

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Perindopril Almus 4 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 4 mg di perindopril erbumina, equivalenti a 3,338 mg di perindopril.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse tonde, di colore bianco, biconvesse con linea di frattura su un lato e la scritta "4" sull'altro. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione: trattamento dell'ipertensione

Insufficienza cardiaca: trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia.

Coronaropatia arteriosa stabile: riduzione del rischio di eventi cardiaci in pazienti con una anamnesi di infarto miocardico e/o di rivascolarizzazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Si raccomanda di somministrare perindopril erbumina in una dose singola giornaliera al mattino, prima di un pasto e insieme a una quantità adeguata di liquido (per esempio acqua).

La dose deve essere modificata in base al profilo del paziente (vedere paragrafo 4.4) e alla risposta della pressione arteriosa.

Ipertensione

Il perindopril erbumina può essere usato in monoterapia o nell'ambito di una terapia in associazione con altre classi di antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

La dose iniziale raccomandata è pari a 4 mg in un'unica somministrazione quotidiana, al mattino.

Nei pazienti con forte stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (in particolare ipertensione renovascolare, deplezione salina e/o volumetrica, scompenso cardiaco o ipertensione grave) si può verificare una diminuzione eccessiva della pressione arteriosa in seguito alla somministrazione della dose iniziale. In questi pazienti si raccomanda di iniziare il trattamento con un dosaggio di 2 mg e sotto controllo medico.

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

All'inizio della terapia con perindopril erbumina è possibile che si verifichi ipotensione sintomatica, specialmente nei pazienti che vengono trattati con diuretici.

Si raccomanda pertanto particolare cautela, dato che questi pazienti possono presentare deplezione salina e/o volumetrica.

Se possibile, il diuretico deve essere interrotto 2 o 3 giorni prima di iniziare il trattamento con il perindopril erbumina (vedi paragrafo 4.4).

Nei pazienti ipertesi in cui non è possibile sospendere il diuretico, il trattamento con il perindopril erbumina deve essere iniziato con una dose di 2 mg. La funzionalità renale e la potassiemia devono essere tenute sotto controllo. Successivamente la dose di perindopril erbumina deve essere aggiustata in funzione della risposta della pressione arteriosa. Se necessario, è possibile reintrodurre il trattamento diuretico.

Nei pazienti anziani il trattamento deve essere iniziato con un dosaggio di 2 mg che, sempre se necessario, può essere progressivamente aumentato a 4 mg dopo un mese di trattamento e poi a 8 mg, a seconda della funzionalità renale (vedere la tabella seguente).

Insufficienza cardiaca sintomatica

Si raccomanda che il trattamento con perindopril erbumina, generalmente associato a un diuretico non risparmiatore di potassio e/o a digossina e/o a un beta-bloccante, sia istituito sotto stretta supervisione medica, alla dose iniziale raccomandata di 2 mg da assumere al mattino. Se ben tollerato, tale dose può essere aumentata, con incrementi di 2 mg a intervalli non inferiori alle 2 settimane, fino a 4 mg, da somministrarsi in un'unica assunzione giornaliera. Gli aggiustamenti della dose devono avvenire in base alla risposta clinica individuale di ogni singolo paziente.

Nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca grave e in altri pazienti considerati a rischio elevato (pazienti con funzionalità renale compromessa e con una tendenza a disturbi di tipo elettrolitico, i pazienti trattati contemporaneamente con diuretici e/o con agenti vasodilatatori), il trattamento deve essere iniziato sotto attenta supervisione medica (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica (per esempio pazienti con deplezione salina con o senza iponatriemia, pazienti con ipovolemia o pazienti in trattamento con dosi massicce di diuretici), questi disturbi devono essere corretti, laddove possibile, prima di iniziare la terapia con perindopril erbumina. La pressione arteriosa, la funzionalità renale e le concentrazioni plasmatiche di potassio devono essere controllate attentamente sia prima sia durante il trattamento con perindopril erbumina (vedere paragrafo 4.4).

Malattia coronarica stabile

Il trattamento con perindopril erbumina deve essere iniziato alla dose di 4 mg in un'unica assunzione giornaliera per 2 settimane per poi essere aumentato, se il dosaggio da 4 mg è ben tollerato, fino a 8 mg in un'unica assunzione quotidiana, a seconda della funzionalità renale.

I pazienti anziani devono iniziare il trattamento con 2 mg in un'unica assunzione quotidiana per una settimana, per poi passare a 4 mg una volta al giorno nella settimana successiva e aumentare infine il dosaggio fino a 8 mg in un'unica assunzione quotidiana, a seconda della funzionalità renale (vedere Tabella I, "Aggiustamenti della dose nel danno renale"). La dose deve essere aumentata solo se la dose inferiore è ben tollerata.

Danno renale

Nei pazienti affetti da danno renale la dose deve essere aggiustata in base alla clearance della creatinina, come descritto nella Tabella I sotto:

Tabella I. Aggiustamenti della dose nel danno renale

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

* La clearance di dialisi del perindoprilato è pari a 70 ml/min. Nei pazienti in emodialisi la dose deve essere somministrata dopo la dialisi.

Compromissione epatica

Nei pazienti affetti da compromissione epatica non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafi 4.4, e 5.2).

Popolazione pediatrica A causa della mancanza di dati relativi all'efficacia e alla sicurezza di impiego, l'uso del perindopril erbumina nei bambini e negli adolescenti non è consigliato.

Metodo di somministrazione

Uso orale

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a un qualunque altro ACE-inibitore o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 ;
- anamnesi di angioedema associato a una precedente terapia con ACE-inibitori;

- angioedema ereditario o idiopatico;
- l'uso concomitante di perindopril erbumina con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Coronaropatia stabile

Se durante il primo mese di trattamento con il perindopril si manifesta un episodio di angina pectoris instabile (maggiore o meno), prima di continuare il trattamento deve essere effettuata un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Ipotensione

Gli ACE-inibitori possono provocare una caduta della pressione arteriosa. Raramente è stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata ed è più probabile che si manifesti in pazienti ipovolemici, per esempio a causa di trattamenti diuretici, diete a basso contenuto di sale, dialisi, diarrea o vomito, oppure in pazienti affetti da grave ipertensione renino-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). Nei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, associata o meno a insufficienza renale, è stata osservata ipotensione sintomatica, che si manifesta con maggiore probabilità nei pazienti affetti da grave insufficienza cardiaca (come confermato dalla somministrazione di dosi elevate di diuretici dell'ansa), da iponatremia o da compromissione della funzionalità renale. Nei pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica l'inizio del trattamento e gli aggiustamenti posologici devono essere accuratamente monitorati (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Analoghe considerazioni si applicano ai pazienti con cardiopatia ischemica o disturbi cerebrovascolari, nei quali un'eccessiva caduta della pressione arteriosa può provocare infarto miocardico o eventi cerebrovascolari.

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

In alcuni pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia e con pressione arteriosa normale o bassa, in seguito alla somministrazione del Perindopril Almus si potrebbe verificare un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa sistemica. Tale effetto è previsto e generalmente non costituisce una ragione valida per sospendere il trattamento. Se l'ipotensione diventa sintomatica, può rendersi necessario ridurre il dosaggio o interrompere il trattamento con Perindopril Almus.

Stenosi delle valvole aortica e mitrale/cardiomiopatia ipertrofica

Come per gli altri ACE-inibitori, il Perindopril Almus deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da stenosi della valvola mitrale e da un'ostruzione di efflusso del ventricolo sinistro, quali stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

Danno renale

Nei casi di compromissione renale (clearance della creatinina <60 ml/min) la dose iniziale del perindopril deve essere aggiustata in funzione della clearance della creatinina del paziente (vedere paragrafo 4.2) e successivamente in funzione della risposta del paziente al trattamento. In questi pazienti è necessario controllare regolarmente i livelli di potassio e di creatinina (vedere paragrafo 4.8).

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

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria di un singolo rene trattati con ACE-inibitori è stato osservato un aumento dell'urea e della creatinina plasmatica, generalmente reversibile all'atto della sospensione del trattamento. Questo si verifica soprattutto nei pazienti affetti da insufficienza renale. La presenza concomitante di ipertensione renovascolare determina un aumento del rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale: in questi pazienti il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico e con dosaggi ridotti e accuratamente titolati. Poiché il trattamento con diuretici potrebbe contribuire allo sviluppo delle condizioni sopra descritte, durante le prime settimane di terapia con Perindopril Almus la somministrazione di diuretici deve essere interrotta e la funzione renale monitorata.

In alcuni pazienti ipertesi senza apparente malattia renovascolare pre-esistente, è stato riscontrato un aumento (generalmente lieve e transitorio) dell'urea e della creatinina plasmatica, soprattutto quando il Perindopril Almus è stato somministrato in concomitanza con un diuretico. Questo avviene con maggiore probabilità nei pazienti con compromissione renale pre-esistente. In questi casi potrebbe essere necessario ridurre la dose e/o sospendere il diuretico e/o perindopril erbumina.

Pazienti in emodialisi

Nei pazienti in emodialisi con membrane ad alto flusso e in terapia concomitante con ACE-inibitori sono state segnalate reazioni anafilattoidi. Per questi pazienti deve essere preso in considerazione l'impiego di un tipo diverso di membrane per dialisi o di una classe differente di agenti antipertensivi.

Trapianto di rene

Non vi sono esperienze relative alla somministrazione del Perindopril Almus in pazienti sottoposti a un recente trapianto di rene.

Ipersensibilità/angioedema

Nei pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso il Perindopril Almus, è stato raramente riportato angioedema al volto, agli arti, alle labbra, alle mucose, alla lingua, alla

glottide e/o alla laringe (vedere paragrafo 4.8). Questo può verificarsi in qualunque momento durante la terapia: in questi casi è necessario sospendere immediatamente il Perindopril Almus e iniziare un attento monitoraggio del paziente, che deve proseguire fino alla completa risoluzione dei sintomi. Nel caso di edema limitato al volto e alle labbra in genere la complicazione si è risolta senza alcun trattamento, sebbene gli antistaminici siano stati utili nell'alleviare i sintomi.

L'angioedema associato a un edema laringeo può essere fatale: qualora vi sia un coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe che possa provocare l'ostruzione delle vie respiratorie, deve essere rapidamente adottata una terapia di emergenza, che potrebbe comprendere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere posto sotto stretto controllo fino alla completa e duratura scomparsa dei sintomi.

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

Nei pazienti trattati con ACE-inibitori è stato riportato raramente angioedema intestinale. Questi pazienti hanno presentato dolore addominale (con o senza nausea o vomito), in alcuni casi non si era verificato in precedenza angioedema del volto e i livelli della C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato mediante TAC addominale o ultrasuoni oppure con intervento chirurgico e i sintomi si sono risolti dopo la sospensione dell'ACE-inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti trattati con ACE-inibitori che presentano dolore addominale.

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

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

Reazioni anafilattoidi durante l'afèresi delle lipoproteine a bassa densità (LDL)

Nei pazienti in trattamento con ACE-inibitori sottoposti ad afèresi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato sono stati raramente riportati casi di reazioni anafilattoidi con rischio di vita. Queste reazioni possono essere prevenute sospendendo temporaneamente il trattamento con l'ACE-inibitore prima di ogni afèresi.

Reazioni anafilattiche durante un trattamento di desensibilizzazione

Nei pazienti in terapia con ACE-inibitori sottoposti a un trattamento desensibilizzante (per esempio contro il veleno degli imenotteri) sono stati riportati casi di reazioni anafilattoidi. Negli stessi pazienti tali reazioni sono state prevenute sospendendo temporaneamente il trattamento con gli ACE-inibitori, ma sono ricomparse in seguito a riesposizione accidentale del paziente.

Insufficienza epatica

Il trattamento con ACE-inibitori è stato raramente associato a una sindrome che ha inizio con ittero colestatico e progredisce fino alla necrosi epatica fulminante e (a volte) al decesso del paziente. Il meccanismo di questa sindrome è sconosciuto. I pazienti in trattamento con ACE-inibitori che sviluppano ittero o un aumento significativo degli enzimi epatici devono sospendere l'ACE-inibitore ed essere posti sotto stretto controllo medico (vedere paragrafo 4.8).

Neutropenia/Agranulocitosi/Trombocitopenia/Anemia

Nei pazienti trattati con ACE-inibitori sono stati riscontrati casi di neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con funzionalità renale normale e in assenza di altri fattori di complicazione, la neutropenia si sviluppa raramente. Sono stati segnalati casi sporadici di anemia emolitica in pazienti con carenza genetica di G6-DP. Il perindopril deve essere somministrato con estrema cautela ai pazienti con collagenopatie, in terapia con agenti immunosoppressori, con allopurinolo o procainamide, o che manifestano una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di un'anamnesi di compromissione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in alcuni casi non hanno risposto a una terapia antibiotica intensiva. Se questi pazienti vengono trattati con perindopril, si raccomanda di eseguire un controllo periodico della conta dei globuli bianchi e di invitarli a segnalare qualunque episodio di infezione.

Etnia

Gli ACE-inibitori possono provocare la comparsa di angioedema con maggiore frequenza nei pazienti di etnia nera rispetto ai pazienti di altre razze. Come gli altri ACE-inibitori, il perindopril può essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa dei pazienti di etnia nera rispetto ai pazienti di altre etnie, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di ridotte concentrazioni di renina nella popolazione ipertesa di etnia nera.

Tosse

In seguito alla somministrazione di ACE-inibitori è stata riportata la comparsa di tosse, che in genere si presenta in forma secca (non produttiva) e persistente e si risolve alla sospensione del trattamento. La tosse indotta dagli ACE-inibitori deve essere tenuta in considerazione nello stabilire la diagnosi differenziale della tosse.

Intervento chirurgico/anestesia

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

Iperpotassiemia

In alcuni pazienti in terapia con ACE-inibitori, incluso il perindopril, è stato segnalato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di potassio. I pazienti a rischio di

comparsa di iperpotassiemia comprendono quelli affetti da insufficienza renale o da diabete mellito non controllato, ipoaldosteronismo o quelli trattati contemporaneamente con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio oppure quelli in corso di trattamento con altri farmaci che provocano un aumento del potassio plasmatico (per esempio eparina, cotrimossazolo noto anche come trimetiprim/sulfametossazolo). Se l'uso concomitante dei farmaci sopra menzionati è ritenuto appropriato, si raccomanda un controllo regolare del potassio plasmatico.

Pazienti diabetici

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

Litio

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

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

L'associazione del perindopril con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio generalmente non è raccomandata (vedere 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 ACE-inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Diuretici

Dopo l'inizio di una terapia con ACE-inibitori i pazienti in trattamento con diuretici, in particolare quelli con deplezione salina o volumetrica, possono manifestare una riduzione eccessiva della pressione arteriosa. La comparsa di effetti ipotensivi può essere limitata sospendendo il diuretico oppure espandendo la volemia e/o aumentando l'assunzione di sale prima di iniziare la terapia con il perindopril, che deve essere somministrato a dosaggi ridotti e progressivi.

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

Sebbene le concentrazioni plasmatiche di potassio rimangano di solito entro limiti normali, in alcuni pazienti trattati con il perindopril può svilupparsi iperpotassiemia. I diuretici risparmiatori di potassio (per esempio spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono provocare aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche di potassio. Pertanto si sconsiglia l'associazione del perindopril con i medicinali sopra citati (vedere paragrafo 4.4). Se l'uso concomitante dei farmaci sopra citati è ritenuto indicato a causa di una ipopotassiemia accertata, questi devono essere impiegati con cautela e con frequenti controlli della potassiemia.

Litio

In seguito alla somministrazione concomitante di litio e di ACE-inibitori sono stati riscontrati aumenti reversibili delle concentrazioni plasmatiche e della tossicità del litio. L'uso concomitante di diuretici tiazidici potrebbe aumentare ulteriormente il rischio di tossicità indotta dal litio, già elevato in corso di trattamento con ACE-inibitori. La somministrazione del perindopril in corso di trattamento con litio è sconsigliata; se tuttavia viene ritenuta necessaria, deve essere eseguito un accurato monitoraggio dei livelli plasmatici di litio (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) incluso acido acetilsalicilico ≥ 3 g al giorno

La somministrazione contemporanea di farmaci antinfiammatori non steroidei può ridurre l'efficacia antipertensiva degli ACE-inibitori. Inoltre FANS e ACE-inibitori esercitano un effetto sinergico sull'aumento delle concentrazioni di potassio e possono provocare una compromissione della funzionalità renale. Tali effetti sono generalmente reversibili. Raramente, potrebbe manifestarsi insufficienza renale acuta, specialmente nei pazienti con funzionalità renale compromessa, come gli anziani o i soggetti disidratati.

Agenti antipertensivi e vasodilatatori

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

Duplica blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) con ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren.

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensinaaldosterone (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).

Agenti antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e medicinali antidiabetici (insulina, agenti ipoglicemici orali) può provocare un'eccessiva riduzione di glucosio nel sangue con rischio di ipoglicemia. La comparsa di tale fenomeno sembra essere più probabile durante le prime settimane di trattamento combinato e nei pazienti affetti da insufficienza renale.

Acido acetil-salicilico, trombolitici, beta-bloccanti, nitrati

Il perindopril può essere somministrato contemporaneamente ad acido acetil-salicilico (se usato come trombolitico), a trombolitici, a beta-bloccanti e/o a nitrati.

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici

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

Simpaticomimetici

Gli agenti simpaticomimetici possono ridurre l'effetto antipertensivo degli ACE-inibitori.

Oro

Sono state segnalate raramente reazioni nitritoidi (i sintomi includono arrossamento del viso, nausea, vomito e ipotensione) in pazienti in terapia con oro iniettabile (aurotiomalato di sodio) e terapia concomitante con ACE inibitori perindopril incluso.

Racecadotril

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

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

I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori mTOR possono essere esposti ad un rischio maggiore di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Cotrimossazolo

I pazienti che assumono una terapia concomitante con cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo) possono essere esposti ad un rischio maggiore di iperpotassiemia (vedere paragrafo 4.4)

Gli antiacidi possono ridurre la biodisponibilità del perindopril.

4.6 Gravidanza ,allattamento e fertilità

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi, tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE-inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE-inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidroamnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere anche paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE-inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto ACE-inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

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

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

Non è stato effettuato alcuno studio sulla capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari, tuttavia durante l'esecuzione di tali attività è necessario tenere presente che occasionalmente possono manifestarsi capogiri o affaticamento.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza degli effetti indesiderati elencati sotto si basa sulla seguente convenzione:

molto comuni ($\geq 1/10$); comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comuni (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rari da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); molto rari ($< 1/10.000$), non nota (non possono essere stimati sulla base dei dati disponibili).

	Comuni	Non comuni	Rari	Molto rari	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Emoglobina ridotto e ematocrito ridotto, trombocitopenia, leucopenia/neutropenia, agranulocitosi o pancitopenia. In pazienti affetti da una deficienza congenita di G-6PD è stata segnalata anemia emolitica (vedere paragrafo 4.4)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione					Ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
Disturbi psichiatrici		Disturbi dell'umore o del sonno			
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiro, vertigine, parestesia			Confusione	
Patologie dell'occhio	disturbodella visione				
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito				
Patologie cardiache				Aritmia, angina pectoris, infarto miocardico, probabilmente dovuti a marcata ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere	

				paragrafo 4.4)	
Patologie vascolari	Ipotensione ed effetti correlati all'ipotesione			Ictus, probabilmente secondario dovuto a eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Vasculite
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse, dispnea	Broncospasmo		Polmonite eosinofila, rinite	
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, dolori addominali, disgeusia, dispepsia, diarrea, stipsi	Secchezza della bocca		Pancreatite	
Patologie epatobiliari				Epatite citolitica o colestatica - (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea, prurito	Angioedema di viso, arti, labbra, mucose, lingua, glottide e/o laringe, orticaria (vedere paragrafo)	Aggravamento della psoriasi	Eritema multiforme	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari				
Patologie renali e urinarie		Insufficienza renale		Insufficienza renale acuta	
Patologie dell'apparato riproduttivo e		Impotenza			

della mammella					
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Sudorazioni			

Esami diagnostici

Si possono manifestare aumenti dell'azotemia e della creatinina plasmatica, iperpotassiemia reversibile alla sospensione del trattamento, soprattutto in presenza di insufficienza renale, insufficienza cardiaca grave e ipertensione renovascolare.

È stato raramente segnalato un aumento degli enzimi epatici e della bilirubina.

Studi clinici

Nel corso dello studio randomizzato EUROPA sono stati raccolti solo gli eventi avversi gravi. Pochi pazienti hanno riportato eventi avversi gravi: 16 dei 6122 pazienti trattati con il perindopril (0,3%) e 12 dei 6107 pazienti trattati con il placebo (0,2%). Nei pazienti trattati con il perindopril, è stata osservata ipotensione in 6 casi, angioedema in 3 e arresto cardiaco improvviso in 1. Rispetto al placebo, un numero maggiore di pazienti ha sospeso il trattamento a causa di tosse, ipotensione o altre intolleranze al perindopril, rispettivamente nel 6,0% (n=366) contro il 2,1% (n=129) dei casi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Si dispone di dati limitati relativi al sovradosaggio nell'uomo.

I sintomi associati al sovradosaggio con ACE-inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, alterazione degli elettroliti, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse.

In caso di sovradosaggio si consiglia un *trattamento* con un'infusione endovenosa di una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). Se si manifesta ipotensione il paziente deve essere posizionato come in caso di shock. Se disponibile, può inoltre essere preso in considerazione il trattamento con un'infusione di angiotensina II e/o con un'endovenosa di catecolamine. Il perindopril può essere rimosso dalla circolazione generale mediante emodialisi (vedere paragrafo 4.4, "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego - Pazienti in emodialisi"). In caso di bradicardia resistente alla terapia è indicato l'impiego di un pacemaker. È altresì necessario controllare continuamente i segni vitali, gli elettroliti del siero e le concentrazioni di creatinina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori.

Codice ATC: C09A A04

Meccanismo di azione

Il perindopril è un inibitore dell'enzima di conversione (ACE, Enzima di Conversione dell'Angiotensina) dell'angiotensina I in angiotensina II. L'enzima di conversione, o chinasi, è una esopeptidasi che consente la conversione dell'angiotensina I nell'agente vasocostrittore angiotensina II e anche la degradazione della bradichinina, agente vasodilatatore, in un eptapeptide inattivo. L'inibizione dell'ACE provoca una riduzione dell'angiotensina II nel plasma che conduce a sua volta a un aumento di attività della renina plasmatica (per inibizione del meccanismo di feedback negativo del rilascio di renina) e a una ridotta secrezione di aldosterone. Poiché l'ACE disattiva la bradichinina, la sua azione inibitrice determina altresì un aumento di attività del sistema callicreina-chinina a livello circolatorio e locale (e quindi anche un'attivazione del sistema delle prostaglandine). È possibile che tale meccanismo contribuisca alla riduzione della pressione arteriosa da parte degli ACE-inibitori e che sia parzialmente responsabile di alcuni particolari eventi avversi (per esempio la tosse).

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

Efficacia clinica e sicurezza

Iperensione

Il perindopril è attivo su tutti gli stadi dell'ipertensione: lieve, moderata e grave; è stata osservata una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica in posizione sia supina sia eretta.

Il perindopril riduce la resistenza vascolare periferica, provocando una riduzione della pressione arteriosa. Di conseguenza si verifica un aumento del flusso sanguigno periferico, senza alcun effetto sulla frequenza cardiaca.

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

antipertensivo si verifica 4-6 ore dopo una singola somministrazione e si mantiene per almeno 24 ore: gli effetti minimi corrispondono all'incirca all'87%-100% degli effetti massimi.

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

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

Il perindopril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

Nell'uomo è stato dimostrato che il perindopril possiede proprietà vasodilatatrici; esso migliora l'elasticità delle grosse arterie e riduce il rapporto media/lume delle piccole arterie.

L'aggiunta di un diuretico tiazidico determina una sinergia di tipo additivo. L'associazione di un ACE-inibitore e di un tiazidico riduce inoltre il rischio di ipopotassiemia indotta dal trattamento diuretico.

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

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

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

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

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Insufficienza cardiaca

Perindopril erbumina riduce il lavoro del cuore attraverso una riduzione del pre-carico e del post-carico.

Gli studi condotti in pazienti affetti da insufficienza cardiaca hanno evidenziato:

- una riduzione della pressione di riempimento del ventricolo sinistro e destro
- una diminuzione della resistenza vascolare periferica totale
- un aumento della portata cardiaca e un miglioramento dell'indice cardiaco.

Nel corso di studi comparativi, la prima somministrazione di 2 mg di perindopril erbumina a pazienti affetti da insufficienza cardiaca da lieve a moderata non ha comportato alcuna riduzione significativa della pressione arteriosa rispetto ai pazienti che ricevevano il placebo.

Pazienti con coronaropatia stabile

EUROPA è uno studio clinico multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo durato 4 anni. Dodicimila duecentodiciotto (12.218) pazienti di età superiore ai 18 anni sono stati randomizzati con il perindopril 8 mg (n=6110) o placebo (n=6108). I pazienti presentavano una coronaropatia documentata senza segni clinici di insufficienza cardiaca. Complessivamente il 90% dei pazienti aveva avuto un precedente infarto miocardico e/o una precedente rivascolarizzazione coronarica. La maggior parte dei pazienti assumeva il medicinale in studio in aggiunta alla terapia convenzionale, che comprendeva inibitori dell'aggregazione piastrinica, ipolipemizzanti e beta-bloccanti.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In seguito a somministrazione orale, l'assorbimento del perindopril è rapido e il picco di concentrazione si completa entro un'ora. La biodisponibilità è compresa tra il 65 e il 70%.

Circa il 20% della quantità totale del perindopril assorbito viene convertito nel perindoprilato, il metabolita attivo. Oltre al perindoprilato attivo, il perindopril produce 5 metaboliti, tutti inattivi. L'emivita plasmatica del perindopril è pari a un'ora. Il picco di concentrazione plasmatica del perindoprilato viene raggiunto in 3-4 ore.

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

Il volume di distribuzione del perindoprilato non legato è di circa 0,2 l/kg. Il legame con le proteine è modesto (il legame del perindoprilato con l'enzima di conversione dell'angiotensina è inferiore al 30%), ma è concentrazione-dipendente.

Il perindoprilato viene eliminato con le urine e l'emivita della frazione libera è di circa 3-5 ore. La dissociazione del perindoprilato legato all'enzima di conversione dell'angiotensina porta a un'emivita "effettiva" di eliminazione di 25 ore, con il raggiungimento dello *steady-state* entro 4 giorni.

Non è stato osservato accumulo del perindopril in seguito a somministrazioni ripetute. L'eliminazione del perindoprilato è ridotta nell'anziano, come pure nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale.

In caso di insufficienza renale è auspicabile un aggiustamento della dose in funzione del grado dell'insufficienza stessa (clearance della creatinina).

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

Nel paziente cirrotico la cinetica del perindopril viene modificata: la clearance epatica della molecola madre è ridotta della metà. Tuttavia, la quantità di perindoprilato formatasi non viene ridotta e non è quindi necessario un aggiustamento della dose (vedere anche paragrafi 4.2, "Posologia e modo di somministrazione", e 4.4, "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Negli studi eseguiti *in vitro* o *in vivo* non è stata osservata mutagenicità.

In studi di tossicità riproduttiva (ratti, topi, conigli e scimmie) non sono stati evidenziati segni di embriotossicità o teratogenicità. Tuttavia la classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina ha mostrato di provocare effetti avversi sullo sviluppo tardivo del feto, che hanno condotto alla morte del feto e a difetti congeniti nei roditori e nei conigli: sono state osservate lesioni renali e un incremento della mortalità peri- e post-natale. In studi a lungo termine nel ratto e nel topo non è stata osservata alcuna carcinogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Cellulosa microcristallina silicizzata
Polacrillina potassica
Diossido di silicio
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato
Idrossi-propil-betadex

6.2 Incompatibilità

NA

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiori a 30°C.

Conservare il medicinale nella confezione originale allo scopo di proteggerlo dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/alluminio

Dimensione delle confezioni: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 112, 120 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna precauzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz Spa, L.go U. Boccioni 1, 21040 Origgio (VA)

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

4 mg compresse 7 compresse in blister AL/AL	AIC N. 038472015
4 mg compresse 10 compresse in blister AL/AL	AIC N. 038472027
4 mg compresse 14 compresse in blister AL/AL	AIC N. 038472039
4 mg compresse 15 compresse in blister AL/AL	AIC N. 038472041
4 mg compresse 20 compresse in blister AL/AL	AIC N. 038472054
4 mg compresse 28 compresse in blister AL/AL	AIC N. 038472066
4 mg compresse 30 compresse in blister AL/AL	AIC N. 038472078
4 mg compresse 50 compresse in blister AL/AL	AIC N. 038472080
4 mg compresse 56 compresse in blister AL/AL	AIC N. 038472092
4 mg compresse 60 compresse in blister AL/AL	AIC N. 038472104
4 mg compresse 90 compresse in blister AL/AL	AIC N. 038472116
4 mg compresse 100 compresse in blister AL/AL	AIC N. 038472128
4 mg compresse 112 compresse in blister AL/AL	AIC N. 038472130
4 mg compresse 120 compresse in blister AL/AL	AIC N. 038472142

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

16/06/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco