile.

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in rene unico trattati con ACE inibitori è stato osservato un aumento dell'azotemia e della creatinina plasmatica, generalmente reversibile all'arresto del trattamento. Ciò è probabile che si verifichi soprattutto nei pazienti con insufficienza renale. La contemporanea presenza di ipertensione renovascolare aumenta il rischio di ipotensione

grave e di insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico con posologie ridotte e accuratamente titolate. Poiché il trattamento con diuretici può contribuire all'instaurarsi di quanto sopra descritto, la loro somministrazione deve essere interrotta e la funzione renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con perindopril.

In alcuni pazienti ipertesi senza apparente malattia renovascolare pregressa, è stato riscontrato un aumento generalmente lieve e transitorio dell'azotemia e della creatinina plasmatica, soprattutto quando perindopril è stato somministrato in concomitanza a un diuretico. Ciò è più probabile che si verifichi in pazienti con preesistente compromissione renale. Una riduzione della posologia e/o una sospensione del diuretico e/o di PERINDOPRIL DOC Generici potrebbero rendersi necessarie.

Pazienti in emodialisi:

In pazienti in emodialisi con membrane ad alto flusso e in terapia con ACE inibitori sono state segnalate reazioni anafilattoidi. Per questi pazienti dovrebbe essere preso in considerazione l'impiego di un tipo diverso di membrane per dialisi o di una classe diversa di agenti antiipertensivi.

Trapianto di rene:

Non vi sono esperienze sulla somministrazione di perindopril in pazienti sottoposti ad un recente trapianto di rene.

Ipersensibilità/angioedema:

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

I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono essere a rischio aumentato di angioedema (ad es. gonfiore del tratto respiratorio o della lingua, con o senza insufficienza respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

Un angioedema al volto, alle estremità, alle labbra, alle membrane mucose, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe è stato raramente segnalato in pazienti trattati con ACE inibitori, incluso perindopril (vedere paragrafo 4.8). Ciò può verificarsi in qualunque momento durante la terapia. In questi casi PERINDOPRIL DOC Generici deve essere immediatamente sospeso e il paziente tenuto sotto osservazione fino a completa risoluzione dei sintomi. Nel caso di edema limitato al volto e alle labbra la reazione si è risolta senza bisogno di ricorrere ad un trattamento, sebbene gli antistaminici siano stati utili nell'alleviare i sintomi.

L'angioedema associato a un edema laringeo può essere fatale. Qualora vi sia un interessamento della lingua, della glottide o della laringe che possa provocare ostruzione delle vie aeree deve essere rapidamente adottata una terapia di emergenza. In tal caso si deve prevedere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle

vie aeree. Il paziente deve essere posto sotto stretto controllo fino a completa e prolungata scomparsa dei sintomi.

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

È stato riportato raramente angioedema intestinale in pazienti trattati con ACE inibitori. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non vi era una precedente anamnesi di angioedema del viso e i livelli di C-1 esterasi erano normali.

L'angioedema è stato diagnosticato tramite procedure che includevano TAC addominale o ultrasuoni o con la chirurgia e i sintomi si sono risolti dopo la sospensione dell'ACE inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti in trattamento con ACE inibitori che presentano dolore addominale.

Reazioni anafilattoidi durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL):

Raramente, in pazienti trattati con ACE inibitori sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destran 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.

Reazioni anafilattiche durante trattamento di desensibilizzazione:

In pazienti in terapia con ACE inibitori sottoposti a un trattamento desensibilizzante (p.e. veleno di imenotteri) sono stati riportati casi di reazioni anafilattoidi. Negli stessi pazienti tali reazioni sono state prevenute sospendendo temporaneamente il trattamento con ACE inibitori, ma sono ricomparse in seguito a riesposizione accidentale del paziente.

Insufficienza epatica:

Raramente, il trattamento con ACE inibitori è stato associato ad una sindrome che ha inizio con ittero colestatico e progredisce fino alla necrosi epatica fulminante e (talora) alla morte. Il meccanismo di questa sindrome è sconosciuto. I pazienti in trattamento con ACE inibitori nei quali compaia ittero o un aumento significativo degli enzimi epatici devono sospendere l'ACE inibitore ed essere posti sotto stretto controllo medico (vedere paragrafo 4.8).

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 di complicazione, raramente compare neutropenia. Il perindopril deve essere somministrato con estrema cautela a pazienti con collagenopatie, trattati con agenti immunosoppressori, con allopurinolo o procainamide, o che presentino una

combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di antecedente compromissione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto a una terapia antibiotica intensiva. Se questi pazienti vengono trattati con perindopril, si raccomanda di eseguire un controllo periodico della conta dei globuli bianchi e di invitarli a segnalare qualunque episodio di infezione (es. mal di gola, febbre).

Etnia:

Gli ACE inibitori possono provocare la comparsa di angioedema con maggiore frequenza nei pazienti di etnia nera rispetto ai pazienti di altre etnie.

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

Tosse:

A seguito di somministrazione di ACE inibitori è stata riportata la comparsa di tosse. Questa tosse caratteristica è secca, persistente e si risolve alla sospensione del trattamento. La tosse indotta dagli ACE inibitori deve essere tenuta in considerazione nel porre diagnosi differenziale di tosse.

Intervento chirurgico/anestesia:

In pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore o in corso di anestesia con agenti che provocano ipotensione, perindopril può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria alla liberazione compensatoria di renina. Il trattamento deve essere interrotto un giorno prima dell'intervento. Se si manifesta ipotensione e la si ritiene correlata al suddetto meccanismo, deve essere corretta mediante espansione della volemia.

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, compromissione della funzione renale, età (> 70 anni), diabete mellito, 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 (es. eparina). L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, o sostituti del sale contenenti potassio, in particolare in pazienti con funzione renale compromessa, può portare ad un aumento significativo del potassio sierico. L'iperkaliemia può causare serie e talvolta fatali aritmie. Se si ritiene opportuno l'uso

concomitante degli agenti sopra menzionati, essi devono essere utilizzati con cautela e deve essere effettuato un frequente monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti diabetici:

In pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o insulina, la glicemia deve essere attentamente controllata durante il primo mese di terapia con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.5).

Litio:

L'associazione di litio e perindopril è generalmente sconsigliata (vedere paragrafo 4.5).

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio:

L'associazione di perindopril e farmaci risparmiatori di potassio, integratori di potassio e sostituti del sale contenenti potassio è generalmente sconsigliata (vedere paragrafo 4.5).

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.

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).

Le compresse contengono lattosio:

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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).

Farmaci che inducono iperkaliemia

Alcuni farmaci o classi terapeutiche possono aumentare l'insorgenza di iperkaliemia: aliskiren, sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, FANS, eparine, agenti immunosoppressori come ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim. L'associazione di questi farmaci aumenta il rischio di iperkaliemia.

Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3):

Aliskiren:

In pazienti diabetici o con insufficienza renale, vi è un aumento del rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzionalità renale e morbilità e mortalità cardiovascolari.

Uso concomitante non raccomandato (vedere paragrafo 4.4):

Aliskiren:

In pazienti che non sono diabetici o non sono affetti da insufficienza renale, vi è un aumento del rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzionalità renale e morbilità e mortalità cardiovascolari.

Terapia concomitante con ACE inibitore e bloccante del recettore dell'angiotensina:

È stato riportato in letteratura che nei pazienti con malattia aterosclerotica conclamata, insufficienza cardiaca o nei diabetici con danno d'organo terminale, la terapia concomitante con un ACE inibitore e un bloccante del recettore dell'angiotensina è associata ad una maggiore frequenza di ipotensione, sincope, iperkaliemia e peggioramento della funzionalità renale (compresa insufficienza renale acuta) se confrontata con l'utilizzo di un solo agente attivo sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. Il duplice blocco (ad esempio mediante l'associazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II) deve essere limitato a casi valutati singolarmente con uno stretto controllo della funzionalità renale, dei livelli di potassio e della pressione sanguigna.

Estramustina:

Rischio di aumentati effetti indesiderati quali edema angioneurotico (angioedema).

Diuretici risparmiatori di potassio (ad es. triamterene, amiloride...), sali di potassio:

Iperkaliemia (potenzialmente letale), specialmente insieme a insufficienza renale (effetto iperkaliemico additivo).

Si sconsiglia l'associazione di perindopril con i farmaci sopra citati (vedere paragrafo 4.4). Se ciononostante l'uso concomitante dei farmaci sopra citati è ritenuto appropriato essi devono essere impiegati con cautela e con frequenti controlli della potassiemia. Per l'uso dello spironolattone nell'insufficienza cardiaca vedere sotto.

Litio:

Aumenti reversibili delle concentrazioni plasmatiche e della tossicità del litio sono stati riscontrati in seguito a somministrazione concomitante di litio e ACE inibitori. La somministrazione di perindopril in corso di trattamento con litio è sconsigliata, tuttavia, se ritenuto necessario, deve essere eseguito un accurato monitoraggio dei livelli plasmatici di litio (vedere paragrafo 4.4).

Uso concomitante che richiede particolare attenzione:

Agenti antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti orali):

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e farmaci antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti orali) può provocare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante con rischio di ipoglicemia. La comparsa di tale fenomeno sembra essere più probabile durante le prime settimane di trattamento combinato e in pazienti con insufficienza renale.

Baclofene:

Aumento dell'effetto antipertensivo. Controllare la pressione sanguigna e se necessario adeguare il dosaggio dell'antipertensivo.

Diuretici non risparmiatori di potassio:

I pazienti in trattamento con diuretici e specialmente quelli con deplezione del volume e/o salina possono manifestare una riduzione eccessiva della pressione arteriosa dopo l'inizio di una terapia con un ACE inibitore. La possibilità di effetti ipotensivi può essere diminuita sospendendo il diuretico, espandendo la volemia o aumentando l'assunzione di sale prima di iniziare una terapia con perindopril, a dosi basse e progressive.

Nell'ipertensione arteriosa, nel caso in cui una precedente terapia con un diuretico ha causato una deplezione salina e/o del volume, è necessario interrompere il diuretico prima di iniziare il trattamento con l'ACE inibitore, nel qual caso può essere reintrodotta un diuretico non risparmiatore di potassio, oppure è necessario iniziare il trattamento con l'ACE inibitore a basso dosaggio e aumentarlo progressivamente.

Nell'insufficienza cardiaca congestizia trattata con diuretici, è necessario iniziare il trattamento con l'ACE inibitore a un dosaggio molto basso,

possibilmente dopo aver ridotto il dosaggio del diuretico non risparmiatore di potassio associato.

In tutti i casi, la funzionalità renale (livelli di creatinina) deve essere controllata durante le prime settimane di trattamento con l'ACE inibitore.

Diuretici risparmiatori di potassio (eplerenone, spironolattone):

Con eplerenone o spironolattone a dosi comprese tra 12,5 mg e 50 mg al giorno e con basse dosi di ACE inibitori:

Nel trattamento dell'insufficienza cardiaca di classe NYHA II-IV con una frazione di eiezione <40%, e un precedente trattamento con ACE inibitori e diuretici dell'ansa, esiste il rischio di iperkaliemia, potenzialmente letale, specialmente se non si osservano le raccomandazioni prescrittive su questa associazione.

Prima di iniziare l'associazione, verificare l'assenza di iperkaliemia e di insufficienza renale.

Si raccomanda uno stretto controllo della kaliemia e della creatinemia nel primo mese di trattamento, inizialmente una volta a settimana e in seguito mensilmente.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inclusa l'aspirina a posologie $\geq 3g$ al giorno:

Quando gli ACE inibitori sono somministrati simultaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (ad es. acido acetilsalicilico alla posologia antinfiammatoria, inibitori della COX-2, FANS non selettivi) si può verificare una diminuzione dell'effetto antipertensivo. L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa la possibile insufficienza renale acuta e un aumento dei livelli sierici di potassio, specialmente nei pazienti con preesistente funzione renale scadente. La combinazione deve essere somministrata con cautela specialmente nella popolazione anziana. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e va data importanza al monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e periodicamente durante la terapia.

Uso concomitante che richiede attenzione:

Agenti antipertensivi e vasodilatatori:

La somministrazione concomitante di questi farmaci può aumentare l'effetto ipotensivo del perindopril. La somministrazione contemporanea di nitroglicerina e altri nitrati o altri vasodilatatori può ulteriormente ridurre la pressione arteriosa.

Gliptine (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina):

Aumento del rischio di angioedema, dovuto alla diminuita attività della dipeptidil peptidasi IV (DPP IV) per effetto della gliptina, in pazienti in co-trattamento con un ACE inibitore.

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici:

La somministrazione concomitante di ACE inibitori e taluni anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici, può provocare una ulteriore diminuzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

Simpaticomimetici:

Gli agenti simpaticomimetici possono ridurre l'efficacia antiipertensiva degli ACE inibitori.

Oro:

Reazioni nitritoidi (i sintomi comprendono iperemia del viso, nausea, vomito ed ipotensione) sono state riportate raramente in pazienti in terapia con sali d'oro iniettabili (aurotiomalato di sodio) e concomitante terapia con ACE inibitori, incluso perindopril.

Acido acetilsalicilico/trombolitici/beta-bloccanti/nitrati:

Il perindopril può essere somministrato contemporaneamente ad acido acetilsalicilico (quando usato come trombolitico), trombolitici, beta-bloccanti e/o nitrati.

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 come terapia concomitante inibitori di mTOR possono essere a rischio aumentato di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

L'uso di ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di ACE inibitori è controindicato durante il secondo ed 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 piccolo aumento del rischio.

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 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 DOC Generici durante l'allattamento, PERINDOPRIL DOC Generici 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.

Fertilità:

Non ci sono stati effetti sulla capacità riproduttiva o sulla fertilità.

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

Il perindopril non influenza direttamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, tuttavia in alcuni pazienti si possono verificare delle reazioni individuali correlate ad un calo della pressione arteriosa, soprattutto ad inizio del trattamento o al momento dell'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. Riepilogo del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza del perindopril è coerente con il profilo di sicurezza degli ACE inibitori: gli eventi avversi più frequenti riportati negli studi clinici e osservati con perindopril sono: capogiro, cefalea, parestesia, vertigini, disturbi visivi, tinnito, ipotensione, tosse, dispnea, dolore addominale, costipazione, diarrea, disgeusia, dispepsia, nausea, vomito, prurito, eruzione cutanea, crampi muscolari e astenia.

b. Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

In corso di trattamento con perindopril sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati che sono stati classificati secondo la seguente frequenza:

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Eosinofilia	Non comune *
	Agranulocitosi o pancitopenia	Molto raro
	Riduzione dell'emoglobina e dell'ematocrito	Molto raro
	Leucopenia/neutropenia	Molto raro
	Anemia emolitica in pazienti affetti da una deficienza congenita di G-6PDH (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
	Trombocitopenia	Molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	Non comune *
	Iperkaliemia, reversibile alla sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.4)	Non comune *
	Iponatriemia	Non comune *
Disturbi psichiatrici	Disturbi dell'umore	Non comune
	Disturbi del sonno	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Capogiro	Comune
	Cefalea	Comune
	Parestesia	Comune
	Vertigine	Comune
	Sonnolenza	Non comune *
	Sincope	Non comune *
	Confusione	Molto raro
Patologie dell'occhio	Alterazioni della visione	Comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito	Comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Non comune *
	Tachicardia	Non comune *
	Angina pectoris (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
	Aritmia	Molto raro

	Infarto miocardico possibilmente secondario ad una eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
Patologie vascolari	Ipotensione (ed effetti correlati all'ipotensione)	Comune
	Vasculite	Non comune *
	Ictus possibilmente secondario ad una eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
	Fenomeno di Raynaud	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Comune
	Dispnea	Comune
	Broncospasmo	Non comune
	Polmonite eosinofila	Molto raro
	Rinite	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune
	Stipsi	Comune
	Diarrea	Comune
	Disgeusia	Comune
	Dispepsia	Comune
	Nausea	Comune
	Vomito	Comune
	Secchezza della bocca	Non comune
	Pancreatite	Molto raro
Patologie epatobiliari	Epatite citolitica o colestatica (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Comune
	Eruzione cutanea	Comune
	Orticaria (vedere paragrafo 4.4)	Non comune
	Angioedema del volto, delle estremità, delle labbra, delle membrane mucose, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4)	Non comune
	Reazioni di	Non comune *

	fotosensibilizzazione	
	Pemfigoide	Non comune *
	Iperidrosi	Non comune
	Aggravamento della psoriasi	Raro
	Eritema multiforme	Molto raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari	Comune
	Artralgia	Non comune *
	Mialgia	Non comune *
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale	Non comune
	Insufficienza renale acuta	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 al petto	Non comune *
	Malessere	Non comune *
	Edema periferico	Non comune *
	Piressia	Non comune *
Esami diagnostici	Aumento dell'urea ematica	Non comune *
	Aumento della creatinina ematica	Non comune *
	Aumento della bilirubina ematica	Raro
	Aumento degli enzimi epatici	Raro
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Rischio di cadute	Non comune *

* frequenza calcolata dagli studi clinici per eventi avversi riportati a seguito di segnalazioni spontanee.

Studi clinici:

Durante il periodo di randomizzazione dello studio EUROPA, sono stati raccolti solo gli eventi avversi gravi. Pochi pazienti hanno riportato eventi avversi gravi: 16 dei 6122 pazienti (0,3%) trattati con perindopril e 12 dei 6107 pazienti (0,2%) trattati con placebo. Nei pazienti trattati con perindopril, è stata osservata ipotensione in 6 pazienti, angioedema in 3 e arresto cardiaco improvviso in 1 paziente. Più pazienti hanno sospeso il trattamento per tosse, ipotensione o altra intolleranza nel braccio trattato con perindopril rispetto ai soggetti trattati con placebo, il 6,0% (n=366) verso il 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

Sono disponibili dati clinici limitati relativi al sovradosaggio nell'uomo. I sintomi associati al sovradosaggio con ACE inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, alterazione degli elettroliti, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiro, ansia e tosse.

In caso di sovradosaggio si consiglia il trattamento con una infusione endovenosa di una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). Se si manifesta ipotensione il paziente deve essere posizionato come in caso di shock. Ove disponibile, può inoltre essere preso in considerazione il trattamento con un'infusione endovenosa di angiotensina II e/o di catecolamine.

Il perindopril può essere rimosso dal circolo generale con l'emodialisi (vedere paragrafo 4.4).

L'impiego di un pacemaker è indicato in caso di bradicardia resistente alla terapia. Si devono controllare continuamente i segni vitali, gli elettroliti del siero e le concentrazioni della creatinina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori, non associati, codice ATC: C09AA04

Meccanismo d'azione

Il perindopril è un inibitore dell'enzima di conversione (ACE) dell'angiotensina I in angiotensina II.

L'enzima di conversione o chinasi, è un'esopectidasi che consente la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, agente vasocostrittore, e la degradazione della bradichinina, agente vasodilatatore, in un eptapeptide inattivo. L'inibizione dell'ACE provoca una riduzione dell'angiotensina II nel plasma che si traduce in un aumento di attività della renina plasmatica (per inibizione del meccanismo di feedback negativo del rilascio di renina) e ad una ridotta secrezione di aldosterone. Poiché l'ACE inattiva la bradichinina l'inibizione dell'ACE determina altresì un aumento di attività del sistema callicreina-chinina a livello circolatorio e locale (e quindi anche una attivazione delle prostaglandine). È probabile

che tale meccanismo contribuisca alla riduzione della pressione arteriosa da parte degli ACE inibitori e che sia parzialmente responsabile di alcuni effetti collaterali (ad esempio la tosse).

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

Efficacia e sicurezza clinica

Iperensione:

Il perindopril è attivo in tutti gli stadi dell'ipertensione: leggera, moderata, grave; è stata osservata una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica sia in clinostatismo che in ortostatismo.

Il perindopril riduce le resistenze vascolari periferiche provocando una riduzione della pressione arteriosa. Di conseguenza si verifica un aumento del flusso sanguigno periferico, senza alcun effetto sulla frequenza cardiaca.

Il flusso sanguigno renale di regola aumenta, mentre il tasso di filtrazione glomerulare (GFR) rimane generalmente immutato.

Il picco dell'effetto antiipertensivo sopraggiunge 4-6 ore dopo somministrazione singola e l'efficacia antiipertensiva si mantiene per almeno 24 ore: l'efficacia intermedia è compresa tra l'87 e il 100% dell'effetto di picco.

La riduzione della pressione arteriosa avviene rapidamente. Nei pazienti che rispondono al trattamento, la normalizzazione pressoria è raggiunta dopo un mese di trattamento e si mantiene tale senza comparsa di tachifilassi.

L'arresto del trattamento non è accompagnato da fenomeni di *rebound*.

Il perindopril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

È stato clinicamente dimostrato nell'uomo che il perindopril possiede proprietà vasodilatatrici. Migliora l'elasticità dei grossi tronchi arteriosi e riduce il rapporto media/lume delle piccole arterie.

L'aggiunta di un diuretico tiazidico determina una sinergia di tipo additivo. L'associazione di un ACE inibitore e di un tiazidico riduce inoltre il rischio di ipokaliemia indotto dal trattamento con un diuretico.

Insufficienza cardiaca:

Il perindopril riduce il lavoro del cuore attraverso una riduzione del pre-carico e del post-carico. Gli studi condotti in pazienti affetti da insufficienza cardiaca hanno evidenziato:

- una riduzione della pressione di riempimento dei ventricoli sinistro e destro,

- una diminuzione delle resistenze vascolari periferiche totali,
- un aumento della portata cardiaca e un miglioramento dell'indice cardiaco.

In studi di confronto la prima somministrazione di 2 mg di perindopril tert-butilamina in pazienti affetti da insufficienza cardiaca da lieve a moderata non ha comportato alcuna riduzione significativa della pressione arteriosa rispetto al placebo.

Pazienti con coronaropatia stabile:

Lo studio EUROPA è uno studio clinico multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco vs placebo, la cui durata è stata di 4 anni.

Dodicimiladuecentodiciotto (12218) pazienti di età superiore ai 18 anni sono stati randomizzati a ricevere 8 mg di perindopril tert-butilamina (n=6110) o placebo (n=6108).

I pazienti arruolati presentavano una coronaropatia documentata senza evidenza di segni clinici di insufficienza cardiaca.

Complessivamente, il 90% dei pazienti aveva avuto un precedente infarto miocardico e/o una precedente rivascolarizzazione coronarica.

La maggior parte dei pazienti assumeva il farmaco in studio in aggiunta alla terapia convenzionale, che comprendeva farmaci antiaggreganti piastrinici, ipolipemizzanti e beta-bloccanti.

Il principale criterio di efficacia era una combinazione di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e/o arresto cardiaco con rianimazione riuscita. Il trattamento con perindopril tert-butilamina 8 mg, una volta al giorno, ha dimostrato una riduzione assoluta dell'end-point primario significativa, pari all'1,9% (riduzione del 20% del rischio relativo, 95% CI [9,4; 28,6] - $p < 0,001$).

In pazienti con anamnesi di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione, è stata osservata una riduzione assoluta dell'end-point primario rispetto al placebo, del 2,2% corrispondente a un RRR del 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] - $p < 0,001$).

Risultati degli studi clinici sul duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento del perindopril è rapido e il picco di concentrazione è raggiunto entro un'ora. L'emivita plasmatica del perindopril è di un'ora.

Il perindopril è un profarmaco. Il 27% della dose di perindopril somministrata raggiunge il flusso sanguigno come metabolita attivo perindoprilato. In aggiunta al perindoprilato attivo, il perindopril produce 5 metaboliti, tutti inattivi. Il picco di concentrazione plasmatica del perindoprilato viene raggiunto in 3-4 ore.

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

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

Distribuzione

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

Eliminazione

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

Popolazioni speciali

L'eliminazione del perindoprilato è ridotta nella popolazione anziana, come pure nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale. Nell'insufficienza renale è auspicabile un aggiustamento della posologia in funzione del grado di compromissione del paziente (clearance della creatinina).

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità cronica con somministrazione del farmaco per via orale (condotti su ratti e scimmie) l'organo bersaglio è il rene, con danno reversibile.

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

In studi di tossicità sulla riproduzione (ratti, topi, conigli e scimmie) non sono stati evidenziati segni di embriotossicità o teratogenicità. Tuttavia la classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina ha dimostrato di provocare effetti indesiderati sullo sviluppo tardivo del feto, che hanno condotto alla morte del feto e a difetti congeniti nei roditori e nei conigli: sono state osservate lesioni renali e un aumento della mortalità peri- e post-natale.

In studi a lungo termine in ratti e topi non è stata osservata carcinogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio anidro
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister: Alluminio/PVC/PVAC.

Confezioni: 4, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 112, 120, 500 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 - 20121 Milano - Italia.

8. **NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- PERINDOPRIL DOC Generici - 2 mg compresse - 4 compresse in blister PVC/PVAC-AL - AIC 037770157
- PERINDOPRIL DOC Generici - 2 mg compresse - 7 compresse in blister PVC/PVAC-AL - AIC 037770169
- PERINDOPRIL DOC Generici - 2 mg compresse - 14 compresse in blister PVC/PVAC-AL - AIC 037770171
- PERINDOPRIL DOC Generici - 2 mg compresse - 15 compresse in blister PVC/PVAC-AL - AIC 037770183
- PERINDOPRIL DOC Generici - 2 mg compresse - 28 compresse in blister PVC/PVAC-AL - AIC 037770195
- PERINDOPRIL DOC Generici - 2 mg compresse - 30 compresse in blister PVC/PVAC-AL - AIC 037770207
- PERINDOPRIL DOC Generici - 2 mg compresse - 50 compresse in blister PVC/PVAC-AL - AIC 037770219
- PERINDOPRIL DOC Generici - 2 mg compresse - 56 compresse in blister PVC/PVAC-AL - AIC 037770221
- PERINDOPRIL DOC Generici - 2 mg compresse - 60 compresse in blister PVC/PVAC-AL - AIC 037770233
- PERINDOPRIL DOC Generici - 2 mg compresse - 90 compresse in blister PVC/PVAC-AL - AIC 037770245
- PERINDOPRIL DOC Generici - 2 mg compresse - 100 compresse in blister PVC/PVAC-AL - AIC 037770258
- PERINDOPRIL DOC Generici - 2 mg compresse - 112 compresse in blister PVC/PVAC-AL - AIC 037770260
- PERINDOPRIL DOC Generici - 2 mg compresse - 120 compresse in blister PVC/PVAC-AL - AIC 037770272
- PERINDOPRIL DOC Generici - 2 mg compresse - 500 compresse in blister PVC/PVAC-AL - AIC 037770284

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Giugno 2009

Data del rinnovo più recente: Luglio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PERINDOPRIL DOC Generici 4 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Perindopril tert-butilamina.

Ciascuna compressa contiene perindopril tert-butilamina 4 mg (equivalente a 3,338 mg di perindopril).

Eccipiente con effetti noti: lattosio anidro. Ogni compressa contiene 85,20 mg di lattosio anidro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse bianche, a forma di capsula, biconvesse, con impresso "APO" su un lato e "PE" e "4" sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione:

Trattamento dell'ipertensione.

Insufficienza cardiaca:

Trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia.

Coronaropatia stabile:

Riduzione del rischio di eventi cardiaci in pazienti con una anamnesi di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La posologia deve essere individualizzata in base al profilo del paziente (vedere paragrafo 4.4) e alla risposta pressoria.

- Ipertensione:

Il perindopril può essere usato in monoterapia o in associazione con altre classi di antiipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

La dose iniziale raccomandata è di 4 mg da assumere in un'unica somministrazione giornaliera al mattino.

Nei pazienti con sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato (in particolare ipertensione renovascolare, deplezione idrosalina, scompenso cardiaco o ipertensione grave) può verificarsi una diminuzione eccessiva della pressione arteriosa in seguito all'assunzione della dose iniziale. In questi pazienti si raccomanda di iniziare il trattamento con una dose di 2 mg e sotto stretto controllo medico.

Dopo un mese di trattamento la dose può essere aumentata fino a 8 mg in un'unica somministrazione quotidiana.

Si può avere ipotensione sintomatica in seguito all'inizio della terapia con perindopril; ciò è più probabile che si verifichi in pazienti che sono al momento trattati con diuretici. Dunque, si raccomanda cautela, dato che questi pazienti possono presentare deplezione idrosalina.

Ove possibile, il diuretico deve essere interrotto 2 o 3 giorni prima di iniziare il trattamento con PERINDOPRIL DOC Generici (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti ipertesi nei quali l'assunzione del diuretico non può essere sospesa, il trattamento con PERINDOPRIL DOC Generici deve essere iniziato con una dose di 2 mg. La funzionalità renale e i livelli di potassio sierici devono essere tenuti sotto controllo.

La posologia di PERINDOPRIL DOC Generici deve essere successivamente adattata in funzione della risposta pressoria. Ove richiesto, il trattamento diuretico può essere reintrodotta.

Nella popolazione anziana il trattamento deve essere iniziato con una dose di 2 mg che, se necessario, può essere progressivamente aumentata a 4 mg dopo un mese di trattamento e quindi a 8 mg in base alla funzionalità renale (vedere la tabella sottostante).

Insufficienza cardiaca congestizia

Si raccomanda che il trattamento con PERINDOPRIL DOC Generici, generalmente in associazione con un diuretico non risparmiatore di

potassio e/o con digossina e/o con un beta-bloccante, sia istituito sotto stretto controllo medico con una dose iniziale consigliata di 2 mg assunti al mattino.

Tale dose può essere aumentata, se tollerata, fino a 4 mg in un'unica assunzione giornaliera, dopo 2 settimane. Gli aggiustamenti posologici devono avvenire in base alla risposta clinica individuale del paziente.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca grave e in altri pazienti considerati a rischio elevato (pazienti con funzionalità renale compromessa e che presentano una alterazione degli elettroliti, pazienti trattati contemporaneamente con diuretici e/o con vasodilatatori), il trattamento deve essere iniziato sotto attento controllo medico (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica ad esempio nei pazienti con deplezione salina con o senza iponatriemia, pazienti ipovolemici o in trattamento con alte dosi di diuretici, si deve procedere, ove possibile, a una correzione di tali fattori prima di iniziare la terapia con PERINDOPRIL DOC Generici.

La pressione arteriosa, la funzione renale e le concentrazioni plasmatiche di potassio devono essere controllate attentamente sia prima che durante il trattamento con PERINDOPRIL DOC Generici (vedere paragrafo 4.4).

- Coronaropatia stabile:

Il trattamento con PERINDOPRIL DOC Generici deve essere iniziato con una dose di 4 mg in un'unica assunzione giornaliera per 2 settimane, da aumentare fino a 8 mg, in un'unica assunzione quotidiana, in base alla funzionalità renale e a condizione che la dose da 4 mg sia ben tollerata.

La popolazione anziana deve iniziare il trattamento con 2 mg da assumere in un'unica somministrazione quotidiana per una settimana, da aumentare fino a 4 mg una volta al giorno nella settimana successiva, prima di aumentare la dose fino a 8 mg, in un'unica somministrazione quotidiana, in base alla funzionalità renale (vedere Tabella "Adattamento della posologia nell'insufficienza renale"). Il dosaggio deve essere aumentato solo se la dose inferiore precedente è stata ben tollerata.

Popolazioni speciali:

Pazienti con insufficienza renale:

Nei pazienti con insufficienza renale la posologia deve essere adattata in base alla clearance della creatinina come delineato nella sottostante Tabella 1:

Tabella 1: aggiustamento della posologia nell'insufficienza 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 a giorni alterni

Pazienti emodializzati*

Cl_{CR} < 15

2 mg il giorno della dialisi

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

Nei pazienti in emodialisi, la dose deve essere somministrata dopo la dialisi.

Pazienti con insufficienza epatica:

Nei pazienti con insufficienza epatica non è richiesto alcun adattamento della posologia (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica:

L'efficacia e la sicurezza di impiego nei bambini e negli adolescenti (meno di 18 anni) non sono state studiate. Pertanto, nei bambini e negli adolescenti l'uso è sconsigliato.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Si raccomanda di assumere PERINDOPRIL DOC Generici in un'unica dose giornaliera al mattino prima di un pasto.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a qualunque altro ACE inibitore;
- Storia di angioedema correlata a precedente terapia con ACE inibitori;
- Angioedema ereditario o idiopatico;
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6);
- L'uso concomitante di PERINDOPRIL DOC Generici con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Coronaropatia stabile:

Se durante il primo mese di trattamento con perindopril si manifesta un episodio di angina pectoris instabile (maggiore o no), deve essere effettuata un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio prima di continuare il trattamento.

Ipotensione:

Gli ACE inibitori possono provocare una caduta della pressione arteriosa. Raramente è stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata, e tale evento è più probabile che si manifesti

in pazienti ipovolemici, per esempio in seguito a un trattamento diuretico, ad un regime alimentare a ridotto contenuto di sale, a dialisi, a diarrea o vomito, o in pazienti affetti da grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). È stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, associata o meno a insufficienza renale. Ciò è più probabile che avvenga in pazienti affetti da un'insufficienza cardiaca di grado maggiormente severo, come rispecchiato dalla somministrazione di dosi elevate di diuretici dell'ansa, dall'iponatriemia o dalla compromissione della funzionalità renale. L'inizio del trattamento e gli adattamenti posologici devono essere accuratamente controllati nei pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Analoghe considerazioni devono essere fatte per i pazienti con cardiopatia ischemica o disturbi cerebrovascolari nei quali una eccessiva caduta della pressione arteriosa può portare a un infarto miocardico o a un evento cerebrovascolare.

Se dovesse manifestarsi ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve essere somministrata una infusione endovenosa di una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). La comparsa di un'ipotensione transitoria non rappresenta una controindicazione alla somministrazione di ulteriori dosi, che generalmente può avvenire senza difficoltà dopo aumento della pressione arteriosa per espansione della volemia.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e con pressione arteriosa normale o bassa, si può verificare un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa sistemica in seguito alla somministrazione di PERINDOPRIL DOC Generici. Tale effetto è previsto e generalmente non costituisce motivo di sospensione del trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può rendersi necessaria una riduzione della posologia o l'interruzione del trattamento con PERINDOPRIL DOC Generici.

Stenosi delle valvole aortica e mitrale/cardiomiopatia ipertrofica:

Al pari degli altri ACE inibitori, il perindopril deve essere somministrato con cautela in pazienti con stenosi della valvola mitrale e ostruzione del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro, quali stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

Insufficienza renale:

Nei casi di insufficienza renale (clearance della creatinina < 60 ml/min) la posologia iniziale del perindopril deve essere adattata in funzione della clearance della creatinina del paziente (vedere paragrafo 4.2) e successivamente in funzione della risposta del paziente al trattamento. In questi pazienti un regolare controllo del potassio e della creatinina devono far parte della pratica medica corrente (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, l'ipotensione conseguente all'inizio della terapia con ACE inibitori può determinare una

ulteriore compromissione della funzione renale. In tale situazione è stata riferita insufficienza renale acuta generalmente reversibile.

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in rene unico trattati con ACE inibitori è stato osservato un aumento dell'azotemia e della creatinina plasmatica, generalmente reversibile all'arresto del trattamento. Ciò è probabile che si verifichi soprattutto nei pazienti con insufficienza renale. La contemporanea presenza di ipertensione renovascolare aumenta il rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico con posologie ridotte e accuratamente titolate. Poiché il trattamento con diuretici può contribuire all'instaurarsi di quanto sopra descritto, la loro somministrazione deve essere interrotta e la funzione renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con perindopril.

In alcuni pazienti ipertesi senza apparente malattia renovascolare progressa, è stato riscontrato un aumento generalmente lieve e transitorio dell'azotemia e della creatinina plasmatica, soprattutto quando perindopril è stato somministrato in concomitanza a un diuretico. Ciò è più probabile che si verifichi in pazienti con preesistente compromissione renale. Una riduzione della posologia e/o una sospensione del diuretico e/o di PERINDOPRIL DOC Generici potrebbero rendersi necessarie.

Pazienti in emodialisi:

In pazienti in emodialisi con membrane ad alto flusso e in terapia con ACE inibitori sono state segnalate reazioni anafilattoidi. Per questi pazienti dovrebbe essere preso in considerazione l'impiego di un tipo diverso di membrane per dialisi o di una classe diversa di agenti antiipertensivi.

Trapianto di rene:

Non vi sono esperienze sulla somministrazione di perindopril in pazienti sottoposti ad un recente trapianto di rene.

Ipersensibilità/angioedema:

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

I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono essere a rischio aumentato di angioedema (ad es. gonfiore del tratto respiratorio o della lingua, con o senza insufficienza respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

Un angioedema al volto, alle estremità, alle labbra, alle membrane mucose, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe è stato raramente segnalato in pazienti trattati con ACE inibitori, incluso perindopril (vedere paragrafo 4.8). Ciò può verificarsi in qualunque momento durante la terapia. In questi casi PERINDOPRIL DOC Generici deve essere immediatamente sospeso e il paziente tenuto sotto osservazione fino a

completa risoluzione dei sintomi. Nel caso di edema limitato al volto e alle labbra la reazione si è risolta senza bisogno di ricorrere ad un trattamento, sebbene gli antistaminici siano stati utili nell'alleviare i sintomi.

L'angioedema associato a un edema laringeo può essere fatale. Qualora vi sia un interessamento della lingua, della glottide o della laringe che possa provocare ostruzione delle vie aeree deve essere rapidamente adottata una terapia di emergenza. In tal caso si deve prevedere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere posto sotto stretto controllo fino a completa e prolungata scomparsa dei sintomi.

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

È stato riportato raramente angioedema intestinale in pazienti trattati con ACE inibitori. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non vi era una precedente anamnesi di angioedema del viso e i livelli di C-1 esterasi erano normali.

L'angioedema è stato diagnosticato tramite procedure che includevano TAC addominale o ultrasuoni o con la chirurgia e i sintomi si sono risolti dopo la sospensione dell'ACE inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti in trattamento con ACE inibitori che presentano dolore addominale.

Reazioni anafilattoidi durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (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.

Reazioni anafilattiche durante trattamento di desensibilizzazione:

In pazienti in terapia con ACE inibitori sottoposti a un trattamento desensibilizzante (p.e. veleno di imenotteri) sono stati riportati casi di reazioni anafilattoidi. Negli stessi pazienti tali reazioni sono state prevenute sospendendo temporaneamente il trattamento con ACE inibitori, ma sono ricomparse in seguito a riesposizione accidentale del paziente.

Insufficienza epatica:

Raramente, il trattamento con ACE inibitori è stato associato ad una sindrome che ha inizio con ittero colestatico e progredisce fino alla necrosi epatica fulminante e (talora) alla morte. Il meccanismo di questa sindrome è sconosciuto. I pazienti in trattamento con ACE inibitori nei quali compaia ittero o un aumento significativo degli enzimi epatici devono sospendere

l'ACE inibitore ed essere posti sotto stretto controllo medico (vedere paragrafo 4.8).

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 di complicazione, raramente compare neutropenia. Il perindopril deve essere somministrato con estrema cautela a pazienti con collagenopatie, trattati con agenti immunosoppressori, con allopurinolo o procainamide, o che presentino una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di antecedente compromissione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto a una terapia antibiotica intensiva. Se questi pazienti vengono trattati con perindopril, si raccomanda di eseguire un controllo periodico della conta dei globuli bianchi e di invitarli a segnalare qualunque episodio di infezione (es. mal di gola, febbre).

Etnia:

Gli ACE inibitori possono provocare la comparsa di angioedema con maggiore frequenza nei pazienti di etnia nera rispetto ai pazienti di altre etnie.

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

Tosse:

A seguito di somministrazione di ACE inibitori è stata riportata la comparsa di tosse. Questa tosse caratteristica è secca, persistente e si risolve alla sospensione del trattamento. La tosse indotta dagli ACE inibitori deve essere tenuta in considerazione nel porre diagnosi differenziale di tosse.

Intervento chirurgico/anestesia:

In pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore o in corso di anestesia con agenti che provocano ipotensione, perindopril può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria alla liberazione compensatoria di renina. Il trattamento deve essere interrotto un giorno prima dell'intervento. Se si manifesta ipotensione e la si ritiene correlata al suddetto meccanismo, deve essere corretta mediante espansione della volemia.

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, compromissione della funzione renale, età (> 70 anni), diabete mellito,

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 (es. eparina). L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, o sostituti del sale contenenti potassio, in particolare in pazienti con funzione renale compromessa, può portare ad un aumento significativo del potassio sierico. L'iperkaliemia può causare serie e talvolta fatali aritmie. Se si ritiene opportuno l'uso concomitante degli agenti sopra menzionati, essi devono essere utilizzati con cautela e deve essere effettuato un frequente monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti diabetici:

In pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o insulina, la glicemia deve essere attentamente controllata durante il primo mese di terapia con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.5).

Litio:

L'associazione di litio e perindopril è generalmente sconsigliata (vedere paragrafo 4.5).

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio:

L'associazione di perindopril e farmaci risparmiatori di potassio, integratori di potassio e sostituti del sale contenenti potassio è generalmente sconsigliata (vedere paragrafo 4.5).

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.

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).

Le compresse contengono lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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).

Farmaci che inducono iperkaliemia

Alcuni farmaci o classi terapeutiche possono aumentare l'insorgenza di iperkaliemia: aliskiren, sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, FANS, eparine, agenti immunosoppressori come ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim. L'associazione di questi farmaci aumenta il rischio di iperkaliemia.

Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3):

Aliskiren:

In pazienti diabetici o con insufficienza renale, vi è un aumento del rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzionalità renale e morbidità e mortalità cardiovascolari.

Uso concomitante non raccomandato (vedere paragrafo 4.4):

Aliskiren:

In pazienti che non sono diabetici o non sono affetti da insufficienza renale, vi è un aumento del rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzionalità renale e morbidità e mortalità cardiovascolari.

Terapia concomitante con ACE inibitore e bloccante del recettore dell'angiotensina:

E' stato riportato in letteratura che nei pazienti con malattia aterosclerotica conclamata, insufficienza cardiaca o nei diabetici con danno d'organo terminale, la terapia concomitante con un ACE inibitore e un bloccante del recettore dell'angiotensina è associata ad una maggiore frequenza di ipotensione, sincope, iperkaliemia e peggioramento della funzionalità renale (compresa insufficienza renale acuta) se confrontata con l'utilizzo di un solo agente attivo sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. Il duplice blocco (ad esempio mediante l'associazione di un

ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II) deve essere limitato a casi valutati singolarmente con uno stretto controllo della funzionalità renale, dei livelli di potassio e della pressione sanguigna.

Estramustina:

Rischio di aumentati effetti indesiderati quali edema angioneurotico (angioedema).

Diuretici risparmiatori di potassio (ad es. triamterene, amiloride...), sali di potassio:

Iperkaliemia (potenzialmente letale), specialmente insieme a insufficienza renale (effetto iperkaliemico additivo).

Si sconsiglia l'associazione di perindopril con i farmaci sopra citati (vedere paragrafo 4.4). Se ciononostante l'uso concomitante dei farmaci sopra citati è ritenuto appropriato essi devono essere impiegati con cautela e con frequenti controlli della potassiemia. Per l'uso dello spironolattone nell'insufficienza cardiaca vedere sotto.

Litio:

Aumenti reversibili delle concentrazioni plasmatiche e della tossicità del litio sono stati riscontrati in seguito a somministrazione concomitante di litio e ACE inibitori. La somministrazione di perindopril in corso di trattamento con litio è sconsigliata, tuttavia, se ritenuto necessario, deve essere eseguito un accurato monitoraggio dei livelli plasmatici di litio (vedere paragrafo 4.4).

Uso concomitante che richiede particolare attenzione:

Agenti antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti orali):

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e farmaci antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti orali) può provocare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante con rischio di ipoglicemia. La comparsa di tale fenomeno sembra essere più probabile durante le prime settimane di trattamento combinato e in pazienti con insufficienza renale.

Baclofene:

Aumento dell'effetto antipertensivo. Controllare la pressione sanguigna e se necessario adeguare il dosaggio dell'antipertensivo.

Diuretici non risparmiatori di potassio:

I pazienti in trattamento con diuretici e specialmente quelli con deplezione del volume e/o salina, possono manifestare una riduzione eccessiva della pressione arteriosa dopo l'inizio di una terapia con un ACE inibitore. La possibilità di effetti ipotensivi può essere diminuita sospendendo il diuretico, espandendo la volemia o aumentando l'assunzione di sale prima di iniziare una terapia con perindopril, a dosi basse e progressive.

Nell'ipertensione arteriosa, nel caso in cui una precedente terapia con un diuretico ha causato una deplezione salina e/o del volume, è necessario interrompere il diuretico prima di iniziare il trattamento con l'ACE inibitore, nel qual caso può essere reintrodotta un diuretico non risparmiatore di potassio, oppure è necessario iniziare il trattamento con l'ACE inibitore a basso dosaggio e aumentarlo progressivamente.

Nell'insufficienza cardiaca congestizia trattata con diuretici, è necessario iniziare il trattamento con l'ACE inibitore a un dosaggio molto basso, possibilmente dopo aver ridotto il dosaggio del diuretico non risparmiatore di potassio associato.

In tutti i casi, la funzionalità renale (livelli di creatinina) deve essere controllata durante le prime settimane di trattamento con l'ACE inibitore.

Diuretici risparmiatori di potassio (eplerenone, spironolattone):

Con eplerenone o spironolattone a dosi comprese tra 12,5 mg e 50 mg al giorno e con basse dosi di ACE inibitori:

Nel trattamento dell'insufficienza cardiaca di classe NYHA II-IV con una frazione di eiezione <40%, e un precedente trattamento con ACE inibitori e diuretici dell'ansa, esiste il rischio di iperkaliemia, potenzialmente letale, specialmente se non si osservano le raccomandazioni prescrittive su questa associazione.

Prima di iniziare l'associazione, verificare l'assenza di iperkaliemia e di insufficienza renale.

Si raccomanda uno stretto controllo della kaliemia e della creatinemia nel primo mese di trattamento, inizialmente una volta a settimana e in seguito mensilmente.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inclusa l'aspirina a posologie $\geq 3g$ al giorno:

Quando gli ACE inibitori sono somministrati simultaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (ad es. acido acetilsalicilico alla posologia antinfiammatoria, inibitori della COX-2, FANS non selettivi) si può verificare una diminuzione dell'effetto antipertensivo. L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa la possibile insufficienza renale acuta e un aumento dei livelli sierici di potassio, specialmente nei pazienti con preesistente funzione renale scadente. La combinazione deve essere somministrata con cautela specialmente nella popolazione anziana. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e va data importanza al monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e periodicamente durante la terapia.

Uso concomitante che richiede attenzione:

Agenti antipertensivi e vasodilatatori:

La somministrazione concomitante di questi farmaci può aumentare l'effetto ipotensivo del perindopril. La somministrazione contemporanea di nitroglicerina e altri nitrati o altri vasodilatatori può ulteriormente ridurre la pressione arteriosa.

Gliptine (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina):

Aumento del rischio di angioedema, dovuto alla diminuita attività della dipeptidil peptidasi IV (DPP IV) per effetto della gliptina, in pazienti in co-trattamento con un ACE inibitore.

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici:

La somministrazione concomitante di ACE inibitori e taluni anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici, può provocare una ulteriore diminuzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

Simpaticomimetici:

Gli agenti simpaticomimetici possono ridurre l'efficacia antiipertensiva degli ACE inibitori.

Oro:

Reazioni nitritoidi (i sintomi comprendono iperemia del viso, nausea, vomito ed ipotensione) sono state riportate raramente in pazienti in terapia con sali d'oro iniettabili (aurotiomalato di sodio) e concomitante terapia con ACE inibitori, incluso perindopril.

Acido acetilsalicilico/trombolitici/beta-bloccanti/nitrati:

Il perindopril può essere somministrato contemporaneamente ad acido acetilsalicilico (quando usato come trombolitico), trombolitici, beta-bloccanti e/o nitrati.

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 come terapia concomitante inibitori di mTOR possono essere a rischio aumentato di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

L'uso di ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di ACE inibitori è controindicato durante il secondo ed 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 piccolo aumento del rischio.

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 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 DOC Generici durante l'allattamento, PERINDOPRIL DOC Generici 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.

Fertilità:

Non ci sono stati effetti sulla capacità riproduttiva o sulla fertilità.

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

Il perindopril non influenza direttamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, tuttavia in alcuni pazienti si possono verificare delle reazioni individuali correlate ad un calo della pressione arteriosa, soprattutto ad inizio del trattamento o al momento dell'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. Riepilogo del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza del perindopril è coerente con il profilo di sicurezza degli ACE inibitori: gli eventi avversi più frequenti riportati negli studi

clinici e osservati con perindopril sono: capogiro, cefalea, parestesia, vertigini, disturbi visivi, tinnito, ipotensione, tosse, dispnea, dolore addominale, costipazione, diarrea, disgeusia, dispepsia, nausea, vomito, prurito, eruzione cutanea, crampi muscolari e astenia.

b. Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

In corso di trattamento con perindopril sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati che sono stati classificati secondo la seguente frequenza:

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Eosinofilia	Non comune *
	Agranulocitosi o pancitopenia	Molto raro
	Riduzione dell'emoglobina e dell'ematocrito	Molto raro
	Leucopenia/neutropenia	Molto raro
	Anemia emolitica in pazienti affetti da una deficienza congenita di G-6PDH (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
	Trombocitopenia	Molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	Non comune *
	Iperkaliemia, reversibile alla sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.4)	Non comune *
	Iponatriemia	Non comune *
Disturbi psichiatrici	Disturbi dell'umore	Non comune
	Disturbi del sonno	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Capogiro	Comune
	Cefalea	Comune
	Parestesia	Comune
	Vertigine	Comune
	Sonnolenza	Non comune *
	Sincope	Non comune *
	Confusione	Molto raro
Patologie dell'occhio	Alterazioni della	Comune

	visione	
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito	Comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Non comune *
	Tachicardia	Non comune *
	Angina pectoris (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
	Aritmia	Molto raro
	Infarto miocardico possibilmente secondario ad una eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
Patologie vascolari	Ipotensione (ed effetti correlati all'ipotensione)	Comune
	Vasculite	Non comune *
	Ictus possibilmente secondario ad una eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
	Fenomeno di Raynaud	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Comune
	Dispnea	Comune
	Broncospasmo	Non comune
	Polmonite eosinofila	Molto raro
	Rinite	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune
	Stipsi	Comune
	Diarrea	Comune
	Disgeusia	Comune
	Dispepsia	Comune
	Nausea	Comune
	Vomito	Comune
	Secchezza della bocca	Non comune
	Pancreatite	Molto raro
	Patologie epatobiliari	Epatite citolitica o colestatica (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Comune
	Eruzione cutanea	Comune
	Orticaria (vedere	Non comune

	paragrafo 4.4)	
	Angioedema del volto, delle estremità, delle labbra, delle membrane mucose, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4)	Non comune
	Reazioni di fotosensibilizzazione	Non comune *
	Pemfigoide	Non comune *
	Iperidrosi	Non comune
	Aggravamento della psoriasi	Raro
	Eritema multiforme	Molto raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari	Comune
	Artralgia	Non comune *
	Mialgia	Non comune *
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale	Non comune
	Insufficienza renale acuta	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 al petto	Non comune *
	Malessere	Non comune *
	Edema periferico	Non comune *
	Piressia	Non comune *
Esami diagnostici	Aumento dell'urea ematica	Non comune *
	Aumento della creatinina ematica	Non comune *
	Aumento della bilirubina ematica	Raro
	Aumento degli enzimi epatici	Raro
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Rischio di cadute	Non comune *

**frequenza calcolata dagli studi clinici per eventi avversi riportati a seguito di segnalazioni spontanee.*

Studi clinici:

Durante il periodo di randomizzazione dello studio EUROPA, sono stati raccolti solo gli eventi avversi gravi. Pochi pazienti hanno riportato eventi avversi gravi: 16 dei 6122 pazienti (0,3%) trattati con perindopril e 12 dei 6107 pazienti (0,2%) trattati con placebo. Nei pazienti trattati con perindopril, è stata osservata ipotensione in 6 pazienti, angioedema in 3 e arresto cardiaco improvviso in 1 paziente. Più pazienti hanno sospeso il trattamento per tosse, ipotensione o altra intolleranza nel braccio trattato con perindopril rispetto ai soggetti trattati con placebo, il 6,0% (n=366) verso il 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

Sono disponibili dati clinici limitati relativi al sovradosaggio nell'uomo. I sintomi associati al sovradosaggio con ACE inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, alterazione degli elettroliti, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiro, ansia e tosse.

In caso di sovradosaggio si consiglia il trattamento con una infusione endovenosa di una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). Se si manifesta ipotensione il paziente deve essere posizionato come in caso di shock. Ove disponibile, può inoltre essere preso in considerazione il trattamento con un'infusione endovenosa di angiotensina II e/o di catecolamine.

Il perindopril può essere rimosso dal circolo generale con l'emodialisi (vedere paragrafo 4.4).

L'impiego di un pacemaker è indicato in caso di bradicardia resistente alla terapia. Si devono controllare continuamente i segni vitali, gli elettroliti del siero e le concentrazioni della creatinina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori, non associati, codice ATC: C09AA04

Meccanismo d'azione

Il perindopril è un inibitore dell'enzima di conversione (ACE) dell'angiotensina I in angiotensina II.

L'enzima di conversione o chinasi, è un'eso-peptidasi che consente la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, agente vasocostrittore, e la degradazione della bradichinina, agente vasodilatatore, in un eptapeptide inattivo. L'inibizione dell'ACE provoca una riduzione dell'angiotensina II nel plasma che si traduce in un aumento di attività della renina plasmatica (per inibizione del meccanismo di feedback negativo del rilascio di renina) e ad una ridotta secrezione di aldosterone. Poiché l'ACE inattiva la bradichinina l'inibizione dell'ACE determina altresì un aumento di attività del sistema callicreina-chinina a livello circolatorio e locale (e quindi anche una attivazione delle prostaglandine). È probabile che tale meccanismo contribuisca alla riduzione della pressione arteriosa da parte degli ACE inibitori e che sia parzialmente responsabile di alcuni effetti collaterali (ad esempio la tosse).

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

Efficacia e sicurezza clinica

Iperensione:

Il perindopril è attivo in tutti gli stadi dell'ipertensione: leggera, moderata, grave; è stata osservata una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica sia in clinostatismo che in ortostatismo.

Il perindopril riduce le resistenze vascolari periferiche provocando una riduzione della pressione arteriosa. Di conseguenza si verifica un aumento del flusso sanguigno periferico, senza alcun effetto sulla frequenza cardiaca.

Il flusso sanguigno renale di regola aumenta, mentre il tasso di filtrazione glomerulare (GFR) rimane generalmente immodificato.

Il picco dell'effetto antiipertensivo sopraggiunge 4-6 ore dopo somministrazione singola e l'efficacia antiipertensiva si mantiene per almeno 24 ore: l'efficacia intermedia è compresa tra l'87 e il 100% dell'effetto di picco.

La riduzione della pressione arteriosa avviene rapidamente. Nei pazienti che rispondono al trattamento, la normalizzazione pressoria è raggiunta dopo un mese di trattamento e si mantiene tale senza comparsa di tachifilassi.

L'arresto del trattamento non è accompagnato da fenomeni di *rebound*.

Il perindopril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

È stato clinicamente dimostrato nell'uomo che il perindopril possiede proprietà vasodilatatrici. Migliora l'elasticità dei grossi tronchi arteriosi e riduce il rapporto media/lume delle piccole arterie.

L'aggiunta di un diuretico tiazidico determina una sinergia di tipo additivo. L'associazione di un ACE inibitore e di un tiazidico riduce inoltre il rischio di ipokaliemia indotto dal trattamento con un diuretico.

Insufficienza cardiaca:

Il perindopril riduce il lavoro del cuore attraverso una riduzione del pre-carico e del post-carico. Gli studi condotti in pazienti affetti da insufficienza cardiaca hanno evidenziato:

- una riduzione della pressione di riempimento dei ventricoli sinistro e destro,
- una diminuzione delle resistenze vascolari periferiche totali,
- un aumento della portata cardiaca e un miglioramento dell'indice cardiaco.

In studi di confronto la prima somministrazione di 2 mg di perindopril tert-butilamina in pazienti affetti da insufficienza cardiaca da lieve a moderata non ha comportato alcuna riduzione significativa della pressione arteriosa rispetto al placebo.

Pazienti con coronaropatia stabile:

Lo studio EUROPA è uno studio clinico multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco vs placebo, la cui durata è stata di 4 anni.

Dodicimiladuecentodiciotto (12218) pazienti di età superiore ai 18 anni sono stati randomizzati a ricevere 8 mg di perindopril tert-butilamina (n=6110) o placebo (n=6108).

I pazienti arruolati presentavano una coronaropatia documentata senza evidenza di segni clinici di insufficienza cardiaca.

Complessivamente, il 90% dei pazienti aveva avuto un precedente infarto miocardico e/o una precedente rivascolarizzazione coronarica.

La maggior parte dei pazienti assumeva il farmaco in studio in aggiunta alla terapia convenzionale, che comprendeva farmaci antiaggreganti piastrinici, ipolipemizzanti e beta-bloccanti.

Il principale criterio di efficacia era una combinazione di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e/o arresto cardiaco con rianimazione riuscita. Il trattamento con perindopril tert-butilamina 8 mg, una volta al giorno, ha dimostrato una riduzione assoluta dell'end-point primario significativa, pari all'1,9% (riduzione del 20% del rischio relativo, 95% CI [9,4; 28,6] - $p < 0,001$).

In pazienti con anamnesi di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione, è stata osservata una riduzione assoluta dell'end-point primario rispetto al placebo, del 2,2% corrispondente a un RRR del 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] - $p < 0,001$).

Risultati degli studi clinici sul duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento del perindopril è rapido e il picco di concentrazione è raggiunto entro un'ora. L'emivita plasmatica del perindopril è di un'ora.

Il perindopril è un profarmaco. Il 27% della dose di perindopril somministrata raggiunge il flusso sanguigno come metabolita attivo perindoprilato. In aggiunta al perindoprilato attivo, il perindopril produce 5 metaboliti, tutti inattivi. Il picco di concentrazione plasmatica del perindoprilato viene raggiunto in 3-4 ore.

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

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

Distribuzione

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

Eliminazione

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

Popolazioni speciali

L'eliminazione del perindoprilato è ridotta nella popolazione anziana, come pure nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale. Nell'insufficienza renale è auspicabile un aggiustamento della posologia in funzione del grado di compromissione del paziente (clearance della creatinina).

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità cronica con somministrazione del farmaco per via orale (condotti su ratti e scimmie) l'organo bersaglio è il rene, con danno reversibile.

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

In studi di tossicità sulla riproduzione (ratti, topi, conigli e scimmie) non sono stati evidenziati segni di embriotossicità o teratogenicità. Tuttavia la classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina ha dimostrato di provocare effetti indesiderati sullo sviluppo tardivo del feto, che hanno condotto alla morte del feto e a difetti congeniti nei roditori e nei conigli: sono state osservate lesioni renali e un aumento della mortalità peri- e post-natale.

In studi a lungo termine in ratti e topi non è stata osservata carcinogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio anidro
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister: Alluminio/PVC/PVAC.

Confezioni: 4, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 112, 120, 500 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 - 20121 Milano - Italia.

9. **NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- PERINDOPRIL DOC Generici - 4 mg compresse - 4 compresse in blister PVC/PVAC-AL - AIC 037770017
 - PERINDOPRIL DOC Generici - 4 mg compresse - 7 compresse in blister PVC/PVAC-AL - AIC 037770029
 - PERINDOPRIL DOC Generici - 4 mg compresse - 14 compresse in blister PVC/PVAC-AL - AIC 037770031
 - PERINDOPRIL DOC Generici - 4 mg compresse - 15 compresse in blister PVC/PVAC-AL - AIC 037770043
 - PERINDOPRIL DOC Generici - 4 mg compresse - 28 compresse in blister PVC/PVAC-AL - AIC 037770056
 - PERINDOPRIL DOC Generici - 4 mg compresse - 30 compresse in blister PVC/PVAC-AL - AIC 037770068
 - PERINDOPRIL DOC Generici - 4 mg compresse - 50 compresse in blister PVC/PVAC-AL - AIC 037770070
 - PERINDOPRIL DOC Generici - 4 mg compresse - 56 compresse in blister PVC/PVAC-AL - AIC 037770082

PERINDOPRIL DOC Generici - 4 mg compresse - 60 compresse in blister
PVC/PVAC-AL - AIC 037770094
PERINDOPRIL DOC Generici - 4 mg compresse - 90 compresse in blister
PVC/PVAC-AL - AIC 037770106
PERINDOPRIL DOC Generici - 4 mg compresse - 100 compresse in blister
PVC/PVAC-AL - AIC 037770118
PERINDOPRIL DOC Generici - 4 mg compresse - 112 compresse in blister
PVC/PVAC-AL - AIC 037770120
PERINDOPRIL DOC Generici - 4 mg compresse - 120 compresse in blister
PVC/PVAC-AL - AIC 037770132
PERINDOPRIL DOC Generici - 4 mg compresse - 500 compresse in blister
PVC/PVAC-AL - AIC 037770144

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Giugno 2009

Data del rinnovo più recente: Luglio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PERINDOPRIL DOC Generici 8 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Perindopril tert-butilamina.

Ciascuna compressa contiene perindopril tert-butilamina 8 mg (equivalente a 6,676 mg di perindopril).

Eccipiente con effetti noti: lattosio anidro. Ogni compressa contiene 170,40 mg di lattosio anidro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Comprese bianche, a forma di capsula, biconvesse, con impresso "APO" su un lato e "PE" e "8" sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione:

Trattamento dell'ipertensione.

Insufficienza cardiaca:

Trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia.

Coronaropatia stabile:

Riduzione del rischio di eventi cardiaci in pazienti con una anamnesi di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La posologia deve essere individualizzata in base al profilo del paziente (vedere paragrafo 4.4) e alla risposta pressoria.

- Ipertensione:

Il perindopril può essere usato in monoterapia o in associazione con altre classi di antiipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

La dose iniziale raccomandata è di 4 mg da assumere in un'unica somministrazione giornaliera al mattino.

Nei pazienti con sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato (in particolare ipertensione renovascolare, deplezione idrosalina, scompenso cardiaco o ipertensione grave) può verificarsi una diminuzione eccessiva della pressione arteriosa in seguito all'assunzione della dose iniziale. In questi pazienti si raccomanda di iniziare il trattamento con una dose di 2 mg e sotto stretto controllo medico.

Dopo un mese di trattamento la dose può essere aumentata fino a 8 mg in un'unica somministrazione quotidiana.

Si può avere ipotensione sintomatica in seguito all'inizio della terapia con perindopril; ciò è più probabile che si verifichi in pazienti che sono al momento trattati con diuretici. Dunque, si raccomanda cautela, dato che questi pazienti possono presentare deplezione idrosalina.

Ove possibile, il diuretico deve essere interrotto 2 o 3 giorni prima di iniziare il trattamento con PERINDOPRIL DOC Generici (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti ipertesi nei quali l'assunzione del diuretico non può essere sospesa, il trattamento con PERINDOPRIL DOC Generici deve essere iniziato con una dose di 2 mg. La funzionalità renale e i livelli di potassio sierici devono essere tenuti sotto controllo.

La posologia di PERINDOPRIL DOC Generici deve essere successivamente adattata in funzione della risposta pressoria. Ove richiesto, il trattamento diuretico può essere reintrodotta.

Nella popolazione anziana il trattamento deve essere iniziato con una dose di 2 mg che, se necessario, può essere progressivamente aumentata a 4 mg dopo un mese di trattamento e quindi a 8 mg in base alla funzionalità renale (vedere la tabella sottostante).

- Insufficienza cardiaca congestizia:

Si raccomanda che il trattamento con PERINDOPRIL DOC Generici, generalmente in associazione con un diuretico non risparmiatore di potassio e/o con digossina e/o con un beta-bloccante, sia istituito sotto stretto controllo medico con una dose iniziale consigliata di 2 mg assunti al mattino.

Tale dose può essere aumentata, se tollerata, fino a 4 mg in un'unica assunzione giornaliera, dopo 2 settimane. Gli aggiustamenti posologici devono avvenire in base alla risposta clinica individuale del paziente.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca grave e in altri pazienti considerati a rischio elevato (pazienti con funzionalità renale compromessa e che presentano una alterazione degli elettroliti, pazienti trattati contemporaneamente con diuretici e/o con vasodilatatori), il trattamento deve essere iniziato sotto attento controllo medico (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica ad esempio nei pazienti con deplezione salina con o senza iponatriemia, pazienti ipovolemici o in trattamento con alte dosi di diuretici, si deve procedere, ove possibile, a una correzione di tali fattori prima di iniziare la terapia con PERINDOPRIL DOC Generici.

La pressione arteriosa, la funzione renale e le concentrazioni plasmatiche di potassio devono essere controllate attentamente sia prima che durante il trattamento con PERINDOPRIL DOC Generici (vedere paragrafo 4.4).

Coronaropatia stabile:

Il trattamento con PERINDOPRIL DOC Generici deve essere iniziato con una dose di 4 mg in un'unica assunzione giornaliera per 2 settimane, da aumentare fino a 8 mg, in un'unica assunzione quotidiana, in base alla funzionalità renale e a condizione che la dose da 4 mg sia ben tollerata.

La popolazione anziana deve iniziare il trattamento con 2 mg da assumere in un'unica somministrazione quotidiana per una settimana, da aumentare fino a 4 mg una volta al giorno nella settimana successiva, prima di aumentare la dose fino a 8 mg, in un'unica somministrazione quotidiana,

in base alla funzionalità renale (vedere Tabella “Adattamento della posologia nell’insufficienza renale”). Il dosaggio deve essere aumentato solo se la dose inferiore precedente è stata ben tollerata.

Popolazioni speciali:

Pazienti con insufficienza renale:

Nei pazienti con insufficienza renale la posologia deve essere adattata in base alla clearance della creatinina come delineato nella sottostante Tabella 1:

Tabella 1: aggiustamento della posologia nell’insufficienza 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 a giorni alterni
Pazienti emodializzati*	
$Cl_{CR} < 15$	2 mg il giorno della dialisi

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

Nei pazienti in emodialisi, la dose deve essere somministrata dopo la dialisi.

Pazienti con insufficienza epatica:

Nei pazienti con insufficienza epatica non è richiesto alcun adattamento della posologia (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica:

L’efficacia e la sicurezza di impiego nei bambini e negli adolescenti (meno di 18 anni) non sono state studiate. Pertanto, nei bambini e negli adolescenti l’uso è sconsigliato.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Si raccomanda di assumere PERINDOPRIL DOC Generici in un’unica dose giornaliera al mattino prima di un pasto.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a qualunque altro ACE inibitore;
- Storia di angioedema correlata a precedente terapia con ACE inibitori;
- Angioedema ereditario o idiopatico;
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6);

- L'uso concomitante di PERINDOPRIL DOC Generici 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 4.4 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Coronaropatia stabile:

Se durante il primo mese di trattamento con perindopril si manifesta un episodio di angina pectoris instabile (maggiore o no), deve essere effettuata un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio prima di continuare il trattamento.

Ipotensione:

Gli ACE inibitori possono provocare una caduta della pressione arteriosa. Raramente è stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata, e tale evento è più probabile che si manifesti in pazienti ipovolemici, per esempio in seguito a un trattamento diuretico, ad un regime alimentare a ridotto contenuto di sale, a dialisi, a diarrea o vomito, o in pazienti affetti da grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). È stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, associata o meno a insufficienza renale. Ciò è più probabile che avvenga in pazienti affetti da un'insufficienza cardiaca di grado maggiormente severo, come rispecchiato dalla somministrazione di dosi elevate di diuretici dell'ansa, dall'iponatremia o dalla compromissione della funzionalità renale. L'inizio del trattamento e gli adattamenti posologici devono essere accuratamente controllati nei pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Analoghe considerazioni devono essere fatte per i pazienti con cardiopatia ischemica o disturbi cerebrovascolari nei quali una eccessiva caduta della pressione arteriosa può portare a un infarto miocardico o a un evento cerebrovascolare.

Se dovesse manifestarsi ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve essere somministrata una infusione endovenosa di una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). La comparsa di un'ipotensione transitoria non rappresenta una controindicazione alla somministrazione di ulteriori dosi, che generalmente può avvenire senza difficoltà dopo aumento della pressione arteriosa per espansione della volemia.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e con pressione arteriosa normale o bassa, si può verificare un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa sistemica in seguito alla somministrazione di PERINDOPRIL DOC Generici. Tale effetto è previsto e generalmente non costituisce motivo di sospensione del trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può rendersi necessaria una riduzione della posologia o l'interruzione del trattamento con PERINDOPRIL DOC Generici.

Stenosi delle valvole aortica e mitrale/cardiomiopatia ipertrofica:

Al pari degli altri ACE inibitori, il perindopril deve essere somministrato con cautela in pazienti con stenosi della valvola mitrale e ostruzione del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro, quali stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

Insufficienza renale:

Nei casi di insufficienza renale (clearance della creatinina < 60 ml/min) la posologia iniziale del perindopril deve essere adattata in funzione della clearance della creatinina del paziente (vedere paragrafo 4.2) e successivamente in funzione della risposta del paziente al trattamento. In questi pazienti un regolare controllo del potassio e della creatinina devono far parte della pratica medica corrente (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, l'ipotensione conseguente all'inizio della terapia con ACE inibitori può determinare una ulteriore compromissione della funzione renale. In tale situazione è stata riferita insufficienza renale acuta generalmente reversibile.

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in rene unico trattati con ACE inibitori è stato osservato un aumento dell'azotemia e della creatinina plasmatica, generalmente reversibile all'arresto del trattamento. Ciò è probabile che si verifichi soprattutto nei pazienti con insufficienza renale. La contemporanea presenza di ipertensione renovascolare aumenta il rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico con posologie ridotte e accuratamente titolate. Poiché il trattamento con diuretici può contribuire all'instaurarsi di quanto sopra descritto, la loro somministrazione deve essere interrotta e la funzione renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con perindopril.

In alcuni pazienti ipertesi senza apparente malattia renovascolare pregressa, è stato riscontrato un aumento generalmente lieve e transitorio dell'azotemia e della creatinina plasmatica, soprattutto quando perindopril è stato somministrato in concomitanza a un diuretico. Ciò è più probabile che si verifichi in pazienti con preesistente compromissione renale. Una riduzione della posologia e/o una sospensione del diuretico e/o di PERINDOPRIL DOC Generici potrebbero rendersi necessarie.

Pazienti in emodialisi:

In pazienti in emodialisi con membrane ad alto flusso e in terapia con ACE inibitori sono state segnalate reazioni anafilattoidi. Per questi pazienti dovrebbe essere preso in considerazione l'impiego di un tipo diverso di membrane per dialisi o di una classe diversa di agenti antiipertensivi.

Trapianto di rene:

Non vi sono esperienze sulla somministrazione di perindopril in pazienti sottoposti ad un recente trapianto di rene.

Ipersensibilità/angioedema:

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

I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono essere a rischio aumentato di angioedema (ad es. gonfiore del tratto respiratorio o della lingua, con o senza insufficienza respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

Un angioedema al volto, alle estremità, alle labbra, alle membrane mucose, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe è stato raramente segnalato in pazienti trattati con ACE inibitori, incluso perindopril (vedere paragrafo 4.8). Ciò può verificarsi in qualunque momento durante la terapia. In questi casi PERINDOPRIL DOC Generici deve essere immediatamente sospeso e il paziente tenuto sotto osservazione fino a completa risoluzione dei sintomi. Nel caso di edema limitato al volto e alle labbra la reazione si è risolta senza bisogno di ricorrere ad un trattamento, sebbene gli antistaminici siano stati utili nell'alleviare i sintomi.

L'angioedema associato a un edema laringeo può essere fatale. Qualora vi sia un interessamento della lingua, della glottide o della laringe che possa provocare ostruzione delle vie aeree deve essere rapidamente adottata una terapia di emergenza. In tal caso si deve prevedere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere posto sotto stretto controllo fino a completa e prolungata scomparsa dei sintomi.

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

È stato riportato raramente angioedema intestinale in pazienti trattati con ACE inibitori. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non vi era una precedente anamnesi di angioedema del viso e i livelli di C-1 esterasi erano normali.

L'angioedema è stato diagnosticato tramite procedure che includevano TAC addominale o ultrasuoni o con la chirurgia e i sintomi si sono risolti dopo la sospensione dell'ACE inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti in trattamento con ACE inibitori che presentano dolore addominale.

Reazioni anafilattoidi durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL):

Raramente, in pazienti trattati con ACE inibitori sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destran 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.

Reazioni anafilattiche durante trattamento di desensibilizzazione:

In pazienti in terapia con ACE inibitori sottoposti a un trattamento desensibilizzante (p.e. veleno di imenotteri) sono stati riportati casi di reazioni anafilattoidi. Negli stessi pazienti tali reazioni sono state prevenute sospendendo temporaneamente il trattamento con ACE inibitori, ma sono ricomparse in seguito a riesposizione accidentale del paziente.

Insufficienza epatica:

Raramente, il trattamento con ACE inibitori è stato associato ad una sindrome che ha inizio con ittero colestatico e progredisce fino alla necrosi epatica fulminante e (talora) alla morte. Il meccanismo di questa sindrome è sconosciuto. I pazienti in trattamento con ACE inibitori nei quali compaia ittero o un aumento significativo degli enzimi epatici devono sospendere l'ACE inibitore ed essere posti sotto stretto controllo medico (vedere paragrafo 4.8).

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 di complicazione, raramente compare neutropenia. Il perindopril deve essere somministrato con estrema cautela a pazienti con collagenopatie, trattati con agenti immunosoppressori, con allopurinolo o procainamide, o che presentino una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di antecedente compromissione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto a una terapia antibiotica intensiva. Se questi pazienti vengono trattati con perindopril, si raccomanda di eseguire un controllo periodico della conta dei globuli bianchi e di invitarli a segnalare qualunque episodio di infezione (es. mal di gola, febbre).

Etnia:

Gli ACE inibitori possono provocare la comparsa di angioedema con maggiore frequenza nei pazienti di etnia nera rispetto ai pazienti di altre etnie.

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

Tosse:

A seguito di somministrazione di ACE inibitori è stata riportata la comparsa di tosse. Questa tosse caratteristica è secca, persistente e si risolve alla

sospensione del trattamento. La tosse indotta dagli ACE inibitori deve essere tenuta in considerazione nel porre diagnosi differenziale di tosse.

Intervento chirurgico/anestesia:

In pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore o in corso di anestesia con agenti che provocano ipotensione, perindopril può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria alla liberazione compensatoria di renina. Il trattamento deve essere interrotto un giorno prima dell'intervento. Se si manifesta ipotensione e la si ritiene correlata al suddetto meccanismo, deve essere corretta mediante espansione della volemia.

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, compromissione della funzione renale, età (> 70 anni), diabete mellito, 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 (es. eparina). L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, o sostituti del sale contenenti potassio, in particolare in pazienti con funzione renale compromessa, può portare ad un aumento significativo del potassio sierico. L'iperkaliemia può causare serie e talvolta fatali aritmie. Se si ritiene opportuno l'uso concomitante degli agenti sopra menzionati, essi devono essere utilizzati con cautela e deve essere effettuato un frequente monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti diabetici:

In pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o insulina, la glicemia deve essere attentamente controllata durante il primo mese di terapia con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.5).

Litio:

L'associazione di litio e perindopril è generalmente sconsigliata (vedere paragrafo 4.5).

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio:

L'associazione di perindopril e farmaci risparmiatori di potassio, integratori di potassio e sostituti del sale contenenti potassio è generalmente sconsigliata (vedere paragrafo 4.5).

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.

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).

Le compresse contengono lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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).

Farmaci che inducono iperkaliemia

Alcuni farmaci o classi terapeutiche possono aumentare l'insorgenza di iperkaliemia: aliskiren, sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, FANS, eparine, agenti immunosoppressori come ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim. L'associazione di questi farmaci aumenta il rischio di iperkaliemia.

Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3):

Aliskiren:

In pazienti diabetici o con insufficienza renale, vi è un aumento del rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzionalità renale e morbidità e mortalità cardiovascolari.

Uso concomitante non raccomandato (vedere paragrafo 4.4):

Aliskiren:

In pazienti che non sono diabetici o non sono affetti da insufficienza renale, vi è un aumento del rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzionalità renale e morbidità e mortalità cardiovascolari.

Terapia concomitante con ACE inibitore e bloccante del recettore dell'angiotensina:

È stato riportato in letteratura che nei pazienti con malattia aterosclerotica conclamata, insufficienza cardiaca o nei diabetici con danno d'organo terminale, la terapia concomitante con un ACE inibitore e un bloccante del recettore dell'angiotensina è associata ad una maggiore frequenza di ipotensione, sincope, iperkaliemia e peggioramento della funzionalità renale (compresa insufficienza renale acuta) se confrontata con l'utilizzo di un solo agente attivo sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. Il duplice blocco (ad esempio mediante l'associazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II) deve essere limitato a casi valutati singolarmente con uno stretto controllo della funzionalità renale, dei livelli di potassio e della pressione sanguigna.

Estramustina:

Rischio di aumentati effetti indesiderati quali edema angioneurotico (angioedema).

Diuretici risparmiatori di potassio (ad es. triamterene, amiloride...), sali di potassio:

Iperkaliemia (potenzialmente letale), specialmente insieme a insufficienza renale (effetto iperkaliemico additivo).

Si sconsiglia l'associazione di perindopril con i farmaci sopra citati (vedere paragrafo 4.4). Se ciononostante l'uso concomitante dei farmaci sopra citati è ritenuto appropriato essi devono essere impiegati con cautela e con frequenti controlli della potassiemia. Per l'uso dello spironolattone nell'insufficienza cardiaca vedere sotto.

Litio:

Aumenti reversibili delle concentrazioni plasmatiche e della tossicità del litio sono stati riscontrati in seguito a somministrazione concomitante di litio e ACE inibitori. La somministrazione di perindopril in corso di trattamento con litio è sconsigliata, tuttavia, se ritenuto necessario, deve essere eseguito un accurato monitoraggio dei livelli plasmatici di litio (vedere paragrafo 4.4).

Uso concomitante che richiede particolare attenzione:

Agenti antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti orali):

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e farmaci antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti orali) può provocare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante con rischio di ipoglicemia. La comparsa di tale fenomeno sembra essere più probabile durante le prime settimane di trattamento combinato e in pazienti con insufficienza renale.

Baclofene:

Aumento dell'effetto antipertensivo. Controllare la pressione sanguigna e se necessario adeguare il dosaggio dell'antipertensivo.

Diuretici non risparmiatori di potassio:

I pazienti in trattamento con diuretici e specialmente quelli con deplezione del volume e/o salina, possono manifestare una riduzione eccessiva della pressione arteriosa dopo l'inizio di una terapia con un ACE inibitore. La possibilità di effetti ipotensivi può essere diminuita sospendendo il diuretico, espandendo la volemia o aumentando l'assunzione di sale prima di iniziare una terapia con perindopril, a dosi basse e progressive.

Nell'ipertensione arteriosa, nel caso in cui una precedente terapia con un diuretico ha causato una deplezione salina e/o del volume, è necessario interrompere il diuretico prima di iniziare il trattamento con l'ACE inibitore, nel qual caso può essere reintrodotta un diuretico non risparmiatore di potassio, oppure è necessario iniziare il trattamento con l'ACE inibitore a basso dosaggio e aumentarlo progressivamente.

Nell'insufficienza cardiaca congestizia trattata con diuretici, è necessario iniziare il trattamento con l'ACE inibitore a un dosaggio molto basso, possibilmente dopo aver ridotto il dosaggio del diuretico non risparmiatore di potassio associato.

In tutti i casi, la funzionalità renale (livelli di creatinina) deve essere controllata durante le prime settimane di trattamento con l'ACE inibitore.

Diuretici risparmiatori di potassio (eplerenone, spironolattone):

Con eplerenone o spironolattone a dosi comprese tra 12,5 mg e 50 mg al giorno e con basse dosi di ACE inibitori:

Nel trattamento dell'insufficienza cardiaca di classe NYHA II-IV con una frazione di eiezione <40%, e un precedente trattamento con ACE inibitori e diuretici dell'ansa, esiste il rischio di iperkaliemia, potenzialmente letale, specialmente se non si osservano le raccomandazioni prescrittive su questa associazione.

Prima di iniziare l'associazione, verificare l'assenza di iperkaliemia e di insufficienza renale.

Si raccomanda uno stretto controllo della kaliemia e della creatinemia nel primo mese di trattamento, inizialmente una volta a settimana e in seguito mensilmente.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inclusa l'aspirina a posologie $\geq 3g$ al giorno:

Quando gli ACE inibitori sono somministrati simultaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (ad es. acido acetilsalicilico alla posologia antinfiammatoria, inibitori della COX-2, FANS non selettivi) si può verificare una diminuzione dell'effetto antipertensivo. L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa la possibile insufficienza renale acuta e un aumento dei livelli sierici di potassio, specialmente nei pazienti con preesistente funzione renale scadente. La combinazione deve essere somministrata con cautela specialmente nella popolazione anziana. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e va data importanza al monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e periodicamente durante la terapia.

Uso concomitante che richiede attenzione:

Agenti antipertensivi e vasodilatatori:

La somministrazione concomitante di questi farmaci può aumentare l'effetto ipotensivo del perindopril. La somministrazione contemporanea di nitroglicerina e altri nitrati o altri vasodilatatori può ulteriormente ridurre la pressione arteriosa.

Gliptine (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina):

Aumento del rischio di angioedema, dovuto alla diminuita attività della dipeptidil peptidasi IV (DPP IV) per effetto della gliptina, in pazienti in co-trattamento con un ACE inibitore.

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici:

La somministrazione concomitante di ACE inibitori e taluni anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici, può provocare una ulteriore diminuzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

Simpaticomimetici:

Gli agenti simpaticomimetici possono ridurre l'efficacia antiipertensiva degli ACE inibitori.

Oro:

Reazioni nitritoidi (i sintomi comprendono iperemia del viso, nausea, vomito ed ipotensione) sono state riportate raramente in pazienti in terapia con sali d'oro iniettabili (aurotiomalato di sodio) e concomitante terapia con ACE inibitori, incluso perindopril.

Acido acetilsalicilico/trombolitici/beta-bloccanti/nitrati:

Il perindopril può essere somministrato contemporaneamente ad acido acetilsalicilico (quando usato come trombolitico), trombolitici, beta-bloccanti e/o nitrati.

Racecadotril

E' 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 come terapia concomitante inibitori di mTOR possono essere a rischio aumentato di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

L'uso di ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di ACE inibitori è controindicato durante il secondo ed 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 piccolo aumento del rischio.

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 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 DOC Generici durante l'allattamento, PERINDOPRIL DOC Generici 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.

Fertilità:

Non ci sono stati effetti sulla capacità riproduttiva o sulla fertilità.

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

Il perindopril non influenza direttamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, tuttavia in alcuni pazienti si possono verificare delle reazioni individuali correlate ad un calo della pressione arteriosa, soprattutto ad inizio del trattamento o al momento dell'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. Riepilogo del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza del perindopril è coerente con il profilo di sicurezza degli ACE inibitori: gli eventi avversi più frequenti riportati negli studi clinici e osservati con perindopril sono: capogiro, cefalea, parestesia, vertigini, disturbi visivi, tinnito, ipotensione, tosse, dispnea, dolore addominale, costipazione, diarrea, disgeusia, dispepsia, nausea, vomito, prurito, eruzione cutanea, crampi muscolari e astenia.

b. Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

In corso di trattamento con perindopril sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati che sono stati classificati secondo la seguente frequenza:

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Eosinofilia	Non comune *
	Agranulocitosi o pancitopenia	Molto raro
	Riduzione dell'emoglobina e dell'ematocrito	Molto raro
	Leucopenia/neutropenia	Molto raro
	Anemia emolitica in pazienti affetti da una	Molto raro

	deficienza congenita di G-6PDH (vedere paragrafo 4.4)	
	Trombocitopenia	Molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	Non comune *
	Iperkaliemia, reversibile alla sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.4)	Non comune *
	Iponatriemia	Non comune *
Disturbi psichiatrici	Disturbi dell'umore	Non comune
	Disturbi del sonno	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Capogiro	Comune
	Cefalea	Comune
	Parestesia	Comune
	Vertigine	Comune
	Sonnolenza	Non comune *
	Sincope	Non comune *
	Confusione	Molto raro
Patologie dell'occhio	Alterazioni della visione	Comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito	Comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Non comune *
	Tachicardia	Non comune *
	Angina pectoris (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
	Aritmia	Molto raro
	Infarto miocardico possibilmente secondario ad una eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
Patologie vascolari	Ipotensione (ed effetti correlati all'ipotensione)	Comune
	Vasculite	Non comune *
	Ictus possibilmente secondario ad una eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro

	Fenomeno di Raynaud	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Comune
	Dispnea	Comune
	Broncospasmo	Non comune
	Polmonite eosinofila	Molto raro
	Rinite	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune
	Stipsi	Comune
	Diarrea	Comune
	Disgeusia	Comune
	Dispepsia	Comune
	Nausea	Comune
	Vomito	Comune
	Secchezza della bocca	Non comune
	Pancreatite	Molto raro
Patologie epatobiliari	Epatite citolitica o colestatica (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Comune
	Eruzione cutanea	Comune
	Orticaria (vedere paragrafo 4.4)	Non comune
	Angioedema del volto, delle estremità, delle labbra, delle membrane mucose, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4)	Non comune
	Reazioni di fotosensibilizzazione	Non comune *
	Pemfigoide	Non comune *
	Iperidrosi	Non comune
	Aggravamento della psoriasi	Raro
	Eritema multiforme	Molto raro
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari	Comune
	Artralgia	Non comune *
	Mialgia	Non comune *
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale	Non comune
	Insufficienza renale acuta	Molto raro
Patologie dell'apparato	Disfunzione erettile	Non comune

riproduttivo e della mammella		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Comune
	Dolore al petto	Non comune *
	Malessere	Non comune *
	Edema periferico	Non comune *
	Piressia	Non comune *
Esami diagnostici	Aumento dell'urea ematica	Non comune *
	Aumento della creatinina ematica	Non comune *
	Aumento della bilirubina ematica	Raro
	Aumento degli enzimi epatici	Raro
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Rischio di cadute	Non comune *

*frequenza calcolata dagli studi clinici per eventi avversi riportati a seguito di segnalazioni spontanee.

Studi clinici:

Durante il periodo di randomizzazione dello studio EUROPA, sono stati raccolti solo gli eventi avversi gravi. Pochi pazienti hanno riportato eventi avversi gravi: 16 dei 6122 pazienti (0,3%) trattati con perindopril e 12 dei 6107 pazienti (0,2%) trattati con placebo. Nei pazienti trattati con perindopril, è stata osservata ipotensione in 6 pazienti, angioedema in 3 e arresto cardiaco improvviso in 1 paziente. Più pazienti hanno sospeso il trattamento per tosse, ipotensione o altra intolleranza nel braccio trattato con perindopril rispetto ai soggetti trattati con placebo, il 6,0% (n=366) verso il 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

Sono disponibili dati clinici limitati relativi al sovradosaggio nell'uomo. I sintomi associati al sovradosaggio con ACE inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, alterazione degli elettroliti, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiro, ansia e tosse.

In caso di sovradosaggio si consiglia il trattamento con una infusione endovenosa di una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). Se si manifesta ipotensione il paziente deve essere posizionato come in caso di shock. Ove disponibile, può inoltre essere preso in considerazione il trattamento con un'infusione endovenosa di angiotensina II e/o di catecolamine.

Il perindopril può essere rimosso dal circolo generale con l'emodialisi (vedere paragrafo 4.4).

L'impiego di un pacemaker è indicato in caso di bradicardia resistente alla terapia. Si devono controllare continuamente i segni vitali, gli elettroliti del siero e le concentrazioni della creatinina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori, non associati, codice ATC: C09AA04

Meccanismo d'azione

Il perindopril è un inibitore dell'enzima di conversione (ACE) dell'angiotensina I in angiotensina II.

L'enzima di conversione o chinasi, è un'eso-peptidasi che consente la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, agente vasocostrittore, e la degradazione della bradichinina, agente vasodilatatore, in un eptapeptide inattivo. L'inibizione dell'ACE provoca una riduzione dell'angiotensina II nel plasma che si traduce in un aumento di attività della renina plasmatica (per inibizione del meccanismo di feedback negativo del rilascio di renina) e ad una ridotta secrezione di aldosterone. Poiché l'ACE inattiva la bradichinina l'inibizione dell'ACE determina altresì un aumento di attività del sistema callicreina-chinina a livello circolatorio e locale (e quindi anche una attivazione delle prostaglandine). È probabile che tale meccanismo contribuisca alla riduzione della pressione arteriosa da parte degli ACE inibitori e che sia parzialmente responsabile di alcuni effetti collaterali (ad esempio la tosse).

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

Efficacia e sicurezza clinica

Iperensione:

Il perindopril è attivo in tutti gli stadi dell'ipertensione: leggera, moderata, grave; è stata osservata una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica sia in clinostatismo che in ortostatismo.

Il perindopril riduce le resistenze vascolari periferiche provocando una riduzione della pressione arteriosa. Di conseguenza si verifica un aumento del flusso sanguigno periferico, senza alcun effetto sulla frequenza cardiaca.

Il flusso sanguigno renale di regola aumenta, mentre il tasso di filtrazione glomerulare (GFR) rimane generalmente immutato.

Il picco dell'effetto antiipertensivo sopraggiunge 4-6 ore dopo somministrazione singola e l'efficacia antipertensiva si mantiene per almeno 24 ore: l'efficacia intermedia è compresa tra l'87 e il 100% dell'effetto di picco.

La riduzione della pressione arteriosa avviene rapidamente. Nei pazienti che rispondono al trattamento, la normalizzazione pressoria è raggiunta dopo un mese di trattamento e si mantiene tale senza comparsa di tachifilassi.

L'arresto del trattamento non è accompagnato da fenomeni di *rebound*.

Il perindopril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

È stato clinicamente dimostrato nell'uomo che il perindopril possiede proprietà vasodilatatrici. Migliora l'elasticità dei grossi tronchi arteriosi e riduce il rapporto media/lume delle piccole arterie.

L'aggiunta di un diuretico tiazidico determina una sinergia di tipo additivo. L'associazione di un ACE inibitore e di un tiazidico riduce inoltre il rischio di ipokaliemia indotto dal trattamento con un diuretico.

Insufficienza cardiaca:

Il perindopril riduce il lavoro del cuore attraverso una riduzione del pre-carico e del post-carico. Gli studi condotti in pazienti affetti da insufficienza cardiaca hanno evidenziato:

- una riduzione della pressione di riempimento dei ventricoli sinistro e destro,
- una diminuzione delle resistenze vascolari periferiche totali,
- un aumento della portata cardiaca e un miglioramento dell'indice cardiaco.

In studi di confronto la prima somministrazione di 2 mg di perindopril tert-butilamina in pazienti affetti da insufficienza cardiaca da lieve a moderata non ha comportato alcuna riduzione significativa della pressione arteriosa rispetto al placebo.

Pazienti con coronaropatia stabile:

Lo studio EUROPA è uno studio clinico multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco vs placebo, la cui durata è stata di 4 anni. Dodicimiladuecentodiciotto (12218) pazienti di età superiore ai 18 anni sono stati randomizzati a ricevere 8 mg di perindopril tert-butilamina (n=6110) o placebo (n=6108).

I pazienti arruolati presentavano una coronaropatia documentata senza evidenza di segni clinici di insufficienza cardiaca.

Complessivamente, il 90% dei pazienti aveva avuto un precedente infarto miocardico e/o una precedente rivascularizzazione coronarica.

La maggior parte dei pazienti assumeva il farmaco in studio in aggiunta alla terapia convenzionale, che comprendeva farmaci antiaggreganti piastrinici, ipolipemizzanti e beta-bloccanti.

Il principale criterio di efficacia era una combinazione di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e/o arresto cardiaco con rianimazione riuscita. Il trattamento con perindopril tert-butilamina 8 mg, una volta al giorno, ha dimostrato una riduzione assoluta dell'end-point primario significativa, pari all'1,9% (riduzione del 20% del rischio relativo, 95% CI [9,4; 28,6] - $p < 0,001$).

In pazienti con anamnesi di infarto miocardico e/o rivascularizzazione, è stata osservata una riduzione assoluta dell'end-point primario rispetto al placebo, del 2,2% corrispondente a un RRR del 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] - $p < 0,001$).

Risultati degli studi clinici sul duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento del perindopril è rapido e il picco di concentrazione è raggiunto entro un'ora. L'emivita plasmatica del perindopril è di un'ora.

Il perindopril è un profarmaco. Il 27% della dose di perindopril somministrata raggiunge il flusso sanguigno come metabolita attivo perindoprilato. In aggiunta al perindoprilato attivo, il perindopril produce 5 metaboliti, tutti inattivi. Il picco di concentrazione plasmatica del perindoprilato viene raggiunto in 3-4 ore.

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

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

Distribuzione

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

Eliminazione

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

Popolazioni speciali

L'eliminazione del perindoprilato è ridotta nella popolazione anziana, come pure nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale. Nell'insufficienza renale è auspicabile un aggiustamento della posologia in funzione del grado di compromissione del paziente (clearance della creatinina).

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità cronica con somministrazione del farmaco per via orale (condotti su ratti e scimmie) l'organo bersaglio è il rene, con danno reversibile.

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

In studi di tossicità sulla riproduzione (ratti, topi, conigli e scimmie) non sono stati evidenziati segni di embriotossicità o teratogenicità. Tuttavia la classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina ha dimostrato di provocare effetti indesiderati sullo sviluppo tardivo del feto, che hanno condotto alla morte del feto e a difetti congeniti nei roditori e nei conigli: sono state osservate lesioni renali e un aumento della mortalità peri- e post-natale.

In studi a lungo termine in ratti e topi non è stata osservata carcinogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio anidro
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister: Alluminio/PVC/PVAC.

Confezioni: 4, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 112, 120, 500 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 - 20121 Milano - Italia.

10.

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

PERINDOPRIL DOC Generici - 8 mg compresse - 4 compresse in blister
PVC/PVAC-AL - AIC 037770296
PERINDOPRIL DOC Generici - 8 mg compresse - 7 compresse in blister
PVC/PVAC-AL - AIC 037770308
PERINDOPRIL DOC Generici - 8 mg compresse - 14 compresse in blister
PVC/PVAC-AL - AIC 037770310
PERINDOPRIL DOC Generici - 8 mg compresse - 15 compresse in blister
PVC/PVAC-AL - AIC 037770322
PERINDOPRIL DOC Generici - 8 mg compresse - 28 compresse in blister
PVC/PVAC-AL - AIC 037770334
PERINDOPRIL DOC Generici - 8 mg compresse - 30 compresse in blister
PVC/PVAC-AL - AIC 037770346
PERINDOPRIL DOC Generici - 8 mg compresse - 50 compresse in blister
PVC/PVAC-AL - AIC 037770359
PERINDOPRIL DOC Generici - 8 mg compresse - 56 compresse in blister
PVC/PVAC-AL - AIC 037770361
PERINDOPRIL DOC Generici - 8 mg compresse - 60 compresse in blister
PVC/PVAC-AL - AIC 037770373
PERINDOPRIL DOC Generici - 8 mg compresse - 90 compresse in blister
PVC/PVAC-AL - AIC 037770385
PERINDOPRIL DOC Generici - 8 mg compresse - 100 compresse in blister
PVC/PVAC-AL - AIC 037770397
PERINDOPRIL DOC Generici - 8 mg compresse - 112 compresse in blister
PVC/PVAC-AL - AIC 037770409
PERINDOPRIL DOC Generici - 8 mg compresse - 120 compresse in blister
PVC/PVAC-AL - AIC 037770411
PERINDOPRIL DOC Generici - 8 mg compresse - 500 compresse in blister
PVC/PVAC-AL - AIC 037770423

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Giugno 2009

Data del rinnovo più recente: Luglio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO