

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Perindopril Indapamide ratiopharm 2 mg/0,625 mg compresse

Perindopril Indapamide ratiopharm 4 mg/1,25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Perindopril Indapamide ratiopharm 2 mg/0,625 mg compresse

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 contiene 60,95 mg di lattosio monoidrato.

Perindopril Indapamide ratiopharm 4 mg/1,25 mg compresse

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 contiene 58,456 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Perindopril Indapamide ratiopharm 2 mg/0,625 mg compresse

Comprese di colore bianco, a forma di capsula, con linea di incisione su entrambi i lati, con stampa "L" su ambo i lati della linea di incisione su un lato della compressa, e liscia sul lato opposto.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolare la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

Perindopril Indapamide ratiopharm 4mg/1,25mg compresse

Comprese di colore bianco, a forma di capsula, con linea di incisione su entrambi i lati, con stampa "H" su ambo i lati della linea di incisione su un lato della compressa, e liscia sul lato opposto.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Perindopril Indapamide ratiopharm 2 mg/0,625 mg compresse

Ipertensione arteriosa essenziale.

Perindopril Indapamide ratiopharm 4 mg/1,25 mg compresse

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale, *Perindopril/Indapamide 4 mg/1,25 mg compresse* è indicato per i pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata dal solo perindopril.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Perindopril Indapamide ratiopharm 2 mg/0,625 mg compresse

La dose abituale di Perindopril Indapamide ratiopharm è una compressa al giorno in dose singola, preferibilmente al mattino e comunque prima di un pasto. In caso di mancato controllo pressorio dopo un mese di trattamento, la dose può essere raddoppiata.

Perindopril Indapamide ratiopharm 4 mg/1,25 mg compresse

La dose abituale di Perindopril Indapamide ratiopharm è una compressa al giorno in dose singola, preferibilmente al mattino e comunque prima di un pasto.

Si raccomanda, quando possibile, di effettuare una regolazione della dose dei singoli componenti su base individuale. Se clinicamente appropriato, si può considerare il passaggio dalla monoterapia a Perindopril Indapamide ratiopharm.

Anziani (vedere il paragrafo 4.4)

Il trattamento deve essere iniziato alla posologia usuale di una compressa al giorno di Perindopril Indapamide ratiopharm.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale (vedere il paragrafo 4.4)

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

Nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina tra 30 e 60 ml/min), la dose massima è una compressa di Perindopril Indapamide ratiopharm 2 mg/0,625 mg compresse al giorno.

Nei pazienti con clearance della creatinina superiore o uguale a 60 ml/min non è richiesta alcuna modifica della dose.

Il follow-up abituale deve prevedere un controllo frequente dei livelli della creatinina e del potassio.

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica (vedere i paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2)

In caso di grave compromissione della funzionalità epatica il trattamento è controindicato.

Nei pazienti con compromissione epatica moderata non è richiesta alcuna modifica della dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di perindopril tert-butilamina/indapamide nella popolazione pediatrica non sono state ancora stabilite. Perindopril Indapamide ratiopharm non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti.

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3. Controindicazioni

Relative al perindopril

- Ipersensibilità al perindopril o ad ogni altro ACE inibitore
- Anamnesi di edema angioneurotico (edema di Quincke) associato a precedente terapia con ACE inibitori
- Edema angioneurotico ereditario/idiopatico

- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere i paragrafi 4.4. e 4.6)
- L'uso concomitante di Perindopril Indapamide ratiopharm con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Perindopril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

Relative all'indapamide

- Ipersensibilità all'indapamide o a qualsiasi sulfonamidico
- Grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min)
- Encefalopatia epatica
- Grave compromissione della funzionalità epatica
- Ipotassiemia
- Di norma, questo medicinale non è raccomandabile in associazione con farmaci non antiaritmici che possono provocare torsioni di punta (vedere il paragrafo 4.5)
- Allattamento (vedere il paragrafo 4.6).

Relative a Perindopril Indapamide ratiopharm

- Ipersensibilità a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

Poiché non ci sono esperienze terapeutiche sufficienti, Perindopril Indapamide ratiopharm non deve essere utilizzato nei:

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

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali

Comuni a perindopril e indapamide

Con l'associazione a dose bassa di perindopril e indapamide non si è osservata una riduzione significativa delle reazioni avverse rispetto alle dosi più basse approvate per i singoli componenti, ad eccezione dell'ipotassiemia (vedere il paragrafo 4.8). Non può essere escluso un aumento della frequenza di reazioni idiosincrasiche qualora il paziente venga trattato simultaneamente con due antiipertensivi mai assunti prima. Per ridurre al minimo questo rischio, il paziente deve essere attentamente monitorato.

Litio:

L'uso concomitante del litio e dell'associazione perindopril e indapamide non è generalmente raccomandata (vedere il paragrafo 4.5).

Relative al perindopril:

Neutropenia/agranulocitosi:

Nei pazienti in trattamento con ACE inibitori sono state osservate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con funzionalità renale normale e in assenza di altri fattori di complicazione, la neutropenia si verifica raramente. Il perindopril deve essere usato con estrema cautela in pazienti con collagenopatie vascolari, terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo o procainamide o una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di una preesistente compromissione della funzione renale. Alcuni di questi pazienti hanno

infatti sviluppato gravi infezioni che in alcuni casi non hanno risposto alla terapia antibiotica intensiva. Qualora il perindopril venga utilizzato in tali pazienti, si consiglia un controllo regolare del conteggio leucocitario, raccomandando al paziente di riferire qualsiasi segno di infezione (per es. mal di gola, febbre).

Ipersensibilità/ Angioedema:

Nei pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso il perindopril, è stata segnalata raramente la comparsa di edema angioneurotico al viso, alle estremità, alle labbra, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe. Queste manifestazioni possono comparire in qualunque momento durante il trattamento. In questi casi il trattamento con perindopril deve essere immediatamente sospeso e il paziente tenuto sotto osservazione fino alla completa risoluzione dei sintomi prima di essere dimesso. Nei casi di edema limitati al volto e alle labbra, la risoluzione si ottiene generalmente senza alcun trattamento, benché gli antiistaminici possano essere utili per dare sollievo ai sintomi.

L'edema angioneurotico associato all'edema laringeo può essere fatale. Se l'edema coinvolge lingua, glottide o laringe, comportando una probabile ostruzione delle vie aeree, si devono istituire terapie appropriate quali l'iniezione sottocutanea immediata di una soluzione di adrenalina 1:1000 (da 0,3 ml a 0,5 ml) e/o devono essere intraprese le opportune misure terapeutiche per assicurare la pervietà delle vie aeree.

Si è osservata una maggiore incidenza di edema angioneurotico nei pazienti di razza nera trattati con ACE inibitori rispetto ai soggetti di razza non nera.

I pazienti con precedenti di edema angioneurotico non correlato a terapie con ACE inibitori, presentano un rischio superiore di comparsa di edema angioneurotico quando vengono trattati con un ACE inibitore (vedere il 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.

L'uso concomitante di ACE-inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato in considerazione dell'aumento del rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di perindopril. Il trattamento con perindopril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (come rigonfiamento delle vie aeree o della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5). Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente che sta già assumendo un ACE-inibitore.

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 aferesi delle LDL:

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 casi occorre usare un altro tipo di membrana per la dialisi o una diversa classe di antiipertensivi.

Diuretici risparmiatori di potassio, sali di potassio:

L'uso concomitante di perindopril e diuretici risparmiatori di potassio, sali di potassio non è generalmente raccomandato (vedere il paragrafo 4.5).

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.

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 gli ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere i paragrafi 4.3 e 4.6).

Relative all'indapamide

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

Fotosensibilità:

Durante l'uso di diuretici tiazidici e analoghi alle tiazidi sono state osservate reazioni di fotosensibilità (vedere il 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 a perindopril e indapamide

Compromissione della funzionalità renale:

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

Nei pazienti ipertesi senza preesistenti lesioni renali apparenti, ma con conclamata insufficienza renale funzionale, il trattamento deve essere sospeso ed eventualmente ripreso utilizzando una dose inferiore oppure uno solo dei componenti.

In questi pazienti il follow-up deve prevedere un monitoraggio frequente del potassio e della creatinina dopo due settimane di trattamento e successivamente ogni due mesi nel periodo di stabilità terapeutica. L'insufficienza renale è stata riscontrata principalmente in pazienti con grave insufficienza cardiaca o con insufficienza renale sottostante, compresa stenosi dell'arteria renale.

Il farmaco non è raccomandato in presenza di stenosi dell'arteria renale bilaterale o 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 esaminati. In questi pazienti deve essere effettuato un regolare controllo degli elettroliti plasmatici. Una ipotensione marcata può richiedere una infusione endovenosa di soluzione fisiologica isotonica.

Una ipotensione transitoria non costituisce una controindicazione al proseguimento del trattamento. Una volta ristabilita una volemia ed una pressione arteriosa soddisfacenti, è possibile riprendere il trattamento a posologia ridotta o utilizzando uno solo dei componenti.

Potassiemia:

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

Relative al perindopril

Tosse:

A seguito di somministrazione di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stata osservata la comparsa di tosse secca. Questa tosse è caratterizzata da persistenza e scomparsa dopo interruzione del trattamento. In presenza di questo sintomo si deve considerare una possibile eziologia iatrogena. Qualora la prescrizione di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina sia tuttavia preferita, si può prendere in considerazione la prosecuzione del trattamento.

Popolazione pediatrica:

L'efficacia e la tollerabilità del perindopril, da solo o in associazione, nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite.

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

Nel corso di marcate deplezioni idrosaline (stretto regime iposodico o trattamento diuretico prolungato) è stata osservata una notevole stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone in pazienti con pressione inizialmente bassa, in casi di stenosi dell'arteria renale, di insufficienza cardiaca congestizia o di cirrosi con edema e ascite.

Il blocco di questo sistema da parte di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina può perciò causare, soprattutto alla prima assunzione e nel corso delle prime due settimane di trattamento, un brusco calo pressorio e/o un aumento della creatinina plasmatica, segni di una insufficienza renale funzionale. Quest'ultima può essere occasionalmente ad 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 con incrementi progressivi.

Anziani:

Prima dell'inizio del trattamento devono essere controllate la funzionalità renale e la potassiemia. La dose iniziale deve essere adattata successivamente in base alla risposta pressoria, specialmente 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 una cautela particolare è richiesta nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica o insufficienza circolatoria cerebrale, che devono pertanto iniziare il trattamento con una dose bassa.

Ipertensione nefrovascolare:

Il trattamento dell'ipertensione nefrovascolare è la rivascolarizzazione. Tuttavia, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina possono risultare utili nei pazienti affetti da ipertensione nefrovascolare in attesa di un intervento chirurgico correttivo o quando la soluzione chirurgica non è possibile.

Qualora Perindopril Indapamide ratiopharm venga prescritto a pazienti con stenosi dell'arteria renale accertata o sospetta, il trattamento deve essere iniziato in ambiente ospedaliero e a dose bassa, monitorando la funzione renale e i livelli di potassio, poiché alcuni pazienti hanno sviluppato un'insufficienza renale funzionale rivelatasi reversibile con l'interruzione della terapia.

Altri pazienti a rischio:

Nei pazienti con insufficienza cardiaca grave (stadio IV) o nei pazienti diabetici insulino-dipendenti (tendenza spontanea all'innalzamento dei livelli di potassio), 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, l'azione antiipertensiva del perindopril sembra essere apparentemente meno efficace 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:

Raramente, gli ACE inibitori sono stati associati ad una sindrome che si manifesta prima come ittero colestatico per progredire poi in necrosi epatica fulminante e (talvolta) morte. Il meccanismo d'azione di questa sindrome non è noto. I pazienti in trattamento con ACE inibitori che sviluppano ittero o

quelli con un marcato innalzamento degli enzimi epatici, devono interrompere l'assunzione dell'ACE inibitore ed essere seguiti appropriatamente nel periodo di follow-up (vedere il paragrafo 4.8).

Potassio sierico:

In alcuni pazienti trattati con ACE inibitori, incluso il perindopril, è stato osservato un innalzamento dei livelli sierici di potassio. I pazienti a rischio di manifestare iperkaliemia includono quelli con insufficienza renale, aggravamento della funzionalità renale, età (> 70 anni), diabete mellito, ipoaldosteronismo, eventi intercorrenti – in particolare stati di disidratazione - scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica.

Gli ACE-inibitori possono provocare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. Tuttavia, nei pazienti con una funzione renale compromessa e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori del potassio (ad es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), o quei pazienti che assumono altri farmaci associati ad aumenti del potassio sierico (ad es. eparina, trimetoprim o cotrimoxazolo, anche noto come trimetoprim/sulfametoxazolo), e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina, si può verificare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5).

Relative all'indapamide

Equilibrio idroelettrolitico:

Natriemia:

La natriemia deve essere controllata prima di iniziare il trattamento, e successivamente 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 i paragrafi 4.8 e 4.9).

Potassiemia:

La deplezione potassica con ipopotassiemia rappresenta il rischio maggiore dei diuretici tiazidici e analoghi alle tiazidi. La possibile insorgenza di ipopotassiemia (<3,4mmol/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 ed i pazienti con insufficienza cardiaca.

In questi casi, infatti, l'ipopotassiemia 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'ipopotassiemia, come la bradicardia, agisce da fattore predisponente alla comparsa di gravi disturbi del ritmo cardiaco, in particolare torsioni di punta, che possono avere esiti fatali.

Tutti questi casi richiedono controlli più frequenti dei livelli di potassio. Il primo controllo del potassio plasmatico deve essere effettuato nel corso della prima settimana di trattamento. Se si accertano livelli bassi di potassio è necessario correggerli.

Calcemia:

I diuretici tiazidici e analoghi alle 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 questo caso il trattamento deve essere interrotto prima di controllare la funzione paratiroidea.

Glicemia:

Nei pazienti diabetici è importante controllare i livelli ematici di glucosio, specie in presenza di ipopotassiemia.

Acido urico:

Nei pazienti iperuricemici può aumentare la tendenza agli attacchi di gotta.

Funzione renale e diuretici:

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

Nei soggetti anziani, il valore della creatinemia deve essere correlato all'età, al peso e al sesso del paziente, secondo la formula di Cockcroft:

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

con: età espressa in anni

peso corporeo in kg

livello plasmatico di creatinina espresso in micromol/l

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

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

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario:

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono insorgenza acuta di ridotta acuità visiva o dolore oculare e si manifestano generalmente entro poche ore o settimane dall'inizio del trattamento. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso, se non trattato, può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario deve prevedere l'interruzione dell'assunzione del farmaco il più rapidamente possibile. Potrebbe essere necessario prendere in considerazione trattamenti medici o chirurgici rapidi se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alla sulfonamide o alla penicillina.

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:

Lattosio

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

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Comuni a perindopril e indapamide

Uso concomitante non raccomandato:

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

Uso concomitante che richiede particolare cautela:

- Baclofen: potenziamento dell'effetto antiipertensivo. Occorre controllare la pressione arteriosa e la funzionalità renale, e adattare la posologia dell'antiipertensivo, se necessario.
- Farmaci antiinfiammatori non steroidei: la somministrazione simultanea di ACE inibitori e farmaci antiinfiammatori non steroidei (per es. acido acetilsalicilico ad alte dosi, inibitori della COX-2 e FANS non selettivi) può causare una attenuazione dell'effetto antiipertensivo. L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può aumentare il rischio di compromissione della funzionalità renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta, e innalzare i livelli di potassio, specie in pazienti con ridotta funzionalità renale preesistente. L'associazione deve essere somministrata con cautela, specie negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e la funzione renale deve essere monitorata dall'inizio della terapia e successivamente a intervalli regolari.

Uso concomitante che richiede una certa cautela:

- Antidepressivi analoghi all'imipramina (triciclici), neurolettici: potenziamento dell'effetto antiipertensivo e aumento del rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo).
- Corticosteroidi, tetracosactide: riduzione dell'effetto antiipertensivo (ritenzione idrosalina dovuta ai corticosteroidi).
- Altri antiipertensivi: l'uso di altri farmaci antiipertensivi con perindopril/indapamide può indurre un ulteriore calo pressorio.

Relative al perindopril

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema:

L'uso concomitante di ACE-inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato poiché aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Uso concomitante non raccomandato:

- Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio
- Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con perindopril si può sviluppare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori di potassio (come spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono determinare aumenti significativi del potassio sierico. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare perindopril in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimoxazolo (trimetoprim/sulfametoxazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore di potassio, come l'amiloride. L'associazione di perindopril con i farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico.
- 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).

Uso concomitante che richiede particolare cautela:

- Antidiabetici (insulina, ipoglicemizzanti sulfonamidici): segnalate con captopril ed enalapril.
- L'uso degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina può aumentare l'effetto ipoglicemico nei diabetici trattati con insulina o con ipoglicemizzanti sulfonamidici. L'insorgenza di episodi ipoglicemici è molto rara (miglioramento della tolleranza al glucosio con conseguente riduzione della necessità di insulina).

Uso concomitante che richiede una certa cautela:

- Ciclosporina: durante l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.
- Eparina: durante l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.
- Allopurinolo, citostatici o immunosoppressori, corticosteroidi sistemici o procainamide: la somministrazione concomitante di ACE inibitori può portare a un incremento del rischio di leucopenia.
- Farmaci anestetici: gli ACE inibitori possono potenziare gli effetti ipotensivi di alcuni anestetici.
- Diuretici (tiazidici o diuretici dell'ansa): il trattamento antecedente con alte dosi di diuretici può portare a deplezione della volemia con 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 nitritoidi (sintomi che includono arrossamento del volto, nausea, vomito e ipotensione).

Relative all'indapamide:

Uso concomitante che richiede particolare cautela:

- Farmaci che possono indurre torsioni di punta:
- a causa del rischio di ipopotassiemia, l'indapamide deve essere somministrata con cautela quando viene usata in associazione a medicinali che possono indurre 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); le benzamidi (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride); i butirrofenoni (droperidolo, aloperidolo); altri neurolettici (pimozide); altre sostanze come bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina ev, alofantrina, mizolastina, moxifloxacin, pentamidina, sparfloxacin, vincamina ev, metadone, astemizolo, terfenadina. Prevenzione dell'ipopotassiemia e relativa correzione, se necessario: monitoraggio dell'intervallo QT.
- Farmaci che abbassano il livello di potassio: amfotericina B (per via endovenosa), glucocorticoidi e mineralcorticoidi (per via sistemica), tetracosactide, lassativi stimolanti: aumento del rischio di ipopotassiemia (effetto additivo). Monitorare i livelli di potassio e correggerli, se necessario; è richiesta particolare attenzione in caso di trattamento con glicosidi cardiaci. Devono essere usati lassativi non stimolanti.
- Glicosidi cardiaci: l'ipopotassiemia favorisce gli effetti tossici dei glicosidi cardiaci. È necessario controllare i livelli di potassio ed eseguire ECG, riconsiderando il trattamento, se necessario.

Uso concomitante che richiede 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/l (135 micromol/l) nell'uomo e 12 mg/l (110 micromol/l) nella donna.

- Mezzi di contrasto iodati: in caso di disidratazione provocata dai diuretici, esiste un aumentato rischio di insufficienza renale acuta, in particolare quando vengono somministrate alte dosi di mezzi di contrasto iodati. È necessario provvedere alla reidratazione prima della somministrazione del mezzo iodato.
- Calcio (sali): rischio di ipercalcemia dovuto a riduzione dell'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 di combinazione sulla gravidanza e allattamento:

Perindopril Indapamide ratiopharm non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza.

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

Perindopril Indapamide ratiopharm è controindicato durante l'allattamento. Deve essere presa una decisione se interrompere l'allattamento o interrompere l'assunzione di Perindopril Indapamide ratiopharm in base all'importanza di questa terapia per la madre.

Gravidanza

Relativo al Perindopril

L'uso di ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere il paragrafo 4.4). L'uso di ACE inibitori è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere i 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 il paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

Relativo 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 Indapamide ratiopharm è controindicato durante l'allattamento.

Relativo 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.

Relativo all'Indapamide:

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

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

Relativi al perindopril, all'indapamide e Perindopril Indapamide ratiopharm:

I due principi attivi, da soli o associati in Perindopril Indapamide ratiopharm, non influenzano la capacità di guidare veicoli e usare macchinari tuttavia in alcuni pazienti possono verificarsi delle reazioni individuali correlate al calo pressorio, 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 alterata.

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. Il 2% dei pazienti trattati con Perindopril Indapamide ratiopharm ha riportato ipopotassiemia (livello di potassio < 3,4 mmol/l).

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi durante il trattamento, 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).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro:

- Trombocitopenia, leucopenia/neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica, anemia emolitica.
- Anemia (vedere il 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).

Patologie endocrine

Raro: Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)

Disturbi psichiatrici:

Non comune: disturbi dell'umore o del sonno, depressione

Patologie del sistema nervoso:

Comune: parestesie, cefalea, capogiri, vertigini.

Molto raro: confusione.

Non noto: sincope

Patologie dell'occhio:

Comune: disturbi visivi.

Non nota: effusione coroidale, miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso.

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Comune: tinnito.

Patologie cardiache:

Molto raro: aritmia, incluse bradicardia, tachicardia ventricolare, fibrillazione atriale, angina pectoris e infarto miocardico, eventualmente secondario ad eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere il paragrafo 4.4).

Non nota: torsioni di punta (potenzialmente fatali) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

Patologie vascolari:

Raro: rossore

Comune: ipotensione ortostatica e non (vedere il paragrafo 4.4).

Non nota: Fenomeno di Raynaud

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Comune: 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.

Non comune: broncospasmo.

Molto raro: polmonite eosinofila, rinite.

Patologie gastrointestinali:

Comune: stipsi, secchezza delle fauci, nausea, vomito, dolore addominale, disgeusia, dispepsia, diarrea.

Molto raro: pancreatite, angioedema intestinale.

Patologie epatobiliari:

Molto raro: epatite, sia citolitica che colestatica (vedere il paragrafo 4.4).

Non nota: In caso di insufficienza epatica, esiste la possibilità di comparsa di encefalopatia epatica (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: eruzione cutanea, prurito, eruzioni maculopapulose.

Non comune

- Angioedema al viso, alle estremità, alle labbra, alle membrane mucose, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe, orticaria (vedere il 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.

Raro: aggravamento della psoriasi

Molto raro: eritema multiforme, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Steven Johnson.

Sono stati segnalati casi di fotosensibilità (vedere il paragrafo 4.4).

Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa:

Comune: crampi.

Patologie renali ed urinarie:

Non comune: insufficienza renale.

Raro: anuria/oliguria, insufficienza renale acuta.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune: impotenza.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune: astenia.

Non comune: sudorazione.

Esami diagnostici:

Non noto:

- Prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- Innalzamento del glucosio e dell'acido urico nel sangue 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.
- Elevati livelli di enzimi epatici.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Raro: innalzamento dei livelli di calcio.

Non noto:

- Deplezione di potassio con ipopotassiemia particolarmente grave in alcuni pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4).
- Aumento dei livelli di potassio, generalmente transitorio.
- Iponatriemia con ipovolemia responsabile di disidratazione e ipotensione ortostatica

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

L'effetto indesiderato più ricorrente, in caso di sovradosaggio, è l'ipotensione, talvolta associata a nausea, vomito, crampi, capogiri, sonnolenza, confusione mentale e oliguria, che può progredire fino all'anuria (a causa dell'ipovolemia). Possono verificarsi anche disturbi dell'equilibrio idroelettrolitico (iponatriemia, ipopotassiemia).

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 l'equilibrio idroelettrolitico fino alla normalizzazione presso un centro specializzato.

Se si verifica una marcata ipotensione, questa può essere trattata ponendo il paziente in posizione supina, con la testa in posizione più bassa. Se necessario, può essere effettuata una infusione endovenosa di soluzione salina isotonica oppure si può utilizzare qualunque altro metodo di espansione volemica.

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: perindopril e diuretici, Codice ATC: C09BA04

Perindopril Indapamide ratiopharm è costituito dall'associazione di perindopril sale di tert-butilamina, un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, e indapamide, un diuretico clorosulfonamidico. Le sue proprietà farmacologiche derivano da quelle di ognuno dei suoi componenti, che si aggiungono alle proprietà dovute all'azione sinergica dei due prodotti associati.

Meccanismo d'azione

Relativo a Perindopril Indapamide ratiopharm

Gli effetti antiipertensivi dei due componenti si sommano in modo sinergico in Perindopril Indapamide ratiopharm.

Relativo al perindopril

Il perindopril è un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitore), che converte l'angiotensina I in angiotensina II, una 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 feedback negativo,
- una riduzione delle resistenze vascolari periferiche totali, con un'azione preferenziale a livello dei vasi 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 di renina basse o normali.

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 a un cambiamento del metabolismo delle prostaglandine: riduzione del pre-carico,
- con una riduzione delle resistenze vascolari 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 e 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 del 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 magnesio, aumentando così la diuresi ed esercitando un'azione antiipertensiva.

Effetti farmacodinamici

Relativi a Perindopril Indapamide ratiopharm

Nei pazienti ipertesi di qualunque età, Perindopril Indapamide ratiopharm 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.

Uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato, il PICXEL, ha valutato tramite ecocardiografia l'effetto dell'associazione perindopril/indapamide sulla ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) comparandolo con 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 0,625mg (versus 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 Indapamide ratiopharm 2 mg/0,625 mg compresse* *Perindopril Indapamide ratiopharm 4 mg/1,25 mg compresse*.

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.

Relativi al perindopril

Il perindopril è attivo a tutti gli stadi dell'ipertensione: da lieve a moderata fino a grave. 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.

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.

Relativi all'indapamide

L'indapamide, in monoterapia, produce un effetto antiipertensivo che persiste 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 compliance 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 analoghi alle 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 lipidico: trigliceridi, colesterolo LDL e HDL,
- non produce effetti sul metabolismo glucidico, anche nei pazienti diabetici ipertesi.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Relative a Perindopril Indapamide ratiopharm

La somministrazione dell'associazione 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 i paragrafi 4.2 e 4.4).

Relative all'indapamide

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

La concentrazione plasmatica massima si raggiunge nell'uomo circa un'ora dopo la somministrazione orale del farmaco. Il legame con le proteine plasmatiche è pari al 79 %.

L'emivita di eliminazione è compresa tra 14 e 24 ore (in media 18 ore). La somministrazione ripetuta non provoca 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 Indapamide ratiopharm ha una tossicità leggermente superiore a quella dei suoi componenti. Le manifestazioni a livello renale non sembrano potenziate nel ratto. Tuttavia, l'associazione induce tossicità a carico dell'apparato gastrointestinale nel cane e gli effetti tossici sulla madre sembrano aumentati nel ratto (rispetto al perindopril).

Questi effetti indesiderati, però, si sono manifestati a livelli di dose notevolmente superiori a quelli utilizzati in terapia.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina (E460i)
Silice colloidale anidra idrofoba
Magnesio stearato

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

2 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Perindopril Indapamide ratiopharm 2 mg/0,625 mg compresse

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Perindopril Indapamide ratiopharm 4 mg/1,25 mg compresse

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono contenute in blister in PA-ALU-PVC/ALU.

Formato delle confezioni: 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 e 500 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH – Graf-Arco Strasse, 3 – 89079 Ulm Germania

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

2 mg/0,625 mg compresse 14 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 038614018
2 mg/0,625 mg compresse 20 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 038614020
2 mg/0,625 mg compresse 28 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 038614032
2 mg/0,625 mg compresse 30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 038614044
2 mg/0,625 mg compresse 50 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 038614057
2 mg/0,625 mg compresse 56 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 038614069
2 mg/0,625 mg compresse 60 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 038614071
2 mg/0,625 mg compresse 90 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 038614083
2 mg/0,625 mg compresse 100 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 038614095
2 mg/0,625 mg compresse 500 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 038614107
4 mg/1,25 mg compresse 14 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 038614119
4 mg/1,25 mg compresse 20 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 038614121
4 mg/1,25 mg compresse 28 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 038614133
4 mg/1,25 mg compresse 30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 038614145
4 mg/1,25 mg compresse 50 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 038614158
4 mg/1,25 mg compresse 56 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 038614160
4 mg/1,25 mg compresse 60 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 038614172
4 mg/1,25 mg compresse 90 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 038614184
4 mg/1,25 mg compresse 100 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 038614196
4 mg/1,25 mg compresse 500 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC N. 038614208

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08 luglio 2009

Data del rinnovo più recente: 30 agosto 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco