

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici 2 mg/0,625 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 1,669 mg di perindopril equivalenti a 2 mg di perindopril tert-butilamina e 0,625 mg di indapamide.

Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa di PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici 2 mg/0,625 mg contiene 61,105 mg di lattosio anidro.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Comprese bianco crema, oblunghe con una profonda linea di incisione su ogni lato. Su di un lato dell'incisione su entrambe le facce della compressa c'è un'incisione "2". La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione arteriosa essenziale.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose abituale è una compressa di PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici al giorno come dose singola, preferibilmente da assumere al mattino e comunque prima di un pasto. Se dopo un mese di trattamento la pressione non è controllata, è possibile raddoppiare la dose.

##### *Popolazione anziana (vedere paragrafo 4.4)*

Il trattamento con PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici (2 mg di perindopril + 0,625 mg di indapamide) deve essere iniziato alla dose normale di una compressa di PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici 2 mg/0,625 mg al giorno.

##### *Pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4)*

In caso di insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), il trattamento è controindicato. Nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-60 ml/min), la dose massima deve essere una compressa di PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici 2 mg/0,625 mg al giorno. Non è necessario modificare la dose nei pazienti con clearance della creatinina uguale o superiore a 60 ml/min.

I controlli medici correnti devono prevedere un controllo frequente della creatinina e del potassio.

##### *Pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2)*

Il trattamento è controindicato in caso di grave insufficienza epatica.

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

### *Popolazione pediatrica*

PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici non deve essere somministrato a bambini e adolescenti in quanto, in questi ultimi, non sono state accertate l'efficacia e la tollerabilità del perindopril, da solo o in associazione.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

## **4.3 Controindicazioni**

### *Relative al perindopril*

- Ipersensibilità al perindopril o ad ogni altro ACE inibitore
- Anamnesi di angioedema (edema di Quincke) associato a precedente terapia con ACE inibitori
- Angioedema ereditario /idiopatico
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- L'uso concomitante di perindopril 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 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

### *Relative all'indapamide*

- Ipersensibilità all'indapamide o a qualsiasi altra sulfonamide
- Insufficienza renale severa (clearance della creatinina < 30 ml/min)
- Encefalopatia epatica
- Insufficienza epatica severa
- Ipokaliemia
- Questo medicinale è generalmente sconsigliato in caso di associazione con farmaci non antiaritmici che provocano torsioni di punta (vedere paragrafo 4.5)
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

### *Relative a PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici:*

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

In mancanza di esperienze terapeutiche sufficienti, PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici non deve essere impiegato in:

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

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

### Avvertenze speciali

#### Comuni al perindopril e all'indapamide

Con l'associazione a basso dosaggio (PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici 2 mg/0,625 mg) non è stata osservata alcuna significativa riduzione degli effetti indesiderati rispetto alla somministrazione dei singoli componenti alle posologie più basse approvate, ad eccezione della ipokaliemia (vedi paragrafo 4.8). Non può essere escluso un aumento della frequenza di reazioni idiosincrasiche se il paziente è trattato contemporaneamente con due farmaci antiipertensivi per lui nuovi. Al fine di minimizzare tale rischio, tenere il paziente sotto stretto controllo.

#### *Litio*

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

#### Relative al perindopril

#### *Neutropenia/agranulocitosi*

In pazienti trattati con ACE inibitori sono state riscontrate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia.

Raramente, in pazienti con funzionalità renale normale e privi di complicanze si manifesta neutropenia.

Il perindopril deve essere usato con estrema cautela nei pazienti con collagenopatie vascolari, in terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo o procainamide, una combinazione di queste complicanze, specialmente se è presente una pre-esistente compromissione della funzionalità renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato gravi infezioni che in pochi casi non rispondevano a una terapia antibiotica intensiva. Se il perindopril viene usato in tali pazienti, è consigliato il monitoraggio periodico della conta dei globuli bianchi e si deve raccomandare ai pazienti di riferire qualsiasi segno di infezione (es. mal di gola, febbre).

#### *Ipersensibilità/angioedema*

Raramente, in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, perindopril incluso, è stato segnalato un angioedema al volto, alle estremità, alle labbra, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe. Questo effetto indesiderato può manifestarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In questi casi, il trattamento con perindopril deve essere immediatamente sospeso e deve essere iniziato un appropriato monitoraggio al fine di assicurare la completa risoluzione dei sintomi prima di dimettere il paziente. In quei casi in cui il gonfiore è confinato al volto e alle labbra la condizione si risolve generalmente senza trattamento, sebbene gli antiistaminici siano utili per dare sollievo ai sintomi.

L'angioedema associato a edema laringeo può essere fatale. Quando c'è un coinvolgimento della lingua, glottide o laringe che può provocare l'ostruzione delle vie aeree, devono essere rapidamente intraprese una terapia appropriata, che può includere una soluzione di adrenalina sottocutanea a 1:1000 (da 0,3 ml a 0,5 ml) e/o opportune misure terapeutiche per assicurare la pervietà delle vie aeree.

È stata segnalata una maggiore incidenza di angioedema nei pazienti di razza nera in trattamento con ACE inibitori in confronto ai pazienti non neri.

I pazienti con anamnesi di angioedema non associato a terapie con ACE inibitori, presentano un rischio superiore di comparsa di angioedema quando vengono trattati con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.3).

Raramente nei pazienti trattati con ACE inibitori è stato segnalato angioedema intestinale. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non vi erano precedenti di angioedema al viso e i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema era stato diagnosticato con procedure che includevano TAC addominale, ecografia o durante un intervento chirurgico, e i sintomi si risolvevano alla sospensione del trattamento con ACE inibitori. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti trattati con ACE inibitori che presentano dolore addominale.

#### *Reazioni anafilattoidi durante trattamento di desensibilizzazione*

Sono stati segnalati casi isolati di reazioni anafilattoidi prolungate e a rischio di vita per il soggetto nei pazienti in terapia con ACE inibitori sottoposti a trattamento desensibilizzante per punture di imenotteri (api, vespe). Gli ACE inibitori devono essere impiegati con cautela in pazienti allergici desensibilizzati ed evitati completamente nei pazienti sottoposti a immunoterapia. Tuttavia, tali reazioni possono essere prevenute sospendendo temporaneamente l'ACE inibitore almeno 24 ore prima di intraprendere il trattamento desensibilizzante, in quei pazienti che necessitano sia del trattamento con ACE inibitori che della terapia desensibilizzante.

#### *Reazioni anafilattoidi durante LDL aferesi*

Raramente sono state osservate reazioni anafilattoidi a rischio di vita nei pazienti in terapia con ACE inibitori e sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato. Tali reazioni possono essere evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE inibitori prima di sottoporre il paziente ad aferesi.

#### *Pazienti in emodialisi*

Sono state osservate reazioni anafilattoidi in pazienti dializzati con membrane ad alto flusso (per es. AN 69®) in trattamento con ACE inibitori. In questi pazienti deve essere considerato l'uso di un altro tipo di membrana per la dialisi o una diversa classe di antiipertensivi.

#### *Diuretici risparmiatori di potassio, sali di potassio.*

L'associazione di perindopril con diuretici risparmiatori di potassio o sali di potassio è generalmente sconsigliata (vedere paragrafo 4.5).

#### *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).

#### *Duplice 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.

#### *Relative all'indapamide*

In caso di compromissione della funzionalità epatica, i diuretici tiazidici e gli analoghi delle tiazidi possono provocare un'encefalopatia epatica. In questi casi, la somministrazione del diuretico deve essere immediatamente sospesa.

#### *Fotosensibilità*

Durante l'uso di diuretici tiazidici e analoghi delle tiazidi sono state osservate reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se la fotosensibilità si verifica durante il trattamento, si raccomanda di sospendere immediatamente la terapia. Qualora si ritenga necessario somministrare di nuovo il diuretico, si consiglia di proteggere le aree esposte dal sole o dai raggi UVA artificiali.

#### **Precauzioni per l'uso**

##### Comuni per il perindopril e per l'indapamide

##### *Compromissione della funzionalità renale*

In caso di severa compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), il trattamento è controindicato.

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

In questi pazienti i controlli medici correnti devono prevedere un monitoraggio frequente del potassio e della creatinina dopo due settimane di trattamento e successivamente ogni 2 mesi nel periodo di stabilità terapeutica. È stata riscontrata insufficienza renale principalmente nei pazienti con grave insufficienza cardiaca o insufficienza renale sottostante, compresa la stenosi dell'arteria renale. Il farmaco è generalmente sconsigliato in caso di stenosi bilaterale dell'arteria renale o in presenza di un solo rene funzionante.

##### *Ipotensione e squilibrio idroelettrolitico*

Esiste il rischio di ipotensione improvvisa in presenza di preesistente deplezione di sodio (in particolare in pazienti con stenosi dell'arteria renale). Pertanto i segni clinici di squilibrio idroelettrolitico, che può manifestarsi in occasione di un episodio intercorrente di diarrea o di vomito, devono essere sistematicamente ricercati. In questi pazienti deve essere effettuato un controllo regolare degli elettroliti plasmatici. Una marcata ipotensione può richiedere l'esecuzione di una infusione endovenosa di soluzione fisiologica.

Una ipotensione transitoria non costituisce controindicazione al proseguimento del trattamento. Una volta ristabilita una volemia e una pressione arteriosa soddisfacenti, è possibile riprendere il trattamento a dose ridotta oppure con uno solo dei componenti.

#### *Potassiemia*

L'associazione di perindopril e indapamide non esclude l'insorgenza di una ipokaliemia, soprattutto nei pazienti diabetici o con insufficienza renale. Come per ogni altro antiipertensivo in associazione con un diuretico, deve essere effettuato un controllo regolare dei livelli plasmatici di potassio.

#### *Relative al perindopril*

##### *Tosse*

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

##### *Popolazione pediatrica*

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

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

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

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

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

##### *Popolazione anziana*

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

##### *Pazienti con aterosclerosi accertata*

Il rischio di ipotensione esiste in tutti i pazienti, ma è richiesta particolare cautela in quei pazienti affetti da cardiopatia ischemica o insufficienza circolatoria cerebrale, che devono pertanto iniziare il trattamento ad un dosaggio ridotto.

##### *Ipertensione renovascolare*

Il trattamento dell'ipertensione arteriosa renovascolare è la rivascolarizzazione.

Tuttavia, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina possono risultare utili per quei pazienti affetti da un'ipertensione renovascolare in attesa di un intervento chirurgico correttivo o quando un tale intervento non sia possibile.

Se PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici è prescritto a pazienti con stenosi dell'arteria renale accertata o sospetta, il trattamento deve allora essere iniziato in ambiente ospedaliero, a bassa dose e sotto stretto controllo della funzionalità renale e dei livelli di potassio, poiché alcuni pazienti hanno sviluppato un'insufficienza renale funzionale, rivelatasi reversibile con l'interruzione del trattamento.

#### *Altri pazienti a rischio*

Nei pazienti con insufficienza cardiaca grave (stadio IV) o nei pazienti diabetici con diabete mellito insulina dipendente (tendenza spontanea all'iperkaliemia), il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico con una dose iniziale ridotta. Il trattamento con beta-bloccanti nei pazienti ipertesi con insufficienza coronarica non deve essere interrotto: l'ACE inibitore deve essere associato al beta-bloccante.

#### *Pazienti diabetici*

Nei pazienti diabetici precedentemente trattati con antidiabetici orali o insulina, i livelli glicemici devono essere attentamente monitorati, particolarmente durante il primo mese di trattamento con un ACE inibitore.

#### *Differenze etniche*

Come per altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, il perindopril sembra essere apparentemente meno efficace nel ridurre la pressione sanguigna nei pazienti di razza nera rispetto ai soggetti di razza non nera, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di stati di bassa renina nella popolazione ipertesa di razza nera.

#### *Chirurgia/anestesia*

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina possono causare ipotensione in caso di anestesia, specie se l'anestetico somministrato possiede una potenziale azione ipotensiva.

Si raccomanda pertanto, se possibile, di interrompere il trattamento con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina a lunga durata d'azione, come il perindopril, un giorno prima dell'intervento chirurgico.

#### *Stenosi della valvola aortica o mitrale/cardiomiopatia ipertrofica*

Gli ACE inibitori devono essere usati con cautela nei pazienti con ostruzione del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro.

#### *Insufficienza epatica*

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

#### *Iperkaliemia*

In alcuni pazienti trattati con ACE inibitori, incluso il perindopril, è stato osservato un innalzamento dei livelli sierici di potassio. I pazienti con fattori di rischio per la comparsa di iperkaliemia comprendono quelli con insufficienza renale, aggravamento della funzionalità renale, età (> 70 anni), diabete mellito, eventi intercorrenti – in particolare stati di disidratazione - scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (per es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; oppure i pazienti che assumono altri farmaci associati a un aumento dei livelli sierici di potassio (per es. eparina). L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, specie in pazienti con funzione renale compromessa, può portare a un significativo incremento del potassio sierico. L'iperkaliemia può causare aritmia grave, talvolta fatale. Se l'uso concomitante degli agenti sopra riportati viene ritenuto appropriato, è necessario usare cautela, monitorando frequentemente i livelli sierici di potassio (vedere paragrafo 4.5).

#### *Relative all'indapamide*

## *Equilibrio idroelettrolitico*

### *Livelli di sodio*

I livelli di sodio devono essere controllati prima di iniziare il trattamento e in seguito a intervalli regolari. Tutti i trattamenti diuretici possono causare una riduzione dei livelli di sodio che può avere serie conseguenze. La riduzione dei livelli di sodio può essere inizialmente asintomatica, perciò è indispensabile eseguire controlli regolari. Questi controlli devono essere ancora più frequenti nei pazienti anziani e cirrotici (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

### *Livelli di potassio*

La deplezione potassica con ipokaliemia rappresenta il rischio maggiore dei diuretici tiazidici e analoghi delle tiazidi. Il rischio di insorgenza di ipokaliemia (< 3,4 mmol/l) deve essere prevenuta in alcuni pazienti ad alto rischio quali gli anziani e/o i soggetti denutriti, politrattati o meno, i cirrotici con edema e ascite, i coronaropatici e i pazienti con insufficienza cardiaca.

In questi casi, infatti, l'ipokaliemia aumenta la tossicità cardiaca dei glicosidi cardiaci e il rischio di disturbi del ritmo cardiaco.

Anche i soggetti con intervallo QT lungo, di origine sia congenita che iatrogena, sono a rischio. L'ipokaliemia, come pure la bradicardia, agisce da fattore predisponente l'insorgenza di gravi disturbi del ritmo cardiaco, in particolare torsioni di punta, che possono avere esiti fatali.

In tutti questi casi sono necessari controlli più frequenti dei livelli di potassio. Il primo controllo dei livelli di potassio plasmatico deve essere effettuato nel corso della prima settimana di trattamento.

Se si accertano livelli bassi di potassio è necessario correggerli.

### *Livelli di calcio*

I diuretici tiazidici e analoghi delle tiazidi possono ridurre l'escrezione urinaria del calcio e provocare un aumento leggero e transitorio dei livelli plasmatici di calcio. Livelli marcatamente elevati di calcio possono essere associati a un iperparatiroidismo non diagnosticato. In questi casi il trattamento deve essere interrotto prima di controllare la funzione paratiroidea.

### *Glicemia*

Nei pazienti diabetici è importante effettuare un controllo dei livelli ematici di glucosio soprattutto in presenza di ipokaliemia.

### *Acido urico*

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

### *Funzione renale e diuretici*

I diuretici tiazidici e analoghi delle tiazidi sono pienamente efficaci solamente se la funzione renale è normale o poco alterata (livelli di creatinina inferiori approssimativamente a 25 mg/l, ovvero 220 µmol/l nell'adulto).

Nella popolazione anziana, il valore dei livelli plasmatici di creatinina deve essere aggiustato tenendo conto dell'età, del peso e del sesso del paziente, secondo la formula di Cockcroft:

$C1_{cr} = (140 - \text{età}) \times \text{peso corporeo} / 0,814 \times \text{livello plasmatico di creatinina}$

con:

- l'età espressa in anni
- il peso corporeo espresso in kg
- il livello plasmatico di creatinina espresso in micromol/l

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

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

### *Sportivi*

Gli sportivi devono essere informati del fatto che questo medicinale contiene un principio attivo che può indurre una reazione positiva ai test di controllo antidoping.

#### *Eccipienti*

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 e altre forme di interazione**

#### Comuni per il perindopril e l'indapamide

##### *Associazioni non raccomandate*

Litio: sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni plasmatiche di litio e della tossicità durante la somministrazione concomitante di litio e ACE inibitori. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare ulteriormente i livelli di litio e favorire il rischio di tossicità da litio con gli ACE inibitori. L'utilizzo dell'associazione di perindopril e indapamide con litio non è raccomandata, ma se tale associazione dovesse rivelarsi necessaria, deve essere effettuato un controllo rigoroso della litiemia (vedere paragrafo 4.4).

##### *Associazioni che necessitano di particolare cautela*

- Baclofen: Potenziamiento dell'effetto antiipertensivo. Controllo della pressione arteriosa e della funzione renale, e adattamento della dose dell'antiipertensivo, se necessario.
- Antiinfiammatori non steroidei (incluso acido acetilsalicilico ad alte dosi): quando gli ACE-inibitori vengono somministrati contemporaneamente agli antiinfiammatori non steroidei (es. acido acetilsalicilico a dosaggio antinfiammatorio, inibitori della COX-2 e FANS non selettivi) si può verificare una riduzione dell'effetto antiipertensivo.

L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può causare aumento del rischio di peggioramento della funzionalità renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta, e un aumento dei livelli di potassio, specie in pazienti con ridotta funzionalità renale preesistente.

L'associazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nella popolazione anziana. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e la funzione renale deve essere monitorata dall'inizio della terapia e successivamente a intervalli regolari.

##### *Associazioni che richiedono una certa cautela*

- Antidepressivi imipramina-simili (triciclici), neurolettici: potenziamento dell'effetto antiipertensivo e potenziamento del rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo).
- Corticosteroidi, tetracosactide: riduzione dell'effetto antiipertensivo (ritenzione idrosalina da parte dei corticosteroidi).
- Altri antiipertensivi: l'uso di altri antiipertensivi con perindopril/indapamide potrebbe indurre un ulteriore effetto di abbassamento della pressione sanguigna.

#### Relative al perindopril

##### *Associazioni non raccomandate*

- Diuretici risparmiatori di potassio (spironolattone, triamterene, soli o in associazione), potassio (sali): gli ACE inibitori diminuiscono la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio, ad esempio spironolattone, triamterene o amiloride, gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono comportare significativi aumenti dei livelli di potassio (potenzialmente letale). Se l'uso concomitante di questi farmaci risultasse comunque indicato per la presenza di ipokaliemia documentata, gli stessi devono essere assunti con cautela e con un frequente monitoraggio dei livelli di potassio e tramite ECG.

##### *Associazioni che necessitano di particolare cautela*

- Antidiabetici (insulina, sulfonamidi ipoglicemizzanti): descritte per il captopril e l'enalapril. L'utilizzo degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina può provocare un potenziamento dell'effetto

ipoglicemizzante nei diabetici trattati con insulina o sulfonamidi ipoglicemizzanti. La comparsa di episodi ipoglicemici è molto rara (miglioramento della tolleranza al glucosio con conseguente riduzione del fabbisogno di insulina).

#### *Associazioni che richiedono una certa cautela*

- Allopurinolo, citostatici o immunosoppressori, corticosteroidi sistemici o procainamide: la somministrazione concomitante con ACE inibitori può causare un incremento del rischio di leucopenia.
- Farmaci anestetici: gli ACE inibitori possono potenziare l'effetto ipotensivo di alcuni farmaci anestetici.
- Diuretici (tiazidi o diuretici dell'ansa): un precedente trattamento con alte dosi di diuretici può comportare una deplezione del volume e un rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con perindopril.
- Oro: nei pazienti in terapia con oro iniettabile (sodio aurotiomalato) e uso concomitante di ACE inibitori incluso il perindopril, sono state osservate raramente reazioni di tipo nitritoide (sintomi che includono arrossamento del volto, nausea, vomito e ipotensione).

#### *Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)*

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).

#### *Relative all'indapamide*

##### *Associazioni che necessitano di particolare cautela*

- Farmaci che provocano torsioni di punta: per il rischio di ipokaliemia, l'indapamide deve essere somministrata con cautela in associazione a farmaci che inducono torsioni di punta come gli antiaritmici di classe IA (chinidina, idrochinidina, disopiramide); gli antiaritmici di classe III (amiodarone, dofetilide, ibutilide, bretilio, sotalolo); alcuni neurolettici (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidi (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butirrofenoni (droperidolo, aloperidolo), altri neurolettici (pimozide); altre sostanze quali bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina e.v., alofantrina, mizolastina, moxifloxacina, pentamidina, sparfloxacina, vincamina e.v., metadone, astemizolo, terfenadina. Prevenzione dell'ipokaliemia e, se necessario, correzione: controllo dell'intervallo QT.
- Farmaci che abbassano il livello di potassio: amfotericina B (via e.v.), glucocorticoidi e mineralcorticoidi (via sistemica), tetracosactide, lassativi stimolanti: potenziamento del rischio di ipokaliemia (effetto additivo).  
Monitorare i livelli di potassio e, se necessario, correggerli; è richiesta particolare attenzione in caso di trattamento con glicosidi cardiaci. Devono essere usati lassativi non stimolanti.
- Glicosidi cardiaci: l'ipokaliemia favorisce gli effetti tossici dei glicosidi cardiaci. È necessario controllare i livelli di potassio ed eseguire ECG, riconsiderando il trattamento, se necessario.

##### *Associazioni che richiedono una certa cautela*

- Metformina: acidosi lattica dovuta alla metformina causata da una eventuale insufficienza renale funzionale legata ai diuretici, in particolare ai diuretici dell'ansa. Non utilizzare la metformina se i livelli di creatinina plasmatica superano 15 mg/litro (135 micromol/litro) nell'uomo e 12 mg/litro (110 micromol/litro) nella donna.
- Mezzi di contrasto iodati: in caso di disidratazione provocata dai diuretici, esiste un aumento del rischio di insufficienza renale acuta, in particolare quando vengono somministrate alte dosi di mezzi di contrasto iodati. Deve essere eseguita una reidratazione prima della somministrazione del mezzo iodato.
- Calcio (sali): rischio di ipercalcemia dovuto alla ridotta eliminazione del calcio per via urinaria.
- Ciclosporina: rischio di aumento della creatininemia senza variazione dei livelli circolanti di ciclosporina, anche in assenza di deplezione idrosalina.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

A causa degli effetti dei singoli componenti di questo medicinale in associazione sulla gravidanza e l'allattamento PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza.

PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza.

PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici è controindicato durante l'allattamento. Deve essere presa una decisione se interrompere l'allattamento o interrompere l'assunzione di PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici in base all'importanza di questa terapia per la madre.

### Gravidanza

#### *Relativa al perindopril*

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito di esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento di tale 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 interrotto immediatamente e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

Se dovesse verificarsi un'esposizione a 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 i paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Relativa all'indapamide*

L'esposizione prolungata ai diuretici tiazidici durante il terzo trimestre di gravidanza può ridurre il volume plasmatico materno e il flusso sanguigno uteroplacentare, con conseguente ischemia fetoplacentare e ritardo della crescita. Inoltre, sono stati riportati rari casi di ipoglicemia e trombocitopenia nei neonati esposti poco prima della nascita.

### Allattamento

PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici è controindicato durante l'allattamento.

#### *Relativa al perindopril*

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di perindopril durante l'allattamento, il perindopril 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.

#### *Relativa all'indapamide*

L'indapamide è escreta nel latte materno umano. L'indapamide è strettamente correlata ai diuretici tiazidici, che sono stati associati, durante l'allattamento al seno, a una riduzione o addirittura alla soppressione della secrezione latte. Può verificarsi ipersensibilità ai derivati sulfonamidici, ipopotassiemia e ittero nucleare.

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

*Relativi a perindopril, indapamide e PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici*

I due componenti, da soli o associati in PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici, non influenzano la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari; tuttavia possono sopraggiungere in alcuni pazienti delle reazioni individuali associate a un calo della pressione arteriosa, soprattutto all'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 compromessa.

#### 4.8 Effetti indesiderati

La somministrazione di perindopril inibisce il sistema renina-angiotensina-aldosterone e tende a ridurre la perdita di potassio indotta dall'indapamide.

Nel 2 % dei pazienti in trattamento con PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici è stata osservata ipokaliemia (livelli di potassio < 3,4 mmol/l).

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi durante il trattamento e vengono divisi per classe di frequenza come segue:

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	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>					Trombocitopenia, leucopenia/ neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica, anemia emolitica. L'anemia (vedere paragrafo 4.4) è stata osservata in circostanze specifiche a seguito di somministrazione di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (in pazienti che avevano subito un trapianto di rene o sottoposti ad emodialisi).	
<i>Disturbi psichiatrici</i>			Disturbi dell'umore o del sonno.			
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Parestesie, cefalee, astenia, sensazione di capogiro, disturbi dell'umore e/o del sonno.			Confusione.	
<i>Patologie dell'occhio</i>		Disturbi visivi.				
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>		Tinnito.				
<i>Patologie vascolari</i>		Ipotensione				

		ortostatica e non (vedere paragrafo 4.4).				
<b>Patologie cardiache</b>					Aritmia, incluse bradicardia, tachicardia ventricolare, fibrillazione atriale, angina pectoris e infarto miocardico, eventualmente secondario ad eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4).	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Con l'utilizzo degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stata segnalata la comparsa di tosse secca, caratterizzata da persistenza e da scomparsa alla sospensione del trattamento. In presenza di questi sintomi, deve essere presa in considerazione una eziologia iatrogena. Dispnea.	Broncospasmo.		Polmonite eosinofila, rinite.	
<b>Patologie gastrointestinali</b>		Stipsi, secchezza delle fauci, nausea, dolore epigastrico, anoressia, vomito, dolore addominale, disgeusia, dispepsia, diarrea.			Pancreatite.	
<b>Patologie epatobiliari</b>					Epatite, sia citolitica che colestatica (vedere paragrafo 4.4).	In caso di insufficienza epatica, esiste la possibilità di comparsa di encefalopatia epatica (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).
<b>Patologie della cute e del tessuto</b>		Eruzione cutanea, prurito,	Angioedema al viso, alle		Eritema multiforme,	

<i>sottocutaneo</i>		eruzioni maculopapulose.	estremità, alle labbra, alle membrane mucose, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe, orticaria (vedere paragrafo 4.4). Reazioni di ipersensibilità, prevalentemente a livello dermatologico, in soggetti con predisposizione a reazioni allergiche ed asmatiche. Porpora. Possibile peggioramento di lupus eritematoso acuto sistemico preesistente.		necrosi epidermica tossica, sindrome di Stevens Johnson. Sono stati segnalati casi di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4).	
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa</i>		Crampi.				
<i>Patologie renali ed urinarie</i>			Insufficienza renale.		Insufficienza renale acuta.	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			Impotenza.			
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		Astenia.	Sudorazione.			

#### *Esami diagnostici*

- Deplezione di potassio con riduzione dei livelli di potassio particolarmente grave in alcuni pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).
- Riduzione dei livelli di sodio con ipovolemia che provoca disidratazione e ipotensione ortostatica.
- Innalzamento dei livelli di acido urico e glucosio durante il trattamento.
- Leggero aumento dell'urea e della creatinina plasmatica, reversibile alla sospensione del trattamento. Questo aumento si osserva più frequentemente in caso di stenosi dell'arteria renale, ipertensione arteriosa trattata con diuretici, insufficienza renale.
- Aumento dei livelli di potassio, generalmente transitorio.

*Raro*: innalzamento dei livelli di calcio

#### 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

#### 4.9 Sovradosaggio

L'effetto indesiderato più ricorrente, in caso di sovradosaggio, è l'ipotensione, a volte associata a nausea, vomito, crampi, capogiri, sonnolenza, confusione mentale, oliguria che può progredire fino all'anuria (a causa dell'ipovolemia).

Possono verificarsi anche disturbi dell'equilibrio idroelettrolitico (iponatriemia, ipokaliemia).

Le prime misure da prendere consistono nella rapida eliminazione del(i) prodotto(i) ingerito(i) tramite lavanda gastrica e/o somministrazione di carbone attivo, ripristinando rapidamente l'equilibrio idroelettrolitico fino alla normalizzazione presso un centro specializzato.

In caso di marcata ipotensione, questa può essere trattata ponendo il paziente in posizione supina, con la testa in posizione più bassa. Se necessario può essere effettuata un'infusione endovenosa di soluzione salina isotonica o qualunque altro mezzo di espansione volêmica.

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

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: perindopril e diuretici, codice ATC: C09BA04.

PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici è costituito dall'associazione di perindopril sale di tert-butilamina, un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, e indapamide, un diuretico clorosulfamidico. Le sue proprietà farmacologiche derivano da quelle di ognuno dei suoi componenti, alle quali vanno ad aggiungersi le proprietà dovute all'azione sinergica dei due prodotti associati.

##### *Meccanismo d'azione*

##### *Relativo a PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici*

Gli effetti antiipertensivi dei due componenti si sommano in modo sinergico in PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici.

##### *Relativo al perindopril*

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

Di conseguenza si verifica:

- una riduzione della secrezione di aldosterone
- un aumento dell'attività della renina plasmatica, poiché l'aldosterone non esercita più un feed-back negativo
- una riduzione delle resistenze vascolari periferiche totali con un'azione preferenziale a livello muscolari e renali, non accompagnata da una ritenzione idrosalina o da tachicardia riflessa, durante trattamento cronico.

L'azione antiipertensiva del perindopril si verifica anche in pazienti con concentrazioni basse o normali di renina.

Il perindopril agisce attraverso il suo metabolita attivo, il perindoprilato. Gli altri metaboliti sono inattivi.

Il perindopril riduce il carico di lavoro del cuore:

- con un effetto vasodilatatore venoso, probabilmente dovuto ad un cambiamento del metabolismo delle prostaglandine: riduzione del pre-carico
- con una riduzione delle resistenze periferiche totali: riduzione del post-carico.

Gli studi condotti in pazienti con insufficienza cardiaca hanno evidenziato:

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

Anche le prove da sforzo risultano migliorate.

#### *Relativo all'indapamide*

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

#### Caratteristiche dell'azione antiipertensiva

##### *Relative a PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici*

Nei pazienti ipertesi di qualunque età, PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici esercita un effetto antiipertensivo dose-dipendente sulla pressione arteriosa diastolica e sistolica sia in posizione supina che eretta. Questo effetto antiipertensivo persiste per 24 ore. La riduzione della pressione arteriosa viene raggiunta in meno di un mese, senza tachifilassi; l'interruzione del trattamento non produce fenomeni di rimbalzo. La somministrazione concomitante di perindopril e indapamide nel corso di studi clinici ha prodotto effetti antiipertensivi di tipo sinergico rispetto ai due prodotti somministrati separatamente.

L'effetto dell'associazione a basse dosi di PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici sulla morbilità e mortalità cardiovascolari non è stato studiato.

Lo studio PICXEL, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato, ha valutato tramite ecocardiografia l'effetto dell'associazione perindopril/indapamide sulla ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) comparandolo con l'enalapril in monoterapia.

Nello studio PICXEL, i pazienti ipertesi con IVS [definita dall'indice di massa ventricolare sinistra (IMVS)  $> 120 \text{ g/m}^2$  nell'uomo e  $> 100 \text{ g/m}^2$  nella donna) sono stati assegnati casualmente al trattamento con perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg o con enalapril 10 mg una volta al giorno della durata di un anno. La dose è stata adattata in base alla pressione arteriosa, fino a una dose di perindopril pari a 8 mg e indapamide 2,5 mg oppure enalapril 40 mg una volta al giorno. Solo il 34% dei soggetti è rimasto in trattamento con perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg (rispetto al 20% con enalapril 10 mg).

Alla fine del trattamento, l'IMVS è diminuito significativamente nel gruppo trattato con perindopril/indapamide ( $-10,1 \text{ g/m}^2$ ) rispetto a quello trattato con enalapril ( $-1,1 \text{ g/m}^2$ ) in tutti i pazienti randomizzati. La differenza tra gruppi osservata per l'IMVS era pari a  $-8,3$  (95% CI  $(-11,5, -5,0)$ ,  $p < 0,0001$ ). Un effetto migliore sull'IMVS è stato raggiunto con dosi di perindopril/indapamide superiori rispetto a quelle autorizzate per PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici.

Per quanto riguarda la pressione arteriosa, le differenze medie tra gruppi stimate nei pazienti randomizzati sono risultate pari a  $-5,8 \text{ mmHg}$  (95% CI  $(-7,9, -3,7)$ ,  $p < 0,0001$ ) rispettivamente per la pressione arteriosa sistolica e  $-2,3 \text{ mmHg}$  (95% CI  $(-3,6, -0,9)$ ,  $p = 0,0004$ ) per quella diastolica, in favore del gruppo trattato con perindopril/indapamide.

#### *Relative al perindopril*

Il perindopril è attivo a tutti gli stadi dell'ipertensione: da leggera a moderata fino a severa. La riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica è stata osservata sia in posizione supina sia in quella eretta.

L'attività antiipertensiva è massima tra 4 e 6 ore dopo un'unica somministrazione, e permane per più di 24 ore.

L'inibizione residua dell'enzima di conversione dell'angiotensina alla 24esima ora è elevata, approssimativamente pari all'80%.

Nei pazienti che rispondono alla terapia, la normalizzazione pressoria si raggiunge dopo un mese di trattamento e viene mantenuta in assenza di tachifilassi.

La sospensione del trattamento non comporta fenomeni di rimbalzo sull'ipertensione.

Il perindopril possiede proprietà vasodilatatrici, ristabilisce l'elasticità dei tronchi arteriosi principali, corregge le modifiche istomorfologiche delle resistenze arteriose e determina una riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra.

Se necessario, l'aggiunta di un diuretico tiazidico produce una sinergia di tipo additivo.

L'associazione di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina e di un diuretico tiazidico riduce il rischio di ipopotassiemia causata dal diuretico in monoterapia.

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.

#### *Relative all'indapamide*

L'indapamide, in monoterapia, produce un effetto antiipertensivo che perdura per 24 ore. Tale effetto si verifica a dosi alle quali l'azione diuretica è minima.

La sua azione antiipertensiva è proporzionale al miglioramento della pervietà arteriosa e alla riduzione delle resistenze vascolari periferiche totali e arteriolari.

L'indapamide riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

Oltre una certa dose di diuretici tiazidici e di analoghi delle tiazidi l'effetto antiipertensivo raggiunge un plateau, con un successivo aumento continuo degli effetti indesiderati. Se il trattamento si rivela inefficace, la dose non deve essere aumentata.

Inoltre, si è osservato che nel breve, medio e lungo termine l'indapamide negli ipertesi:

- non produce effetti sul metabolismo dei lipidi: trigliceridi, colesterolo LDL e HDL,
- non produce effetti sul metabolismo dei glucidi, anche nei pazienti diabetici ipertesi.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### *Relative a PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici*

La somministrazione dell'associazione di perindopril e indapamide non modifica i parametri farmacocinetici dei due farmaci assunti separatamente.

#### *Relative al perindopril*

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento del perindopril è rapido e la concentrazione plasmatica massima si raggiunge entro un'ora. L'emivita plasmatica del perindopril è di 1 ora.

Il perindopril è un profarmaco. Il 27% della dose somministrata di perindopril raggiunge il circolo ematico nella forma del suo metabolita attivo, il perindoprilato. Oltre al metabolita attivo perindoprilato, il

perindopril produce altri cinque metaboliti, tutti inattivi. La concentrazione plasmatica massima del perindoprilato viene raggiunta in 3-4 ore.

Poiché l'assunzione di cibo diminuisce la quantità di perindoprilato prodotta e quindi la sua biodisponibilità, il perindopril sale di tert-butilamina deve essere somministrato per via orale in dose unica giornaliera al mattino prima di un pasto.

È stata dimostrata una relazione lineare tra la dose di perindopril e la sua esposizione plasmatica.

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

Il perindoprilato viene eliminato per via urinaria e l'emivita terminale della frazione libera è di circa 17 ore, raggiungendo lo stato stazionario entro 4 giorni.

L'eliminazione del perindoprilato è ridotta nell'anziano, come pure nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale. È auspicabile una modifica della dose in caso di insufficienza renale, in base alla gravità della disfunzione (clearance della creatinina).

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

La cinetica del perindopril risulta modificata nei pazienti cirrotici: la clearance epatica della molecola madre è ridotta della metà. Tuttavia, la quantità di perindoprilato prodotta non è ridotta, e quindi non è necessario un adattamento della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Relative all'indapamide*

L'indapamide è rapidamente e totalmente assorbita dal tratto digestivo.

La concentrazione plasmatica massima è raggiunta nell'uomo circa un'ora dopo l'assunzione orale del farmaco. La percentuale di legame con le proteine plasmatiche è del 79%.

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

I parametri farmacocinetici non appaiono modificati nei pazienti con insufficienza renale.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici ha una tossicità leggermente superiore a quella dei suoi componenti. Le manifestazioni renali non sembrano potenziate nel ratto. Tuttavia l'associazione ha evidenziato una tossicità a carico dell'apparato digerente nel cane ed effetti tossici sulla madre maggiori nel ratto (rispetto al perindopril).

Questi effetti indesiderati si sono però manifestati a dosi elevate, notevolmente superiori rispetto a quelle utilizzate in terapia.

Gli studi preclinici condotti separatamente con perindopril e indapamide non hanno evidenziato alcun potenziale genotossico, carcinogeno o teratogeno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio anidro

Amido di mais

Cellulosa microcristallina

Talco

Magnesio stearato (E470B)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

21 mesi.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni contenenti 20, 30, 60 e 100 compresse in blister Alu-Alu.

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

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

040114011 - "2 MG/0,625 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040114023 - "2 MG/0,625 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040114035 - "2 MG/0,625 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040114047 - "2 MG/0,625 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

### **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Gennaio 2011

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici 4 mg/1,25 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 3,338 mg di perindopril equivalenti a 4 mg di perindopril tert-butilamina e 1,25 mg di indapamide.

Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa di PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici 4 mg/1,25 mg contiene 59,499 mg di lattosio anidro.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Comprese bianco crema, oblunghe con una profonda linea di incisione su ogni lato. La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale. PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici 4 mg/1,25 mg compresse è indicato per i pazienti la cui pressione sanguigna non viene adeguatamente controllata dal perindopril da solo.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Una compressa di PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici al giorno come dose singola, preferibilmente da assumere al mattino, e comunque prima di un pasto. È raccomandato, se possibile, l'aggiustamento individuale della dose con ciascun componente. PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici 4 mg/1,25 mg compresse deve essere usato quando la pressione sanguigna non viene adeguatamente controllata dal PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici 2 mg/0,625 mg compresse (dove disponibile). Quando è clinicamente appropriato deve essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla ionoterapia a PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici 4 mg/1,25 mg compresse.

##### *Popolazione anziana (vedere paragrafo 4.4)*

Il trattamento con PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici (4 mg di perindopril + 1,25 mg di indapamide) deve essere iniziato dopo aver valutato la risposta pressoria e la funzionalità renale.

##### *Pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4)*

In caso di insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), il trattamento è controindicato. Nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-60 ml/min), si raccomanda di iniziare il trattamento con un dosaggio adeguato dei singoli componenti dell'associazione. Non è necessario modificare la dose nei pazienti con clearance della creatinina uguale o superiore a 60 ml/min.

I controlli medici correnti devono prevedere un controllo frequente della creatinina e del potassio.

*Pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2)*

Il trattamento è controindicato in caso di grave insufficienza epatica.

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

*Popolazione pediatrica*

PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici non deve essere somministrato a bambini e adolescenti in quanto, in questi ultimi, non sono state accertate l'efficacia e la tollerabilità del perindopril, da solo o in associazione.

Modo di somministrazione

Uso orale.

### **4.3 Controindicazioni**

*Relative al perindopril*

- Ipersensibilità al perindopril o ad ogni altro ACE inibitore
- Anamnesi di angioedema (edema di Quincke) associato a precedente terapia con ACE inibitori
- Angioedema ereditario /idiopatico
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- L'uso concomitante di perindopril 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 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

*Relative all'indapamide*

- Ipersensibilità all'indapamide o a qualsiasi altra sulfonamide
- Insufficienza renale severa (clearance della creatinina < 30 ml/min)
- Encefalopatia epatica
- Insufficienza epatica severa
- Ipokaliemia
- Questo medicinale è generalmente sconsigliato in caso di associazione con farmaci non antiaritmici che provocano torsioni di punta (vedere paragrafo 4.5)
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

*Relative a PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici:*

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

In mancanza di esperienze terapeutiche sufficienti, PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici non deve essere impiegato in:

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Avvertenze speciali

Comuni al perindopril e all'indapamide

*Litio*

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

Relative al perindopril

*Neutropenia/agranulocitosi*

In pazienti trattati con ACE inibitori sono state riscontrate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia.

Raramente, in pazienti con funzionalità renale normale e privi di complicanze si manifesta neutropenia.

Il perindopril deve essere usato con estrema cautela nei pazienti con collagenopatie vascolari, in terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo o procainamide, una combinazione di queste complicanze, specialmente se è presente una pre-esistente compromissione della funzionalità renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato gravi infezioni che in pochi casi non rispondevano a una terapia antibiotica intensiva. Se il perindopril viene usato in tali pazienti, è consigliato il monitoraggio periodico della conta dei globuli bianchi e si deve raccomandare ai pazienti di riferire qualsiasi segno di infezione (es. mal di gola, febbre).

#### *Ipersensibilità/angioedema*

Raramente, in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, perindopril incluso, è stato segnalato un angioedema al volto, alle estremità, alle labbra, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe. Questo effetto indesiderato può manifestarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In questi casi, il trattamento con perindopril deve essere immediatamente sospeso e deve essere iniziato un appropriato monitoraggio al fine di assicurare la completa risoluzione dei sintomi prima di dimettere il paziente. In quei casi in cui il gonfiore è confinato al volto e alle labbra la condizione si risolve generalmente senza trattamento, sebbene gli antiistaminici siano utili per dare sollievo ai sintomi.

L'angioedema associato a edema laringeo può essere fatale. Quando c'è un coinvolgimento della lingua, glottide o laringe che può provocare l'ostruzione delle vie aeree, devono essere rapidamente intraprese una terapia appropriata, che può includere una soluzione di adrenalina sottocutanea a 1:1000 (da 0,3 ml a 0,5 ml) e/o opportune misure terapeutiche per assicurare la pervietà delle vie aeree.

È stata segnalata una maggiore incidenza di angioedema nei pazienti di razza nera in trattamento con ACE inibitori in confronto ai pazienti non neri.

I pazienti con anamnesi di angioedema non associato a terapie con ACE inibitori, presentano un rischio superiore di comparsa di angioedema quando vengono trattati con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.3).

Raramente nei pazienti trattati con ACE inibitori è stato segnalato angioedema intestinale. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non vi erano precedenti di angioedema al viso e i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema era stato diagnosticato con procedure che includevano TAC addominale, ecografia o durante un intervento chirurgico, e i sintomi si risolvevano alla sospensione del trattamento con ACE inibitori. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti trattati con ACE inibitori che presentano dolore addominale.

#### *Reazioni anafilattoidi durante trattamento di desensibilizzazione*

Sono stati segnalati casi isolati di reazioni anafilattoidi prolungate e a rischio di vita per il soggetto nei pazienti in terapia con ACE inibitori sottoposti a trattamento desensibilizzante per punture di imenotteri (api, vespe). Gli ACE inibitori devono essere impiegati con cautela in pazienti allergici desensibilizzati ed evitati completamente nei pazienti sottoposti a immunoterapia. Tuttavia, tali reazioni possono essere prevenute sospendendo temporaneamente l'ACE inibitore almeno 24 ore prima di intraprendere il trattamento desensibilizzante, in quei pazienti che necessitano sia del trattamento con ACE inibitori che della terapia desensibilizzante.

#### *Reazioni anafilattoidi durante LDL aferesi*

Raramente sono state osservate reazioni anafilattoidi a rischio di vita nei pazienti in terapia con ACE inibitori e sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato. Tali reazioni possono essere evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE inibitori prima di sottoporre il paziente ad aferesi.

#### *Pazienti in emodialisi*

Sono state osservate reazioni anafilattoidi in pazienti dializzati con membrane ad alto flusso (per es. AN 69®) in trattamento con ACE inibitori. In questi pazienti deve essere considerato l'uso di un altro tipo di membrana per la dialisi o una diversa classe di antiipertensivi.

#### *Diuretici risparmiatori di potassio, sali di potassio.*

L'associazione di perindopril con diuretici risparmiatori di potassio o sali di potassio è generalmente sconsigliata (vedere paragrafo 4.5).

#### *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).

#### *Duplice 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.

#### *Relative all'indapamide*

In caso di compromissione della funzionalità epatica, i diuretici tiazidici e gli analoghi delle tiazidi possono provocare un'encefalopatia epatica. In questi casi, la somministrazione del diuretico deve essere immediatamente sospesa.

#### *Fotosensibilità*

Durante l'uso di diuretici tiazidici e analoghi delle tiazidi sono state osservate reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se la fotosensibilità si verifica durante il trattamento, si raccomanda di sospendere immediatamente la terapia. Qualora si ritenga necessario somministrare di nuovo il diuretico, si consiglia di proteggere le aree esposte dal sole o dai raggi UVA artificiali.

#### **Precauzioni per l'uso**

##### Comuni per il perindopril e per l'indapamide

##### *Compromissione della funzionalità renale*

In caso di severa compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), il trattamento è controindicato.

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

In questi pazienti i controlli medici correnti devono prevedere un monitoraggio frequente del potassio e della creatinina dopo due settimane di trattamento e successivamente ogni 2 mesi nel periodo di stabilità terapeutica. È stata riscontrata insufficienza renale principalmente nei pazienti con grave insufficienza cardiaca o insufficienza renale sottostante, compresa la stenosi dell'arteria renale. Il farmaco è generalmente sconsigliato in caso di stenosi bilaterale dell'arteria renale o in presenza di un solo rene funzionante.

##### *Ipotensione e squilibrio idroelettrolitico*

Esiste il rischio di ipotensione improvvisa in presenza di preesistente deplezione di sodio (in particolare in pazienti con stenosi dell'arteria renale). Pertanto i segni clinici di squilibrio idroelettrolitico, che può manifestarsi in occasione di un episodio intercorrente di diarrea o di vomito, devono essere sistematicamente ricercati. In questi pazienti deve essere effettuato un controllo regolare degli elettroliti plasmatici. Una marcata ipotensione può richiedere l'esecuzione di una infusione endovenosa di soluzione fisiologica.

Una ipotensione transitoria non costituisce controindicazione al proseguimento del trattamento. Una volta ristabilita una volemia e una pressione arteriosa soddisfacenti, è possibile riprendere il trattamento a dose ridotta oppure con uno solo dei componenti.

#### *Potassiemia*

L'associazione di perindopril e indapamide non esclude l'insorgenza di una ipokaliemia, soprattutto nei pazienti diabetici o con insufficienza renale. Come per ogni altro antiipertensivo in associazione con un diuretico, deve essere effettuato un controllo regolare dei livelli plasmatici di potassio.

#### *Relative al perindopril*

##### *Tosse*

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

##### *Popolazione pediatrica*

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

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

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

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

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

##### *Popolazione anziana*

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

##### *Pazienti con aterosclerosi accertata*

Il rischio di ipotensione esiste in tutti i pazienti, ma è richiesta particolare cautela in quei pazienti affetti da cardiopatia ischemica o insufficienza circolatoria cerebrale, che devono pertanto iniziare il trattamento ad un dosaggio ridotto.

##### *Ipertensione renovascolare*

Il trattamento dell'ipertensione arteriosa renovascolare è la rivascolarizzazione.

Tuttavia, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina possono risultare utili per quei pazienti affetti da un'ipertensione renovascolare in attesa di un intervento chirurgico correttivo o quando un tale intervento non sia possibile.

Se PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici è prescritto a pazienti con stenosi dell'arteria renale accertata o sospetta, il trattamento deve allora essere iniziato in ambiente ospedaliero, a bassa dose e sotto stretto controllo della funzionalità renale e dei livelli di potassio, poiché alcuni pazienti hanno sviluppato un'insufficienza renale funzionale, rivelatasi reversibile con l'interruzione del trattamento.

#### *Altri pazienti a rischio*

Nei pazienti con insufficienza cardiaca grave (stadio IV) o nei pazienti diabetici con diabete mellito insulina dipendente (tendenza spontanea all'iperkaliemia), il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico con una dose iniziale ridotta. Il trattamento con beta-bloccanti nei pazienti ipertesi con insufficienza coronarica non deve essere interrotto: l'ACE inibitore deve essere associato al beta-bloccante.

#### *Pazienti diabetici*

Nei pazienti diabetici precedentemente trattati con antidiabetici orali o insulina, i livelli glicemici devono essere attentamente monitorati, particolarmente durante il primo mese di trattamento con un ACE inibitore.

#### *Differenze etniche*

Come per altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, il perindopril sembra essere apparentemente meno efficace nel ridurre la pressione sanguigna nei pazienti di razza nera rispetto ai soggetti di razza non nera, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di stati di bassa renina nella popolazione ipertesa di razza nera.

#### *Chirurgia/anestesia*

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina possono causare ipotensione in caso di anestesia, specie se l'anestetico somministrato possiede una potenziale azione ipotensiva.

Si raccomanda pertanto, se possibile, di interrompere il trattamento con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina a lunga durata d'azione, come il perindopril, un giorno prima dell'intervento chirurgico.

#### *Stenosi della valvola aortica o mitrale/cardiomiopatia ipertrofica*

Gli ACE inibitori devono essere usati con cautela nei pazienti con ostruzione del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro.

#### *Insufficienza epatica*

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

#### *Iperkaliemia*

In alcuni pazienti trattati con ACE inibitori, incluso il perindopril, è stato osservato un innalzamento dei livelli sierici di potassio. I pazienti con fattori di rischio per la comparsa di iperkaliemia comprendono quelli con insufficienza renale, aggravamento della funzionalità renale, età (> 70 anni), diabete mellito, eventi intercorrenti – in particolare stati di disidratazione - scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (per es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; oppure i pazienti che assumono altri farmaci associati a un aumento dei livelli sierici di potassio (per es. eparina). L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, specie in pazienti con funzione renale compromessa, può portare a un significativo incremento del potassio sierico. L'iperkaliemia può causare aritmia grave, talvolta fatale. Se l'uso concomitante degli agenti sopra riportati viene ritenuto appropriato, è necessario usare cautela, monitorando frequentemente i livelli sierici di potassio (vedere paragrafo 4.5).

#### *Relative all'indapamide*

### *Equilibrio idroelettrolitico*

#### *Livelli di sodio*

I livelli di sodio devono essere controllati prima di iniziare il trattamento e in seguito a intervalli regolari. Tutti i trattamenti diuretici possono causare una riduzione dei livelli di sodio che può avere serie conseguenze. La riduzione dei livelli di sodio può essere inizialmente asintomatica, perciò è indispensabile eseguire controlli regolari. Questi controlli devono essere ancora più frequenti nei pazienti anziani e cirrotici (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

#### *Livelli di potassio*

La deplezione potassica con ipokaliemia rappresenta il rischio maggiore dei diuretici tiazidici e analoghi delle tiazidi. Il rischio di insorgenza di ipokaliemia (< 3,4 mmol/l) deve essere prevenuta in alcuni pazienti ad alto rischio quali gli anziani e/o i soggetti denutriti, politrattati o meno, i cirrotici con edema e ascite, i coronaropatici e i pazienti con insufficienza cardiaca.

In questi casi, infatti, l'ipokaliemia aumenta la tossicità cardiaca dei glicosidi cardiaci e il rischio di disturbi del ritmo cardiaco.

Anche i soggetti con intervallo QT lungo, di origine sia congenita che iatrogena, sono a rischio. L'ipokaliemia, come pure la bradicardia, agisce da fattore predisponente l'insorgenza di gravi disturbi del ritmo cardiaco, in particolare torsioni di punta, che possono avere esiti fatali.

In tutti questi casi sono necessari controlli più frequenti dei livelli di potassio. Il primo controllo dei livelli di potassio plasmatico deve essere effettuato nel corso della prima settimana di trattamento.

Se si accertano livelli bassi di potassio è necessario correggerli.

#### *Livelli di calcio*

I diuretici tiazidici e analoghi delle tiazidi possono ridurre l'escrezione urinaria del calcio e provocare un aumento leggero e transitorio dei livelli plasmatici di calcio. Livelli marcatamente elevati di calcio possono essere associati a un iperparatiroidismo non diagnosticato. In questi casi il trattamento deve essere interrotto prima di controllare la funzione paratiroidea.

#### *Glicemia*

Nei pazienti diabetici è importante effettuare un controllo dei livelli ematici di glucosio soprattutto in presenza di ipokaliemia.

#### *Acido urico*

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

#### *Funzione renale e diuretici*

I diuretici tiazidici e analoghi delle tiazidi sono pienamente efficaci solamente se la funzione renale è normale o poco alterata (livelli di creatinina inferiori approssimativamente a 25 mg/l, ovvero 220 µmol/l nell'adulto).

Nella popolazione anziana, il valore dei livelli plasmatici di creatinina deve essere aggiustato tenendo conto dell'età, del peso e del sesso del paziente, secondo la formula di Cockcroft:

$C1_{cr} = (140 - \text{età}) \times \text{peso corporeo} / 0,814 \times \text{livello plasmatico di creatinina}$

con:

- l'età espressa in anni
- il peso corporeo espresso in kg
- il livello plasmatico di creatinina espresso in micromol/l

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

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

#### *Sportivi*

Gli sportivi devono essere informati del fatto che questo medicinale contiene un principio attivo che può indurre una reazione positiva ai test di controllo antidoping.

#### *Eccipienti*

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 e altre forme di interazione**

#### Comuni per il perindopril e l'indapamide

##### *Associazioni non raccomandate*

Litio: sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni plasmatiche di litio e della tossicità durante la somministrazione concomitante di litio e ACE inibitori. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare ulteriormente i livelli di litio e favorire il rischio di tossicità da litio con gli ACE inibitori. L'utilizzo dell'associazione di perindopril e indapamide con litio non è raccomandata, ma se tale associazione dovesse rivelarsi necessaria, deve essere effettuato un controllo rigoroso della litiemia (vedere paragrafo 4.4).

##### *Associazioni che necessitano di particolare cautela*

- Baclofen: Potenzamento dell'effetto antiipertensivo. Controllo della pressione arteriosa e della funzione renale, e adattamento della dose dell'antiipertensivo, se necessario.
- Antiinfiammatori non steroidei (incluso acido acetilsalicilico ad alte dosi): quando gli ACE-inibitori vengono somministrati contemporaneamente agli antiinfiammatori non steroidei (es. acido acetilsalicilico a dosaggio antinfiammatorio, inibitori della COX-2 e FANS non selettivi) si può verificare una riduzione dell'effetto antiipertensivo.

L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può causare aumento del rischio di peggioramento della funzionalità renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta, e un aumento dei livelli di potassio, specie in pazienti con ridotta funzionalità renale preesistente.

L'associazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nella popolazione anziana. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e la funzione renale deve essere monitorata dall'inizio della terapia e successivamente a intervalli regolari.

##### *Associazioni che richiedono una certa cautela*

- Antidepressivi imipramina-simili (triciclici), neurolettici: potenziamento dell'effetto antiipertensivo e potenziamento del rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo).
- Corticosteroidi, tetracosactide: riduzione dell'effetto antiipertensivo (ritenzione idrosalina da parte dei corticosteroidi).
- Altri antiipertensivi: l'uso di altri antiipertensivi con perindopril/indapamide potrebbe indurre un ulteriore effetto di abbassamento della pressione sanguigna.

#### Relative al perindopril

##### *Associazioni non raccomandate*

- Diuretici risparmiatori di potassio (spironolattone, triamterene, soli o in associazione), potassio (sali): gli ACE inibitori diminuiscono la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio, ad esempio spironolattone, triamterene o amiloride, gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono comportare significativi aumenti dei livelli di potassio (potenzialmente letale). Se l'uso concomitante di questi farmaci risultasse comunque indicato per la presenza di ipokaliemia documentata, gli stessi devono essere assunti con cautela e con un frequente monitoraggio dei livelli di potassio e tramite ECG.

##### *Associazioni che necessitano di particolare cautela*

- Antidiabetici (insulina, sulfonamidi ipoglicemizzanti): descritte per il captopril e l'enalapril. L'utilizzo degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina può provocare un potenziamento dell'effetto

ipoglicemizzante nei diabetici trattati con insulina o sulfonamidi ipoglicemizzanti. La comparsa di episodi ipoglicemici è molto rara (miglioramento della tolleranza al glucosio con conseguente riduzione del fabbisogno di insulina).

#### *Associazioni che richiedono una certa cautela*

- Allopurinolo, citostatici o immunosoppressori, corticosteroidi sistemici o procainamide: la somministrazione concomitante con ACE inibitori può causare un incremento del rischio di leucopenia.
- Farmaci anestetici: gli ACE inibitori possono potenziare l'effetto ipotensivo di alcuni farmaci anestetici.
- Diuretici (tiazidi o diuretici dell'ansa): un precedente trattamento con alte dosi di diuretici può comportare una deplezione del volume e un rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con perindopril.
- Oro: nei pazienti in terapia con oro iniettabile (sodio aurotiomalato) e uso concomitante di ACE inibitori incluso il perindopril, sono state osservate raramente reazioni di tipo nitritoide (sintomi che includono arrossamento del volto, nausea, vomito e ipotensione).

#### *Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)*

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).

#### *Relative all'indapamide*

##### *Associazioni che necessitano di particolare cautela*

- Farmaci che provocano torsioni di punta: per il rischio di ipokaliemia, l'indapamide deve essere somministrata con cautela in associazione a farmaci che inducono torsioni di punta come gli antiaritmici di classe IA (chinidina, idrochinidina, disopiramide); gli antiaritmici di classe III (amiodarone, dofetilide, ibutilide, bretilio, sotalolo); alcuni neurolettici (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidi (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butirrofenoni (droperidolo, aloperidolo), altri neurolettici (pimozide); altre sostanze quali bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina e.v., alofantrina, mizolastina, moxifloxacina, pentamidina, sparfloxacina, vincamina e.v., metadone, astemizolo, terfenadina. Prevenzione dell'ipokaliemia e, se necessario, correzione: controllo dell'intervallo QT.
- Farmaci che abbassano il livello di potassio: amfotericina B (via e.v.), glucocorticoidi e mineralcorticoidi (via sistemica), tetracosactide, lassativi stimolanti: potenziamento del rischio di ipokaliemia (effetto additivo).  
Monitorare i livelli di potassio e, se necessario, correggerli; è richiesta particolare attenzione in caso di trattamento con glicosidi cardiaci. Devono essere usati lassativi non stimolanti.
- Glicosidi cardiaci: l'ipokaliemia favorisce gli effetti tossici dei glicosidi cardiaci. È necessario controllare i livelli di potassio ed eseguire ECG, riconsiderando il trattamento, se necessario.

##### *Associazioni che richiedono una certa cautela*

- Metformina: acidosi lattica dovuta alla metformina causata da una eventuale insufficienza renale funzionale legata ai diuretici, in particolare ai diuretici dell'ansa. Non utilizzare la metformina se i livelli di creatinina plasmatica superano 15 mg/litro (135 micromol/litro) nell'uomo e 12 mg/litro (110 micromol/litro) nella donna.
- Mezzi di contrasto iodati: in caso di disidratazione provocata dai diuretici, esiste un aumento del rischio di insufficienza renale acuta, in particolare quando vengono somministrate alte dosi di mezzi di contrasto iodati. Deve essere eseguita una reidratazione prima della somministrazione del mezzo iodato.
- Calcio (sali): rischio di ipercalcemia dovuto alla ridotta eliminazione del calcio per via urinaria.
- Ciclosporina: rischio di aumento della creatininemia senza variazione dei livelli circolanti di ciclosporina, anche in assenza di deplezione idrosalina.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

A causa degli effetti dei singoli componenti di questo medicinale in associazione sulla gravidanza e l'allattamento PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza.

PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza.

PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici è controindicato durante l'allattamento. Deve essere presa una decisione se interrompere l'allattamento o interrompere l'assunzione di PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici in base all'importanza di questa terapia per la madre.

### Gravidanza

#### *Relativa al perindopril*

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito di esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento di tale 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 interrotto immediatamente e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

Se dovesse verificarsi un'esposizione a 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 i paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Relativa all'indapamide*

L'esposizione prolungata ai diuretici tiazidici durante il terzo trimestre di gravidanza può ridurre il volume plasmatico materno e il flusso sanguigno uteroplacentare, con conseguente ischemia fetoplacentare e ritardo della crescita. Inoltre, sono stati riportati rari casi di ipoglicemia e trombocitopenia nei neonati esposti poco prima della nascita.

### Allattamento

PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici è controindicato durante l'allattamento.

#### *Relativa al perindopril*

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di perindopril durante l'allattamento, il perindopril 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.

#### *Relativa all'indapamide*

L'indapamide è escreta nel latte materno umano. L'indapamide è strettamente correlata ai diuretici tiazidici, che sono stati associati, durante l'allattamento al seno, a una riduzione o addirittura alla soppressione della secrezione latte. Può verificarsi ipersensibilità ai derivati sulfonamidici, ipopotassiemia e ittero nucleare.

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

*Relativi a perindopril, indapamide e PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici*

I due componenti, da soli o associati in PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici, non influenzano la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari; tuttavia possono sopraggiungere in alcuni pazienti delle reazioni individuali associate a un calo della pressione arteriosa, soprattutto all'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 compromessa.

#### 4.8 Effetti indesiderati

La somministrazione di perindopril inibisce il sistema renina-angiotensina-aldosterone e tende a ridurre la perdita di potassio indotta dall'indapamide.

Nel 4 % dei pazienti in trattamento con PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici è stata osservata ipokaliemia (livelli di potassio < 3,4 mmol/l).

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi durante il trattamento e vengono divisi per classe di frequenza come segue:

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	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>					Trombocitopenia, leucopenia/ neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica, anemia emolitica. L'anemia (vedere paragrafo 4.4) è stata osservata in circostanze specifiche a seguito di somministrazione di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (in pazienti che avevano subito un trapianto di rene o sottoposti ad emodialisi).	
<i>Disturbi psichiatrici</i>			Disturbi dell'umore o del sonno.			
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Parestesie, cefalee, astenia, sensazione di capogiro, disturbi dell'umore e/o del sonno.			Confusione.	
<i>Patologie dell'occhio</i>		Disturbi visivi.				
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>		Tinnito.				
<i>Patologie vascolari</i>		Ipotensione				

		ortostatica e non (vedere paragrafo 4.4).				
<b>Patologie cardiache</b>					Aritmia, incluse bradicardia, tachicardia ventricolare, fibrillazione atriale, angina pectoris e infarto miocardico, eventualmente secondario ad eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4).	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Con l'utilizzo degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stata segnalata la comparsa di tosse secca, caratterizzata da persistenza e da scomparsa alla sospensione del trattamento. In presenza di questi sintomi, deve essere presa in considerazione una eziologia iatrogena. Dispnea.	Broncospasmo.		Polmonite eosinofila, rinite.	
<b>Patologie gastrointestinali</b>		Stipsi, secchezza delle fauci, nausea, dolore epigastrico, anoressia, vomito, dolore addominale, disgeusia, dispepsia, diarrea.			Pancreatite.	
<b>Patologie epatobiliari</b>					Epatite, sia citolitica che colestatica (vedere paragrafo 4.4).	In caso di insufficienza epatica, esiste la possibilità di comparsa di encefalopatia epatica (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Eruzione cutanea, prurito, eruzioni maculopapulose.	Angioedema al viso, alle estremità, alle		Eritema multiforme, necrolisi	

			labbra, alle membrane mucose, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe, orticaria (vedere paragrafo 4.4). Reazioni di ipersensibilità, prevalentemente a livello dermatologico, in soggetti con predisposizione a reazioni allergiche ed asmatiche. Porpora. Possibile peggioramento di lupus eritematoso acuto sistemico preesistente.		epidermica tossica, sindrome di Stevens Johnson. Sono stati segnalati casi di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4).	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa</b>		Crampi.				
<b>Patologie renali ed urinarie</b>			Insufficienza renale.		Insufficienza renale acuta.	
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>			Impotenza.			
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Astenia.	Sudorazione.			

#### *Esami diagnostici*

- Deplezione di potassio con riduzione dei livelli di potassio particolarmente grave in alcuni pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).
- Riduzione dei livelli di sodio con ipovolemia che provoca disidratazione e ipotensione ortostatica.
- Innalzamento dei livelli di acido urico e glucosio durante il trattamento.
- Leggero aumento dell'urea e della creatinina plasmatica, reversibile alla sospensione del trattamento. Questo aumento si osserva più frequentemente in caso di stenosi dell'arteria renale, ipertensione arteriosa trattata con diuretici, insufficienza renale.
- Aumento dei livelli di potassio, generalmente transitorio.

*Raro:* innalzamento dei livelli di calcio

#### 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

#### 4.9 Sovradosaggio

L'effetto indesiderato più ricorrente, in caso di sovradosaggio, è l'ipotensione, a volte associata a nausea, vomito, crampi, capogiri, sonnolenza, confusione mentale, oliguria che può progredire fino all'anuria (a causa dell'ipovolemia).

Possono verificarsi anche disturbi dell'equilibrio idroelettrolitico (iponatriemia, ipokaliemia).

Le prime misure da prendere consistono nella rapida eliminazione del(i) prodotto(i) ingerito(i) tramite lavanda gastrica e/o somministrazione di carbone attivo, ripristinando rapidamente l'equilibrio idroelettrolitico fino alla normalizzazione presso un centro specializzato.

In caso di marcata ipotensione, questa può essere trattata ponendo il paziente in posizione supina, con la testa in posizione più bassa. Se necessario può essere effettuata un'infusione endovenosa di soluzione salina isotonica o qualunque altro mezzo di espansione volêmica.

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

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: perindopril e diuretici, codice ATC: C09BA04.

PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici è costituito dall'associazione di perindopril sale di tert-butilamina, un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, e indapamide, un diuretico clorosulfamidico. Le sue proprietà farmacologiche derivano da quelle di ognuno dei suoi componenti, alle quali vanno ad aggiungersi le proprietà dovute all'azione sinergica dei due prodotti associati.

##### *Meccanismo d'azione*

##### *Relativo a PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici*

Gli effetti antiipertensivi dei due componenti si sommano in modo sinergico in PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici.

##### *Relativo al perindopril*

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

Di conseguenza si verifica:

- una riduzione della secrezione di aldosterone
- un aumento dell'attività della renina plasmatica, poiché l'aldosterone non esercita più un feed-back negativo
- una riduzione delle resistenze vascolari periferiche totali con un'azione preferenziale a livello muscolari e renali, non accompagnata da una ritenzione idrosalina o da tachicardia riflessa, durante trattamento cronico.

L'azione antiipertensiva del perindopril si verifica anche in pazienti con concentrazioni basse o normali di renina.

Il perindopril agisce attraverso il suo metabolita attivo, il perindoprilato. Gli altri metaboliti sono inattivi.

Il perindopril riduce il carico di lavoro del cuore:

- con un effetto vasodilatatore venoso, probabilmente dovuto ad un cambiamento del metabolismo delle prostaglandine: riduzione del pre-carico
- con una riduzione delle resistenze periferiche totali: riduzione del post-carico.

Gli studi condotti in pazienti con insufficienza cardiaca hanno evidenziato:

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

Anche le prove da sforzo risultano migliorate.

#### *Relativo all'indapamide*

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

#### Caratteristiche dell'azione antiipertensiva

##### *Relative a PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici*

Nei pazienti ipertesi di qualunque età, PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici esercita un effetto antiipertensivo dose-dipendente sulla pressione arteriosa diastolica e sistolica sia in posizione supina che eretta. Questo effetto antiipertensivo persiste per 24 ore. La riduzione della pressione arteriosa viene raggiunta in meno di un mese, senza tachifilassi; l'interruzione del trattamento non produce fenomeni di rimbalzo. La somministrazione concomitante di perindopril e indapamide nel corso di studi clinici ha prodotto effetti antiipertensivi di tipo sinergico rispetto ai due prodotti somministrati separatamente.

Lo studio PICXEL, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato, ha valutato tramite ecocardiografia l'effetto dell'associazione perindopril/indapamide sulla ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) comparandolo con l'enalapril in monoterapia.

Nello studio PICXEL, i pazienti ipertesi con IVS [definita dall'indice di massa ventricolare sinistra (IMVS)  $> 120 \text{ g/m}^2$  nell'uomo e  $> 100 \text{ g/m}^2$  nella donna] sono stati assegnati casualmente al trattamento con perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg o con enalapril 10 mg una volta al giorno della durata di un anno. La dose è stata adattata in base alla pressione arteriosa, fino a una dose di perindopril pari a 8 mg e indapamide 2,5 mg oppure enalapril 40 mg una volta al giorno. Solo il 34% dei soggetti è rimasto in trattamento con perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg (rispetto al 20% con enalapril 10 mg).

Alla fine del trattamento, l'IMVS è diminuito significativamente nel gruppo trattato con perindopril/indapamide ( $-10,1 \text{ g/m}^2$ ) rispetto a quello trattato con enalapril ( $-1,1 \text{ g/m}^2$ ) in tutti i pazienti randomizzati. La differenza tra gruppi osservata per l'IMVS era pari a  $-8,3$  (95% CI  $(-11,5, -5,0)$ ,  $p < 0,0001$ ). Un effetto migliore sull'IMVS è stato raggiunto con dosi di perindopril/indapamide superiori rispetto a quelle autorizzate per PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici.

Per quanto riguarda la pressione arteriosa, le differenze medie tra gruppi stimate nei pazienti randomizzati sono risultate pari a  $-5,8 \text{ mmHg}$  (95% CI  $(-7,9, -3,7)$ ,  $p < 0,0001$ ) rispettivamente per la pressione arteriosa sistolica e  $-2,3 \text{ mmHg}$  (95% CI  $(-3,6, -0,9)$ ,  $p = 0,0004$ ) per quella diastolica, in favore del gruppo trattato con perindopril/indapamide.

#### *Relative al perindopril*

Il perindopril è attivo a tutti gli stadi dell'ipertensione: da leggera a moderata fino a severa. La riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica è stata osservata sia in posizione supina sia in quella eretta.

L'attività antiipertensiva è massima tra 4 e 6 ore dopo un'unica somministrazione, e permane per più di 24 ore.

L'inibizione residua dell'enzima di conversione dell'angiotensina alla 24esima ora è elevata, approssimativamente pari all'80%.

Nei pazienti che rispondono alla terapia, la normalizzazione pressoria si raggiunge dopo un mese di trattamento e viene mantenuta in assenza di tachifilassi.

La sospensione del trattamento non comporta fenomeni di rimbalzo sull'ipertensione.

Il perindopril possiede proprietà vasodilatatrici, ristabilisce l'elasticità dei tronchi arteriosi principali, corregge le modifiche istomorfologiche delle resistenze arteriose e determina una riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra.

Se necessario, l'aggiunta di un diuretico tiazidico produce una sinergia di tipo additivo.

L'associazione di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina e di un diuretico tiazidico riduce il rischio di ipopotassiemia causata dal diuretico in monoterapia.

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.

#### *Relative all'indapamide*

L'indapamide, in monoterapia, produce un effetto antiipertensivo che perdura per 24 ore. Tale effetto si verifica a dosi alle quali l'azione diuretica è minima.

La sua azione antiipertensiva è proporzionale al miglioramento della pervietà arteriosa e alla riduzione delle resistenze vascolari periferiche totali e arteriolari.

L'indapamide riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

Oltre una certa dose di diuretici tiazidici e di analoghi delle tiazidi l'effetto antiipertensivo raggiunge un plateau, con un successivo aumento continuo degli effetti indesiderati. Se il trattamento si rivela inefficace, la dose non deve essere aumentata.

Inoltre, si è osservato che nel breve, medio e lungo termine l'indapamide negli ipertesi:

- non produce effetti sul metabolismo dei lipidi: trigliceridi, colesterolo LDL e HDL,
- non produce effetti sul metabolismo dei glucidi, anche nei pazienti diabetici ipertesi.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### *Relative a PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici*

La somministrazione dell'associazione di perindopril e indapamide non modifica i parametri farmacocineticici dei due farmaci assunti separatamente.

### *Relative al perindopril*

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento del perindopril è rapido e la concentrazione plasmatica massima si raggiunge entro un'ora. L'emivita plasmatica del perindopril è di 1 ora.

Il perindopril è un profarmaco. Il 27% della dose somministrata di perindopril raggiunge il circolo ematico nella forma del suo metabolita attivo, il perindoprilato. Oltre al metabolita attivo perindoprilato, il

perindopril produce altri cinque metaboliti, tutti inattivi. La concentrazione plasmatica massima del perindoprilato viene raggiunta in 3-4 ore.

Poiché l'assunzione di cibo diminuisce la quantità di perindoprilato prodotta e quindi la sua biodisponibilità, il perindopril sale di tert-butilamina deve essere somministrato per via orale in dose unica giornaliera al mattino prima di un pasto.

È stata dimostrata una relazione lineare tra la dose di perindopril e la sua esposizione plasmatica.

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

Il perindoprilato viene eliminato per via urinaria e l'emivita terminale della frazione libera è di circa 17 ore, raggiungendo lo stato stazionario entro 4 giorni.

L'eliminazione del perindoprilato è ridotta nell'anziano, come pure nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale. È auspicabile una modifica della dose in caso di insufficienza renale, in base alla gravità della disfunzione (clearance della creatinina).

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

La cinetica del perindopril risulta modificata nei pazienti cirrotici: la clearance epatica della molecola madre è ridotta della metà. Tuttavia, la quantità di perindoprilato prodotta non è ridotta, e quindi non è necessario un adattamento della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Relative all'indapamide*

L'indapamide è rapidamente e totalmente assorbita dal tratto digestivo.

La concentrazione plasmatica massima è raggiunta nell'uomo circa un'ora dopo l'assunzione orale del farmaco. La percentuale di legame con le proteine plasmatiche è del 79%.

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

I parametri farmacocinetici non appaiono modificati nei pazienti con insufficienza renale.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

PERINDOPRIL e INDAPAMIDE DOC Generici ha una tossicità leggermente superiore a quella dei suoi componenti. Le manifestazioni renali non sembrano potenziate nel ratto. Tuttavia l'associazione ha evidenziato una tossicità a carico dell'apparato digerente nel cane ed effetti tossici sulla madre maggiori nel ratto (rispetto al perindopril).

Questi effetti indesiderati si sono però manifestati a dosi elevate, notevolmente superiori rispetto a quelle utilizzate in terapia.

Gli studi preclinici condotti separatamente con perindopril e indapamide non hanno evidenziato alcun potenziale genotossico, carcinogeno o teratogeno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio anidro

Amido di mais

Cellulosa microcristallina

Talco

Magnesio stearato (E470B)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

18 mesi.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni contenenti 20, 30, 60 e 100 compresse in blister Alu-Alu.

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

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

040114050 - "4 MG/1,25 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040114062 - "4 MG/1,25 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040114074 - "4 MG/1,25 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040114086 - "4 MG/1,25 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

### **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Gennaio 2011

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**