RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PERINDOPRIL EG 2 mg Compresse PERINDOPRIL EG 4 mg Compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Perindopril 2 mg:

Ogni compressa contiene 2 mg di sale di perindopril tert-butilammina, equivalenti a 1,669 mg di perindopril Eccipiente(i) con effetto noto: 31,39 mg di lattosio monoidrato.

Perindopril 4 mg:

Ogni compressa contiene 4 mg di sale di perindopril tert-butilammina, equivalenti a 3,338 mg di perindopril Eccipiente(i) con effetto noto: 62,78 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

2 mg: Compressa bianca, di forma rotonda, biconvessa, liscia su entrambi i lati. Dimensioni della compressa: 5.00 ± 0.10 mm

4 mg: Compressa bianca, oblunga, con una linea di frattura su entrambi i lati, con 'PP' inciso da un lato e '4' dall'altro.

La compressa può essere divisa in dosi uguali . Dimensioni della compressa: 8.00 ± 0.10 mm x 4.00 ± 0.10 mm

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

<u>Ipertensione</u>:

Trattamento dell'ipertensione

Insufficienza cardiaca:

Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica

Coronaropatia stabile:

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La posologia deve essere individualizzata in base al profilo del paziente (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego") e alla risposta pressoria.

Ipertensione

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

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

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

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

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

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

Nei pazienti ipertesi nei quali l'assunzione del diuretico non può essere sospesa, il trattamento con perindopril deve essere iniziato alla posologia di 2 mg. La funzionalità renale e i livelli di potassio sierici devono essere tenuti sotto controllo. La posologia del perindopril deve essere successivamente adattata in funzione della risposta pressoria. Ove richiesto, il trattamento diuretico può essere reintrodotto.

Nei pazienti anziani il trattamento deve essere iniziato alla posologia di 2 mg che, se necessario, può essere progressivamente aumentata a 4 mg dopo un mese di trattamento e quindi a 8 mg in base alla funzionalità renale (vedere la tabella sottostante).

Insufficienza cardiaca sintomatica

Si raccomanda che il trattamento con perindopril, generalmente in associazione con un diuretico non risparmiatore di potassio e/o con digossina e/o con un betabloccante, sia istituito sotto stretto controllo medico alla posologia iniziale consigliata di 2 mg assunti al mattino. Tale posologia può essere aumentata dopo 2 settimane, se tollerata, fino a 4 mg in un'unica assunzione giornaliera. Gli aggiustamenti posologici devono avvenire in base alla risposta clinica individuale del paziente.

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

Nei pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica, es. pazienti con deplezione salina con o senza iponatriemia, pazienti ipovolemici o pazienti in trattamento con dosi massive di diuretici si deve procedere, ove possibile, a una correzione di tali fattori prima di iniziare la terapia con perindopril. La pressione arteriosa, la funzione renale e le concentrazioni plasmatiche di potassio devono essere controllate attentamente sia prima che durante il trattamento con perindopril (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Coronaropatia stabile

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

I pazienti anziani devono iniziare il trattamento con 2 mg da assumere in un'unica somministrazione quotidiana per una settimana, da aumentare a 4 mg una volta al giorno nella settimana successiva, prima di aumentare la dose fino a 8 mg in un'unica somministrazione quotidiana, in base alla funzionalità renale (vedere Tabella 1 "Pazienti con insufficienza renale"). Il dosaggio deve essere aumentato solo se la dose inferiore precedente è stata ben tollerata.

Popolazioni speciali:

Pazienti con insufficienza renale:

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

Tabella 1: Aggiustamento della posologia nell'insufficienza renale

Clearance della creatinina (ml/min)	Posologia raccomandata
Cl _{CR} ≥ 60	4 mg al giorno
30 < Cl _{CR} < 60	2 mg al giorno
15 < Cl _{CR} < 30	2 mg a giorni alterni
Pazienti emodializzati *	
Cl _{CR} < 15	2 mg il giorno della dialisi

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

Pazienti con insufficienza epatica:

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

Popolazione pediatrica:

L'efficacia e la sicurezza di perindopril nei bambini e negli adolescenti inferiori ai 18 anni non sono state studiate.

I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Pertanto, nei bambini e negli adolescenti l'uso è sconsigliato.

Modo di somministrazione

Per uso orale

Si raccomanda di somministrare il perindopril in una dose singola giornaliera al mattino prima del pasto.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al perindopril, o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a qualsiasi altro ACF inibitore:
- Anamnesi di angioedema correlato a precedente terapia con ACE inibitori;
- Angioedema ereditario o idiopatico;
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di perindopril con medicinali contenenti aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o compromissione della funzione renale (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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.

L'uso di aliskiren in combinazione con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (VFG < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3).

Agenti che inibiscono DPP-4:

I pazienti in terapia concomitante con inibitori della DPP-4 (come vildagliptin) possono essere ad aumentato rischio di angioedema. Deve essere usata cautela quando si inizia una terapia con un inibitore della DPP-4 in un paziente già in terapia con un ACE-inibitore.

Coronaropatia stabile

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

Ipotensione

Gli ACE inibitori possono causare un calo della pressione sanguigna. Raramente è stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata, e tale evento è più probabile che si manifesti in pazienti ipovolemici, ad esempio in terapia diuretica, in regime dietetico a basso contenuto di

sale, in dialisi, con diarrea o vomito, o in pazienti affetti da grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 "Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione" e 4.8 "Effetti indesiderati"). È stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, associata o meno a insufficienza renale. Ciò è più probabile che si verifichi in quei pazienti affetti da insufficienza cardiaca di più grave entità, come dimostrato dall'uso di elevati dosaggi di diuretici dell'ansa, iponatriemia o insufficienza renale. L'inizio del trattamento e gli adattamenti posologici devono essere accuratamente controllati nei pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica. (vedere paragrafi 4.2 "Posologia e modo di somministrazione" e 4.8 "Effetti indesiderati"). Analoghe considerazioni devono essere fatte per i pazienti con cardiopatia ischemica o disturbi cerebrovascolari nei quali un'eccessiva caduta della pressione arteriosa può portare a un infarto miocardico o a un evento cerebrovascolare.

In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve ricevere una infusione endovenosa di una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0.9%). La comparsa di un'ipotensione transitoria non rappresenta una controindicazione alla somministrazione di ulteriori dosi, che generalmente può avvenire senza difficoltà dopo aumento della pressione arteriosa per espansione della volemia.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e pressione sanguigna normale o bassa, l'uso del perindopril può causare un'ulteriore abbassamento della pressione sanguigna sistemica. Questo effetto è previsto e di solito non costituisce un motivo valido per interrompere il trattamento. Qualora l'ipotensione diventi sintomatica, potrà rendersi necessario una riduzione della posologia o un'interruzione della somministrazione di perindopril.

Stenosi della valvola aortica e mitrale/cardiomiopatia ipertrofica

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

Insufficienza renale

Nei casi di insufficienza renale (clearance della creatinina < 60 ml/min) la posologia iniziale del perindopril deve essere adattata in funzione della clearance della creatinina del paziente (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione") e successivamente in funzione della risposta del paziente al trattamento. Per questi pazienti il monitoraggio di routine dei valori di potassio e creatinina rientra nella normale pratica medica (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

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

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in rene unico trattati con ACE inibitori, è stato osservato un aumento dell'azotemia e della creatinina plasmatica, generalmente reversibile alla sospensione del trattamento. Ciò è probabile che si verifichi soprattutto nei pazienti con insufficienza renale. La contemporanea presenza di ipertensione renovascolare aumenta il rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale. In questi pazienti, il trattamento deve essere iniziato sotto stretta supervisione medica a bassi dosaggi e titolazione accurata. Poiché un trattamento con diuretici può contribuire alla situazione di cui sopra, la somministrazione di diuretici va interrotta ed è necessario monitorare la funzione renale nel corso delle prime settimane di trattamento con perindopril.

In alcuni pazienti ipertesi senza apparente malattia renovascolare pregressa è stato riscontrato un aumento generalmente lieve e transitorio dell'azotemia e della creatinina plasmatica, soprattutto quando il perindopril è stato somministrato in concomitanza a un diuretico.

Ciò è più probabile che si verifichi in pazienti con preesistente compromissione renale. Una riduzione della posologia e/o una sospensione del diuretico e/o del perindopril potrebbero rendersi necessarie.

Pazienti emodializzati

In pazienti dializzati con membrane ad alto flusso, e trattati in concomitanza con un ACE inibitore sono state riportate reazioni anafilattoidi. In questi pazienti vale la pena considerare l'utilizzo di un tipo diverso di membrana per dialisi o di una diversa classe di agenti antiipertensivi.

Trapianto renale

Non vi sono esperienze riguardo alla somministrazione di perindopril in pazienti che hanno subito un recente trapianto renale.

Ipersensibilità/Angioedema

In pazienti trattati con ACE inibitori, compreso il perindopril, raramente è stato riscontrato angioedema al volto, alle estremità, alle labbra, alle mucose, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). Ciò può verificarsi in qualunque momento durante la terapia. In questi casi, il perindopril deve essere immediatamente interrotto e deve essere avviato un monitoraggio adeguato, da continuare fino alla completa risoluzione dei sintomi. Nei casi in cui il gonfiore si è limitato al volto e alle labbra, il disturbo si è generalmente risolto senza trattamento, sebbene la somministrazione di antistaminici sia stata utile nell'alleviare i sintomi.

L'angioedema associato a un edema laringeo può essere fatale. Laddove è interessata la lingua, la glottide o la laringe, con probabile verificarsi di ostruzione delle vie respiratorie, deve essere intrapresa immediatamente una terapia di emergenza. Questa terapia può comprendere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento di una via respiratoria pervia. Il paziente deve restare sotto stretta supervisione medica fino alla risoluzione completa e stabilizzata dei sintomi.

I pazienti con un'anamnesi di angioedema non collegato a terapia con ACE inibitori possono correre un rischio maggiore di angioedema durante la terapia con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

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 C1 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.

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 esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus)

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

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

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

Reazioni anafilattiche durante desensibilizzazione

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

Insufficienza epatica

Raramente, il trattamento con ACE inibitori è stato associato a una sindrome che ha inizio con ittero colestatico e progredisce fino alla necrosi epatica fulminante e (talora) alla morte. Il meccanismo di questa sindrome non è noto. I pazienti trattati con ACE inibitori che sviluppano ittero o marcato incremento degli enzimi epatici devono sospendere l'assunzione dell'ACE inibitore e ricevere un follow-up medico appropriato (4.8 Effetti indesiderati).

Neutropenia/Agranulocitosi/Trombocitopenia/Anemia

In pazienti trattati con ACE inibitori sono stati riscontrati casi di neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con funzione renale normale e in assenza di altri fattori di complicazione, raramente compare neutropenia. Il perindopril deve essere somministrato con estrema cautela a pazienti con collagenopatie vascolari, trattati con agenti immunosoppressori, con allopurinolo o procainamide, o che presentino una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di antecedente compromissione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto a una terapia antibiotica intensiva. In caso di utilizzo di perindopril su questi pazienti, si consiglia un monitoraggio periodico della conta dei globuli bianchi e i pazienti dovrebbero essere informati riguardo alla necessità di riferire ogni eventuale segno di infezione (es. mal di gola, febbre).

Etnia

Gli ACE inibitori provocano un tasso più elevato di angioedema in pazienti neri rispetto ai pazienti non neri. Al pari di altri ACE inibitori, il perindopril può essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa in persone nere rispetto a quelle non nere, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di ridotte concentrazioni di renina nella popolazione ipertesa nera.

Tosse

È stata riportata la presenza di tosse associata all'uso di ACE inibitori. Di solito la tosse è non produttiva, persistente e si risolve dopo interruzione della terapia. La tosse indotta dagli ACE inibitori deve essere considerata parte della diagnosi differenziale di tosse.

Intervento chirurgico/Anestesia

Nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico importante o durante anestesia con agenti che producono ipotensione, il perindopril può inibire la formazione dell'angiotensina II conseguente al rilascio compensativo della renina. Il trattamento deve essere interrotto un giorno prima dell'intervento. Se si manifesta ipotensione e la si ritiene correlata al suddetto meccanismo, deve essere corretta mediante espansione della volemia.

<u>Iperpotassiemia</u>

Sono stati osservati incrementi del potassio sierico in alcuni pazienti trattati con ACE inibitori, compreso perindopril. I fattori di rischio per la comparsa di iperpotassiemia includono insufficienza renale, peggioramento della funzionalità renale, età (>70 anni), diabete mellito, eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, oppure i pazienti che assumono altri farmaci associati ad un aumento del potassio sierico (es. eparina). L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio particolarmente nei pazienti con compromissione della funzionalità renale può portare a un significativo aumento del potassio sierico. Iperpotassiemia può causare gravi aritmie talvolta fatali. Se l'uso concomitante dei farmaci sopra menzionati è ritenuto appropriato, essi devono essere usati con cautela e con frequenti controlli del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti diabetici

In pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o insulina, la glicemia deve essere attentamente controllata durante il primo mese di terapia con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione, Antidiabetici.)

Litio

L'associazione di litio e perindopril è generalmente sconsigliata (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione).

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

L'associazione di perindopril e diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio e sostituti del sale contenenti potassio è generalmente sconsigliata (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione).

<u>Gravidanza</u>

Non si deve iniziare una terapia a base di ACE inibitori durante la gravidanza. A meno che un continuato trattamento a base di ACE inibitori non venga considerato essenziale, i pazienti che hanno in programma una gravidanza dovrebbero essere trasferiti a trattamenti antiipertensivi alternativi con un consolidato profilo di sicurezza per l'utilizzo durante la gravidanza. Se 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).

<u>Lattosio</u>

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

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

<u>Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)</u>

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della

funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Farmaci che inducono iperpotassiemia

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

Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3):

Aliskiren

In pazienti diabetici o con insufficienza renale, rischio di iperpotassiemia, peggioramento della funzionalità renale e della morbilità cardiovascolare e aumento della mortalità.

Uso concomitante non raccomandato (vedere paragrafo 4.4):

Aliskiren

In pazienti che non sono diabetici o non sono affetti da insufficienza renale, rischio di iperpotassiemia, peggioramento della funzionalità renale e della morbilità cardiovascolare e aumento della mortalità.

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

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

Agenti che inibiscono il mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus) o DPP-IV

Nei pazienti che assumono in concomitanza una terapia con un inibitore di mTOR (per esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus) o un inibitore della DPP-IV (per esempio vildagliptin) può esserci un aumentato rischio di angioedema. Deve essere usata cautela quando si inizia a somministrare un inibitore di mTOR o un inibitore di DPP-IV in un paziente che sta già assumendo un ACE inibitore.

Racecadotril

Gli ACE-inibitori (ad esempio perindoprii) sono noti per causare angioedema. Questo rischio può essere elevato quando usati in concomitanza con racecadotril (un farmaco usato contro la diarrea acuta).

Estramustina:

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

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

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

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

Litio

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

Uso concomitante che richiede particolare attenzione:

Agenti antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti orali)

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e farmaci antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti orali) può provocare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante

con rischio di ipoglicemia. La comparsa di tale fenomeno sembra essere più probabile durante le prime settimane di trattamento combinato e in pazienti con insufficienza renale.

Baclofene

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

Diuretici non risparmiatori di potassio

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

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

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

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

Diuretici risparmiatori di potassio (eplerenone, spironolattone)

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

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

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

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

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inclusa l'aspirina a posologie ≥ 3 g al giorno

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

Uso concomitante che richiede attenzione:

Agenti antipertensivi e vasodilatatori

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

Gliptine (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin)

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

Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici

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

Simpaticomimetici

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

<u>Oro</u>

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

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Le prove epidemiologiche riguardo al rischio di teratogenicità in seguito a esposizione a ACE inibitori durante il 1° trimestre di gravidanza non sono state conclusive; tuttavia non si può escludere un leggero aumento del rischio. A meno che un trattamento continuato a base di ACE inibitori non venga considerato essenziale, le pazienti che hanno in programma una gravidanza dovrebbero essere trasferite a trattamenti antiipertensivi alternativi con un consolidato profilo di sicurezza per l'utilizzo durante la gravidanza. Se viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione agli ACE inibitori durante il 2° e 3° trimestre di gravidanza provochi fetotossicità umana (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardata ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3). Nel caso in cui si sia verificata una esposizione ad ACE inibitore a partire dal 2° trimestre di gravidanza, è consigliabile un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno assunto ACE inibitori devono essere osservati attentamente per eventuale ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Poiché non sono disponibili informazioni riguardanti l'uso di Perindopril EG durante l'allattamento, Perindopril EG non è raccomandato e durante l'allattamento sono da preferire trattamenti alternativi con profili di sicurezza meglio stabiliti, specialmente in caso di allattamento di neonati e prematuri.

Fertilità

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

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

Perindopril compresse non ha un'influenza diretta sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari, ma in alcuni pazienti possono verificarsi reazioni individuali legate alla pressione bassa, in particolare all'inizio del trattamento o in combinazione con altri farmaci anti-ipertensivi.

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

4.8. Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza del perindopril è coerente con il profilo di sicurezza degli ACE inibitori: Gli eventi avversi più frequenti riportati negli studi clinici e osservati con perindopril sono: capogiro, cefalea,

Gli eventi avversi più frequenti riportati negli studi clinici e osservati con perindopril sono: capogiro, cefalea, parestesia, vertigini, disturbi visivi, tinnito, ipotensione, tosse, dispnea, dolore addominale, costipazione, diarrea, dispensia, dispensia, nausea, vomito, prurito, rash, crampi muscolari e astenia.

b. Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

Durante gli studi clinici e/o post-marketing con perindopril sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati che sono stati classificati secondo la seguente frequenza:

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza
Patologie del sistema	Eosinofilia	Non comune*

emolinfopoietico	Agranulocitosi o pancitopenia	Molto raro
	Riduzione dell'emoglobina e	Molto raro
	dell'ematocrito	
	Leucopenia/neutropenia	Molto raro
	Anemia emolitica in pazienti affetti da	Molto raro
	una deficienza congenita di G-6PDH	Wolforaro
	(vedere paragrafo 4.4)	
	Trombocitopenia	Molto raro
Disturbi del metabolismo e	Ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	Non comune*
della nutrizione	Iperpotassiemia, reversibile alla	Non comune*
	sospensione del trattamento (vedere	
	paragrafo 4.4)	
	Iponatriemia	Non comune*
Disturbi psichiatrici	Disturbi dell'umore	Non comune
	Disturbi del sonno	Non comune
Patologie del sistema	Capogiro	Comune
nervoso	Cefalea	Comune
	Parestesia	Comune
	Vertigine	Comune
	Sonnolenza	Non comune*
	Sincope	Non comune*
	Confusione	
Detalogia dellegabia		Molto raro
Patologie dell'occhio	Alterazioni della visione	Comune
Patologie dell'orecchio e del	Tinnito	Comune
labirinto		
Patologie cardiache	Palpitazioni	Non comune*
	Tachicardia	Non comune*
	Angina pectoris (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
	Aritmia	Molto raro
	Infarto miocardico possibilmente	Molto raro
	secondario ad una eccessiva	
	ipotensione in pazienti ad alto rischio	
	(vedere paragrafo 4.4)	
Patologie vascolari	Ipotensione (ed effetti correlati	Comune
ratologie vascolari	·	Comune
	all'ipotensione)	N. J.
	Vasculite	Non comune*
	Ictus possibilmente secondario ad una	Molto raro
	eccessiva ipotensione in pazienti ad	
	alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie respiratorie,	Tosse	Comune
toraciche e mediastiniche	Dispnea	Comune
	Broncospasmo	Non comune
	Polmonite eosinofila	Molto raro
	Rinite	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune
Tatologic gastroliticstiffall	Stipsi	Comune
	Diarrea	Comune
	Disgeusia	Comune
	Dispensia	Comune
	Nausea	Comune
	Vomito	
		Comune
	Secchezza della bocca	Non comune
D (1)	Pancreatite	Molto raro
Patologie epatobiliari	Epatite citolitica o colestatica (vedere	Molto raro
	paragrafo 4.4)	
Patologie della cute e del	Prurito	Comune
	Rash	Comune

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

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

Studi clinici

Durante il periodo di randomizzazione dello studio EUROPA, sono stati raccolti solo gli eventi avversi gravi. Pochi pazienti hanno riportato eventi avversi gravi: 16 dei 6122 pazienti (0,3%) trattati con perindopril e 12 dei 6107 pazienti (0,2%) trattati con placebo. Nei pazienti trattati con perindopril, è stata osservata ipotensione in 6 pazienti, angioedema in 3 e arresto cardiaco improvviso in 1. Più pazienti hanno sospeso il trattamento per tosse, ipotensione o altra intolleranza con perindopril rispetto ai trattati con placebo, il 6,0% (n = 366) verso il 2,1% (n = 129) rispettivamente.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

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

In caso di sovradosaggio si consiglia il trattamento con una infusione endovenosa di sodio cloruro 9 mg/ml (0.9%). Se si manifesta ipotensione il paziente deve essere posizionato come in caso di shock. Ove disponibile, può inoltre essere preso in considerazione il trattamento con un'infusione endovenosa di angiotensina II e/o di catecolamine. Il perindopril può essere rimosso dal circolo generale con l'emodialisi. (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, Pazienti in emodialisi). L'impiego di un

pacemaker è indicato in caso di bradicardia resistente alla terapia. Si devono controllare continuamente i segni vitali, gli elettroliti sierici e le concentrazioni della creatinina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE inibitori, perindopril.

Codice ATC: C09A A04

Meccanismo d'azione

Il perindopril è un inibitore dell'enzima di conversione (ACE) dell'angiotensina I in angiotensina II. L'enzima di conversione o chinasi, è un'esopeptidasi che consente la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, agente vasocostrittore, e la degradazione della bradichinina, agente vasodilatatore, in un eptapeptide inattivo.

L'inibizione dell'ACE provoca una riduzione dell'angiotensina II nel plasma che conduce a un aumento di attività della renina plasmatica (per inibizione del meccanismo di feedback negativo del rilascio di renina) e una ridotta secrezione di aldosterone. Poiché l'ACE inattiva la bradichinina, l'inibizione dell'ACE determina altresì un aumento di attività del sistema callicreina-chinina a livello circolatorio e locale (e quindi anche una attivazione delle prostaglandine). È probabile che tale meccanismo contribuisca alla riduzione della pressione arteriosa da parte degli ACE inibitori e che sia parzialmente responsabile di certi effetti collaterali (es. tosse).

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

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

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA Nephron-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

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

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

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

Ipertensione

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

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

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

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

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

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

Il perindopril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

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

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

Insufficienza cardiaca

Il perindopril riduce il lavoro del cuore attraverso una riduzione del pre-carico e del post-carico.

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

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

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

Pazienti con coronaropatia stabile

Lo studio EUROPA è stato uno studio clinico multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 4 anni.

Dodicimiladuecentodiciotto pazienti (12.218) di età superiore ai 18 anni sono stati randomizzati al trattamento con perindopril 8 mg (n=6110) o placebo (n=6108).

La popolazione del test aveva segni di coronaropatia senza segni clinici di insufficienza cardiaca. Nel complesso, il 90% dei pazienti aveva subito un precedente infarto miocardico e/o precedente rivascolarizzazione coronarica. Gran parte dei pazienti ha ricevuto il farmaco oggetto di studio in aggiunta a una terapia convenzionale tra cui inibitori dell'aggregazione delle piastrine, agenti ipolipemizzanti e betabloccanti.

Il principale criterio di efficacia è stato un insieme composito di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e/o arresto cardiaco con rianimazione efficace. Il trattamento con perindopril 8 mg una volta al giorno ha avuto come risultato una significativa riduzione assoluta nell'endpoint primario dell'1,9% pari a una riduzione del rischio relativo del 20% (95% CI [9.4; 28.6] – p<0,001). Nei pazienti con un'anamnesi di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione, è stata osservata, in confronto con il placebo, una riduzione assoluta del 2,2% corrispondente a una RRR del 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] – p<0,001) nell'endpoint primario.

Uso pediatrico:

La sicurezza e l'efficacia di perindopril in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite.

In uno studio clinico in aperto, non comparativo in 62 bambini ipertesi di età compresa tra 2 e 15 anni, con un tasso di filtrazione glomerulare > 30 ml/min/1,73 m², i pazienti hanno ricevuto perindopril con una dose media di 0,07 mg/kg. La dose è stata individualizzata in base al profilo e alla risposta pressoria del paziente fino a una dose massima di 0.135 mg/kg/die.

59 pazienti hanno completato il periodo di tre mesi, e 36 pazienti hanno completato il periodo di estensione dello studio, per es. sono stati seguiti per almeno 24 mesi (durata media di studio: 44 mesi).

La pressione sistolica e diastolica è rimasta stabile dall'inizio all'ultima valutazione in pazienti precedentemente trattati con altri trattamenti antipertensivi, ed è diminuita in pazienti naïve.

Più del 75% dei bambini aveva una pressione sistolica e diastolica di sotto del 95° percentile alla loro ultima valutazione.

La sicurezza era coerente con il profilo di sicurezza noto del perindopril.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Per via orale, l'assorbimento del perindopril è rapido e il picco di concentrazione è completo entro 1 ora.

L'emivita plasmatica del perindopril è di un'ora.

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

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

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

Distribuzione

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

Eliminazione

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

Popolazioni speciali

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

La clearance di dialisi del perindoprilato è di 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 adattamento della posologia (vedere anche paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità cronica orale (ratti e scimmie) l'organo bersaglio è il rene, con danno reversibile. Non è stata osservata mutagenicità negli studi eseguiti in vitro o in vivo

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra Cellulosa microcristallina Lattosio monoidrato Magnesio stearato

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

2 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

2 mg e 4 mg

Blister alluminio/Alluminio, in confezioni da 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia, 6 – 20136 Milano

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

Perindopril EG, 2 mg Compresse, 14 Compresse in blister Al/Al	AIC n. 039202015
Perindopril EG, 2 mg Compresse, 20 Compresse in blister Al/Al	AIC n. 039202027
Perindopril EG, 2 mg Compresse, 28 Compresse in blister Al/Al	AIC n. 039202039
Perindopril EG, 2 mg Compresse, 30 Compresse in blister Al/Al	AIC n. 039202041
Perindopril EG, 2 mg Compresse, 56 Compresse in blister Al/Al	AIC n. 039202054
Perindopril EG, 2 mg Compresse, 60 Compresse in blister Al/Al	AIC n. 039202066
Perindopril EG, 4 mg Compresse, 14 Compresse in blister Al/Al	AIC n. 039202078
Perindopril EG, 4 mg Compresse, 20 Compresse in blister Al/Al	AIC n. 039202080
Perindopril EG, 4 mg Compresse, 28 Compresse in blister Al/Al	AIC n. 039202092
Perindopril EG, 4 mg Compresse, 30 Compresse in blister Al/Al	AIC n. 039202104
Perindopril EG, 4 mg Compresse, 56 Compresse in blister Al/Al	AIC n. 039202116
Perindopril EG, 4 mg Compresse, 60 Compresse in blister Al/Al	AIC n. 039202128

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

28 Dicembre 2009 / 28 Luglio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PERINDOPRIL EG 8 mg Compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Perindopril 8 mg:

Ogni compressa contiene 8 mg di sale di perindopril tert-butilammina, equivalenti a 6,676 mg di perindopril. Eccipiente(i) con effetto noto: 125,56 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa bianca, di forma rotonda, biconvessa, con impresso 'PP' da un lato e '8' dall'altro. Dimensioni della compressa: 8.00 ± 0.10 mm

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Ipertensione:

Trattamento dell'ipertensione

Coronaropatia stabile:

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La posologia deve essere individualizzata in base al profilo del paziente (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego") e alla risposta pressoria.

Ipertensione

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

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

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

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

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

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

Nei pazienti ipertesi nei quali l'assunzione del diuretico non può essere sospesa, il trattamento con perindopril deve essere iniziato alla posologia di 2 mg. La funzionalità renale e i livelli di potassio sierici devono essere tenuti sotto controllo. La posologia del perindopril deve essere successivamente adattata in funzione della risposta pressoria. Ove richiesto, il trattamento diuretico può essere reintrodotto.

Nei pazienti anziani il trattamento deve essere iniziato alla posologia di 2 mg che, se necessario, può essere progressivamente aumentata a 4 mg dopo un mese di trattamento e quindi a 8 mg in base alla funzionalità renale (vedere la tabella sottostante).

Coronaropatia stabile

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

I pazienti anziani devono iniziare il trattamento con 2 mg da assumere in un'unica somministrazione quotidiana per una settimana, da aumentare a 4 mg una volta al giorno nella settimana successiva, prima di aumentare la dose fino a 8 mg in un'unica somministrazione quotidiana, in base alla funzionalità renale (vedere Tabella 1 "Pazienti con insufficienza renale"). Il dosaggio deve essere aumentato solo se la dose inferiore precedente è stata ben tollerata.

Popolazioni speciali:

Pazienti con insufficienza renale:

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

Tabella 1: Aggiustamento della posologia nell'insufficienza renale

Clearance della creatinina (ml/min)	Posologia raccomandata
Cl _{CR} ≥ 60	4 mg al giorno
30 < Cl _{CR} < 60	2 mg al giorno
15 < Cl _{CR} < 30	2 mg a giorni alterni
Pazienti emodializzati *	
Cl _{CR} < 15	2 mg il giorno della dialisi

^{*} La clearance di dialisi del perindoprilato è di 70 ml/min. Nei pazienti in emodialisi, la dose deve essere somministrata dopo la dialisi.

Pazienti con insufficienza epatica:

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

Popolazione pediatrica:

L'efficacia e la sicurezza di perindopril nei bambini e negli adolescenti inferiori ai 18 anni non sono state studiate.

I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Pertanto, nei bambini e negli adolescenti l'uso è sconsigliato.

Modo di somministrazione

Per uso orale

Si raccomanda di somministrare il perindopril in una dose singola giornaliera al mattino prima del pasto.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al perindopril, o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a qualsiasi altro ACE inibitore;
- Anamnesi di angioedema correlato a precedente terapia con ACE inibitori;
- Angioedema ereditario o idiopatico;
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di perindopril con medicinali contenenti aliskiren è controindicato in pazienti con diabete mellito o compromissione della funzione renale (VFG < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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.

L'uso di aliskiren in combinazione con gli ARB o gli ACEI è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (VFG < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3).

Agenti che inibiscono DPP-4:

I pazienti in terapia concomitante con inibitori della DPP-4 (come vildagliptin) possono essere ad aumentato rischio di angioedema. Deve essere usata cautela quando si inizia una terapia con un inibitore della DPP-4 in un paziente già in terapia con un ACE-inibitore.

Coronaropatia stabile

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

Ipotensione

Gli ACE inibitori possono causare un calo della pressione sanguigna. Raramente è stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata, e tale evento è più probabile che si manifesti in pazienti ipovolemici, ad esempio in terapia diuretica, in regime dietetico a basso contenuto di sale, in dialisi, con diarrea o vomito, o in pazienti affetti da grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione" e 4.8 "Effetti indesiderati"). È stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, associata o meno a insufficienza renale. Ciò è più probabile che si verifichi in quei pazienti affetti da insufficienza cardiaca di più grave entità, come dimostrato dall'uso di elevati dosaggi di diuretici dell'ansa, iponatriemia o insufficienza renale. L'inizio del trattamento e gli adattamenti posologici devono essere accuratamente controllati nei pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica. (vedere paragrafi 4.2 "Posologia e modo di somministrazione" e 4.8 "Effetti indesiderati"). Analoghe considerazioni devono essere fatte per i pazienti con cardiopatia ischemica o disturbi cerebrovascolari nei quali un'eccessiva caduta della pressione arteriosa può portare a un infarto miocardico o a un evento cerebrovascolare.

In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve ricevere una infusione endovenosa di una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0.9%). La comparsa di un'ipotensione transitoria non rappresenta una controindicazione alla somministrazione di ulteriori dosi, che generalmente può avvenire senza difficoltà dopo aumento della pressione arteriosa per espansione della volemia.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e pressione sanguigna normale o bassa, l'uso del perindopril può causare un'ulteriore abbassamento della pressione sanguigna sistemica. Questo effetto è previsto e di solito non costituisce un motivo valido per interrompere il trattamento. Qualora l'ipotensione diventi sintomatica, potrà rendersi necessario una riduzione della posologia o un'interruzione della somministrazione di perindopril.

Stenosi della valvola aortica e mitrale/cardiomiopatia ipertrofica

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

Insufficienza renale

Nei casi di insufficienza renale (clearance della creatinina < 60 ml/min) la posologia iniziale del perindopril deve essere adattata in funzione della clearance della creatinina del paziente (vedere paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione") e successivamente in funzione della risposta del paziente al

trattamento. Per questi pazienti il monitoraggio di routine dei valori di potassio e creatinina rientra nella normale pratica medica (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

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

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in rene unico trattati con ACE inibitori, è stato osservato un aumento dell'azotemia e della creatinina plasmatica, generalmente reversibile alla sospensione del trattamento. Ciò è probabile che si verifichi soprattutto nei pazienti con insufficienza renale. La contemporanea presenza di ipertensione renovascolare aumenta il rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale. In questi pazienti, il trattamento deve essere iniziato sotto stretta supervisione medica a bassi dosaggi e titolazione accurata. Poiché un trattamento con diuretici può contribuire alla situazione di cui sopra, la somministrazione di diuretici va interrotta ed è necessario monitorare la funzione renale nel corso delle prime settimane di trattamento con perindopril.

In alcuni pazienti ipertesi senza apparente malattia renovascolare pregressa è stato riscontrato un aumento generalmente lieve e transitorio dell'azotemia e della creatinina plasmatica, soprattutto quando il perindopril è stato somministrato in concomitanza a un diuretico.

Ciò è più probabile che si verifichi in pazienti con preesistente compromissione renale. Una riduzione della posologia e/o una sospensione del diuretico e/o di perindopril potrebbero rendersi necessarie.

Pazienti emodializzati

In pazienti dializzati con membrane ad alto flusso, e trattati in concomitanza con un ACE inibitore sono state riportate reazioni anafilattoidi. In questi pazienti vale la pena considerare l'utilizzo di un tipo diverso di membrana per dialisi o di una diversa classe di agenti antiipertensivi.

Trapianto renale

Non vi sono esperienze riguardo alla somministrazione di perindopril in pazienti che hanno subito un recente trapianto renale.

Ipersensibilità/Angioedema

In pazienti trattati con ACE inibitori, compreso il perindopril, raramente è stato riscontrato angioedema al volto, alle estremità, alle labbra, alle mucose, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). Ciò può verificarsi in qualunque momento durante la terapia. In questi casi, il perindopril deve essere immediatamente interrotto e deve essere avviato un monitoraggio adeguato, da continuare fino alla completa risoluzione dei sintomi. Nei casi in cui il gonfiore si è limitato al volto e alle labbra, il disturbo si è generalmente risolto senza trattamento, sebbene la somministrazione di antistaminici sia stata utile nell'alleviare i sintomi.

L'angioedema associato a un edema laringeo può essere fatale. Laddove è interessata la lingua, la glottide o la laringe, con probabile verificarsi di ostruzione delle vie respiratorie, deve essere intrapresa immediatamente una terapia di emergenza. Questa terapia può comprendere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento di una via respiratoria pervia. Il paziente deve restare sotto stretta supervisione medica fino alla risoluzione completa e stabilizzata dei sintomi.

I pazienti con un'anamnesi di angioedema non collegato a terapia con ACE inibitori possono correre un rischio maggiore di angioedema durante la terapia con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.3 Controindicazioni).

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 C1 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.

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 esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus)

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

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

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

Reazioni anafilattiche durante desensibilizzazione

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

Insufficienza epatica

Raramente, il trattamento con ACE inibitori è stato associato a una sindrome che ha inizio con ittero colestatico e progredisce fino alla necrosi epatica fulminante e (talora) alla morte. Il meccanismo di questa sindrome non è noto. I pazienti trattati con ACE inibitori che sviluppano ittero o marcato incremento degli enzimi epatici devono sospendere l'assunzione dell'ACE inibitore e ricevere un follow-up medico appropriato (4.8 Effetti indesiderati).

Neutropenia/Agranulocitosi/Trombocitopenia/Anemia

In pazienti trattati con ACE inibitori sono stati riscontrati casi di neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con funzione renale normale e in assenza di altri fattori di complicazione, raramente compare neutropenia. Il perindopril deve essere somministrato con estrema cautela a pazienti con collagenopatie vascolari, trattati con agenti immunosoppressori, con allopurinolo o procainamide, o che presentino una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di antecedente compromissione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto a una terapia antibiotica intensiva. In caso di utilizzo di perindopril su questi pazienti, si consiglia un monitoraggio periodico della conta dei globuli bianchi e i pazienti dovrebbero essere informati riguardo alla necessità di riferire ogni eventuale segno di infezione (es. mal di gola, febbre).

Etnia

Gli ACE inibitori provocano un tasso più elevato di angioedema in pazienti neri rispetto ai pazienti non neri. Al pari di altri ACE inibitori, il perindopril può essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa in persone nere rispetto a quelle non nere, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di ridotte concentrazioni di renina nella popolazione ipertesa nera.

Tosse

È stata riportata la presenza di tosse associata all'uso di ACE inibitori. Di solito la tosse è non produttiva, persistente e si risolve dopo interruzione della terapia. La tosse indotta dagli ACE inibitori deve essere considerata parte della diagnosi differenziale di tosse.

Intervento chirurgico/Anestesia

Nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico importante o durante anestesia con agenti che producono ipotensione, il perindopril può inibire la formazione dell'angiotensina II conseguente al rilascio compensativo della renina. Il trattamento deve essere interrotto un giorno prima dell'intervento. Se si manifesta ipotensione e la si ritiene correlata al suddetto meccanismo, deve essere corretta mediante espansione della volemia.

Iperpotassiemia

Sono stati osservati incrementi del potassio sierico in alcuni pazienti trattati con ACE inibitori, compreso perindopril. I fattori di rischio per la comparsa di iperpotassiemia includono insufficienza renale, peggioramento della funzionalità renale, età (>70 anni), diabete mellito, eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, oppure i pazienti che assumono altri farmaci associati ad un aumento del potassio sierico (es. eparina). L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio particolarmente nei pazienti con compromissione della funzionalità renale può portare a un significativo aumento del potassio sierico. Iperpotassiemia può causare gravi aritmie talvolta fatali. Se l'uso concomitante dei farmaci sopra menzionati è ritenuto appropriato, essi devono essere usati con cautela e con frequenti controlli del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti diabetici

In pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o insulina, la glicemia deve essere attentamente controllata durante il primo mese di terapia con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione, Antidiabetici.)

Litio

L'associazione di litio e perindopril è generalmente sconsigliata. (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione).

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

L'associazione di perindopril e diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio e sostituti del sale contenenti potassio è generalmente sconsigliata (vedere paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione).

<u>Gravidanza</u>

Non si deve iniziare una terapia a base di ACE inibitori durante la gravidanza. A meno che un continuato trattamento a base di ACE inibitori non venga considerato essenziale, i pazienti che hanno in programma una gravidanza dovrebbero essere trasferiti a trattamenti antiipertensivi alternativi con un consolidato profilo di sicurezza per l'utilizzo durante la gravidanza. Se 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).

Lattosio

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

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice biocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Farmaci che inducono iperpotassiemia

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

Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3):

Aliskiren:

In pazienti diabetici o con insufficienza renale, rischio di iperpotassiemia, peggioramento della funzionalità renale e della morbilità cardiovascolare e aumento della mortalità.

Uso concomitante non raccomandato (vedere paragrafo 4.4):

Aliskiren:

In pazienti che non sono diabetici o non sono affetti da insufficienza renale, rischio di iperpotassiemia, peggioramento della funzionalità renale e della morbilità cardiovascolare e aumento della mortalità.

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

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

Agenti che inibiscono il mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus) o DPP-IV

Nei pazienti che assumono in concomitanza una terapia con un inibitore di mTOR (per esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus) o un inibitore della DPP-IV (per esempio vildagliptin) può esserci un aumentato rischio di angioedema. Deve essere usata cautela quando si inizia a somministrare un inibitore di mTOR o un inibitore di DPP-IV in un paziente che sta già assumendo un ACE inibitore.

Racecadotril

Gli ACE-inibitori (ad esempio perindopril) sono noti per causare angioedema. Questo rischio può essere elevato guando usati in concomitanza con racecadotril (un farmaco usato contro la diarrea acuta).

Estramustina

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

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

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

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

Litio

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

Uso concomitante che richiede particolare attenzione:

Agenti antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti orali)

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

Baclofene

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

Diuretici non risparmiatori di potassio

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

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

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

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

Diuretici risparmiatori di potassio (eplerenone, spironolattone)

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

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

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

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

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inclusa l'aspirina a posologie ≥ 3 g al giorno

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

Uso concomitante che richiede attenzione:

Agenti antipertensivi e vasodilatatori

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

Gliptine (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin)

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

Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici

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

Simpaticomimetici

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

<u>Oro</u>

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

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Le prove epidemiologiche riguardo al rischio di teratogenicità in seguito a esposizione a ACE inibitori durante il 1° trimestre di gravidanza non sono state conclusive; tuttavia non si può escludere un leggero aumento del rischio. A meno che un trattamento continuato a base di ACE inibitori non venga considerato essenziale, le pazienti che hanno in programma una gravidanza dovrebbero essere trasferite a trattamenti antiipertensivi alternativi con un consolidato profilo di sicurezza per l'utilizzo durante la gravidanza. Se viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione agli ACE inibitori durante il 2° e 3° trimestre di gravidanza provochi fetotossicità umana (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardata ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3). Nel caso in cui si sia verificata una esposizione ad ACE inibitore a partire dal 2° trimestre di gravidanza, è consigliabile un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno assunto ACE inibitori devono essere osservati attentamente per eventuale ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Poiché non sono disponibili informazioni riguardanti l'uso di Perindopril EG durante l'allattamento, Perindopril EG non è raccomandato e durante l'allattamento, sono da preferire trattamenti alternativi con profili di sicurezza meglio stabiliti, specialmente in caso di allattamento di neonati e prematuri.

Fertilità

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

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

Perindopril compresse non ha un'influenza diretta sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari, ma in alcuni pazienti possono verificarsi reazioni individuali legate alla pressione bassa, in particolare all'inizio del trattamento o in combinazione con altri farmaci anti-ipertensivi.

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

4.8. Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

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

b. Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

Durante gli studi clinici e/o post-marketing con perindopril sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati che sono stati classificati secondo la seguente frequenza:

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

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

	Aritmia	Molto raro
	Infarto miocardico possibilmente	Molto raro
	secondario ad una eccessiva ipotensione	ויוטונט ומוט
	in pazienti ad alto rischio (vedere	
	paragrafo 4.4)	
Patologie vascolari	Ipotensione (ed effetti correlati	Comune
ratologie vascolari	all'ipotensione)	Comune
	Vasculite	Non comune*
	Ictus possibilmente secondario ad una	Molto raro
	eccessiva ipotensione in pazienti ad alto	World faid
	rischio (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie respiratorie,	Tosse	Comune
toraciche e mediastiniche	Dispnea	Comune
	Broncospasmo	Non comune
	Polmonite eosinofila	Molto raro
	Rinite	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune
g.c gaoti ciritoctirian	Stipsi	Comune
	Diarrea	Comune
	Disgeusia	Comune
	Dispepsia	Comune
	Nausea	Comune
	Vomito	Comune
	Secchezza della bocca	Non comune
	Pancreatite	Molto raro
Patologie epatobiliari	Epatite citolitica o colestatica (vedere	Molto raro
r atologic opatobiliari	paragrafo 4.4)	World Tard
Patologie della cute e del	Prurito	Comune
tessuto sottocutaneo	Rash	Comune
	Orticaria (vedere paragrafo 4.4)	Non comune
	Angioedema del volto, delle estremità,	Non comune
	delle labbra, delle membrane mucose,	
	della lingua, della glottide e/o della laringe	
	(vedere paragrafo 4.4)	
1X	Reazioni di fotosensibilizzazione	Non comune*
	Pemfigoide	Non comune*
	Iperidrosi	Non comune
10	Peggioramento della psoriasi	Raro
	Eritema multiforme	Molto raro
Patologie del sistema	Crampi muscolari	Comune
muscoloscheletrico e del	Artralgia	Non comune*
tessuto connettivo	Mialgia	Non comune*
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale	Non comune
	Insufficienza renale acuta	Molto raro
Patologie dell'apparato	Disfunzione erettile	Non comune
riproduttivo e della		
mammella		
Patologie sistemiche e	Astenia	Comune
condizioni relative alla sede	Dolore al petto	Non comune*
di somministrazione	Malessere	Non comune*
	Edema periferico	Non comune*
	Piressia	Non comune*
Esami diagnostici	Aumento dell'urea ematica	Non comune*
	Aumento della creatinina ematica	Non comune*
	Aumento della bilirubina ematica	Raro
	Aumento degli enzimi epatici	Raro
	Displain di poduto	Non comune*
Traumatismo,	Rischio di cadute	Non comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Rischio di cadute	Non comune

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

Studi clinici

Durante il periodo di randomizzazione dello studio EUROPA, sono stati raccolti solo gli eventi avversi gravi. Pochi pazienti hanno riportato eventi avversi gravi: 16 dei 6122 pazienti (0,3%) trattati con perindopril e 12 dei 6107 pazienti (0,2%) trattati con placebo. Nei pazienti trattati con perindopril, è stata osservata ipotensione in 6 pazienti, angioedema in 3 e arresto cardiaco improvviso in 1. Più pazienti hanno sospeso il trattamento per tosse, ipotensione o altra intolleranza con perindopril rispetto ai trattati con placebo, il 6,0% (n = 366) verso il 2,1% (n = 129) rispettivamente.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

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

In caso di sovradosaggio si consiglia il trattamento con una infusione endovenosa di sodio cloruro 9 mg/ml (0.9%). Se si manifesta ipotensione il paziente deve essere posizionato come in caso di shock. Ove disponibile, può inoltre essere preso in considerazione il trattamento con un'infusione endovenosa di angiotensina II e/o di catecolamine. Il perindopril può essere rimosso dal circolo generale con l'emodialisi. (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego, Pazienti in emodialisi.) L'impiego di un pacemaker è indicato in caso di bradicardia resistente alla terapia. Si devono controllare continuamente i segni vitali, gli elettroliti sierici e le concentrazioni della creatinina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE inibitori, perindopril.

Codice ATC: C09A A04

Meccanismo d'azione

Il perindopril è un inibitore dell'enzima di conversione (ACE) dell'angiotensina I in angiotensina II. L'enzima di conversione, o chinasi, è un'esopeptidasi che consente la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, agente vasocostrittore, e la degradazione della bradichinina, agente vasodilatatore, in un eptapeptide inattivo.

L'inibizione dell'ACE provoca una riduzione dell'angiotensina II nel plasma che conduce a un aumento di attività della renina plasmatica (per inibizione del meccanismo di feedback negativo del rilascio di renina) e una ridotta secrezione di aldosterone. Poiché l'ACE inattiva la bradichinina, l'inibizione dell'ACE determina altresì un aumento di attività del sistema callicreina-chinina a livello circolatorio e locale (e quindi anche una attivazione delle prostaglandine). È probabile che tale meccanismo contribuisca alla riduzione della pressione arteriosa da parte degli ACE inibitori e che sia parzialmente responsabile di certi effetti collaterali (es. tosse).

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

Dati degli studi clinici sul duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA Nephron-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

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

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

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

Ipertensione

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

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

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

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

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

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

Il perindopril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

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

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

Pazienti con coronaropatia stabile

Lo studio EUROPA è stato uno studio clinico multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 4 anni.

Dodicimiladuecentodiciotto pazienti (12.218) di età superiore ai 18 anni sono stati randomizzati al trattamento con perindopril 8 mg (n=6110) o placebo (n=6108).

La popolazione del test aveva segni di coronaropatia senza segni clinici di insufficienza cardiaca. Nel complesso, il 90% dei pazienti aveva subito un precedente infarto miocardico e/o precedente rivascolarizzazione coronarica. Gran parte dei pazienti ha ricevuto il farmaco oggetto di studio in aggiunta a una terapia convenzionale tra cui inibitori dell'aggregazione piastrinica, agenti ipolipemizzanti e betabloccanti.

Il principale criterio di efficacia è stato un insieme composito di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e/o arresto cardiaco con rianimazione efficace. Il trattamento con perindopril 8 mg una volta al giorno ha avuto come risultato una significativa riduzione assoluta nell'endpoint primario dell'1,9% pari a una riduzione del rischio relativo del 20% (95% CI [9.4; 28.6] – p<0,001). Nei pazienti con un'anamnesi di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione, è stata osservata, in confronto con il placebo, una riduzione assoluta del 2,2% corrispondente a una RRR del 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] – p<0,001) nell'endpoint primario.

Uso pediatrico

La sicurezza e l'efficacia di perindopril in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite.

In uno studio clinico in aperto, non comparativo in 62 bambini ipertesi di età compresa tra 2 e 15 anni, con un tasso di filtrazione glomerulare > 30 ml/min/1,73 m², i pazienti hanno ricevuto perindopril con una dose

media di 0,07 mg/kg. La dose è stata individualizzata in base al profilo e alla risposta pressoria del paziente fino a una dose massima di 0.135 mg/kg/die.

59 pazienti hanno completato il periodo di tre mesi, e 36 pazienti hanno completato il periodo di estensione dello studio, per es. sono stati seguiti per almeno 24 mesi (durata media di studio: 44 mesi).

La pressione sistolica e diastolica è rimasta stabile dall'inizio all'ultima valutazione in pazienti precedentemente trattati con altri trattamenti antipertensivi, ed è diminuita in pazienti naïve.

Più del 75% dei bambini aveva una pressione sistolica e diastolica di sotto del 95° percentile alla loro ultima valutazione.

La sicurezza era coerente con il profilo di sicurezza noto del perindopril.

5.1. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Per via orale, l'assorbimento del perindopril è rapido e il picco di concentrazione è completo entro 1 ora.

L'emivita plasmatica del perindopril è di un'ora.

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

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

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

Distribuzione

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

Eliminazione

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

Popolazioni speciali

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

La clearance di dialisi del perindoprilato è di 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 adattamento della posologia (vedere anche paragrafi 4.2 e 4.4).

5.2. Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità cronica orale (ratti e scimmie) l'organo bersaglio è il rene, con danno reversibile. Non è stata osservata mutagenicità negli studi eseguiti in vitro o in vivo

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra

Cellulosa microcristallina Lattosio monoidrato Magnesio stearato

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

2 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister alluminio/Alluminio, in confezioni da 14, 20, 28, 30, 56, 60, 90 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia, 6 - 20136 Milano

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

Perindopril EG, 8 mg Compresse, 14 Compresse in blister Al/	/AI AIC n. 039202130
Perindopril EG, 8 mg Compresse, 20 Compresse in blister Al/	/AI AIC n. 039202142
Perindopril EG, 8 mg Compresse, 28 Compresse in blister Al/	/AI AIC n. 039202155
Perindopril EG, 8 mg Compresse, 30 Compresse in blister Al/	/AI AIC n. 039202167
Perindopril EG, 8 mg Compresse, 56 Compresse in blister Al/	/AI AIC n. 039202179
Perindopril EG, 8 mg Compresse, 60 Compresse in blister Al/	/AI AIC n. 039202181

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

28 Dicembre 2009 / 28 Luglio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO