

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Perindopril Krka 2 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

*Eccipiente con effetto noto:*

Ogni compressa contiene 30,2 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Le compresse sono da bianche a quasi bianche, rotonde (diametro 7 mm), leggermente biconvesse, con i bordi smussati.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione.

#### Insufficienza cardiaca

Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.

#### Coronaropatia stabile

Riduzione del rischio di eventi cardiaci in pazienti con un'anamnesi di infarto miocardico e/o rivascularizzazione.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

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

#### Ipertensione

Perindopril Krka può essere usato in monoterapia o in associazione con altre classi di antiipertensivi (vedere sezioni 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

La dose iniziale raccomandata è di 4 mg 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) si può verificare una diminuzione eccessiva della pressione arteriosa in seguito all'assunzione della dose iniziale. In questi pazienti si raccomanda una dose iniziale di 2 mg e di iniziare il trattamento sotto controllo medico.

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

In seguito all'inizio della terapia con perindopril, si può avere ipotensione sintomatica: ciò è più probabile che si verifichi in pazienti che sono in trattamento concomitante con diuretici.

Di conseguenza si raccomanda cautela dato che questi pazienti possono presentare deplezione idrosalina.

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

Nei pazienti ipertesi in cui il diuretico non può essere sospeso, il trattamento con perindopril deve essere iniziato con una dose di 2 mg. La funzionalità renale e la potassiemia devono essere tenute sotto controllo. Il dosaggio del perindopril deve essere successivamente adattato in funzione della risposta pressoria. Se necessario, il trattamento diuretico può essere reintrodotta.

Nei pazienti anziani il trattamento deve essere iniziato alla dose di 2 mg che, se necessario, può essere progressivamente aumentata a 4 mg dopo un mese di trattamento e quindi a 8 mg in base alla funzionalità renale (vedere la tabella 1 sottostante).

#### Insufficienza cardiaca sintomatica

Si raccomanda che il trattamento con il perindopril, generalmente in associazione con un diuretico non risparmiatore di potassio e/o con digossina e/o con un beta-bloccante, sia istituito sotto stretto controllo medico alla dose iniziale raccomandata di 2 mg da assumere al mattino.

Tale dose può essere aumentata, se tollerata, fino a 4 mg in un'unica assunzione giornaliera, con incrementi posologici di 2 mg ad intervalli non inferiori a 2 settimane.

Gli aggiustamenti di dose 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 un'alterazione degli elettroliti, pazienti trattati contemporaneamente con diuretici e/o con vasodilatatori), il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica ad es. pazienti con deplezione salina con o senza iponatremia, 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 il perindopril. La pressione arteriosa, la funzione renale e le concentrazioni plasmatiche di potassio devono essere controllate attentamente sia prima che durante il trattamento con il perindopril (vedere paragrafo 4.4).

#### Coronaropatia stabile

Si deve iniziare il trattamento con perindopril ad una dose di 4 mg una volta al giorno per due settimane, poi aumentare a 8 mg una volta al giorno, in modo dipendente dalla funzionalità renale e a condizione che la dose da 4 mg sia ben tollerata.

I pazienti anziani devono assumere 2 mg una volta al giorno per una settimana, poi 4 mg al giorno la settimana successiva prima di aumentare la dose a 8 mg una volta al giorno, in base alla funzionalità renale (vedere tabella 1 "aggiustamento della posologia nella compromissione renale"). La dose deve essere aumentata solo se la dose più bassa precedentemente assunta è ben tollerata.

#### Pazienti con compromissione renale

Nei pazienti affetti da compromissione renale il dosaggio deve essere adattato in base alla clearance della creatinina come indicato nella Tabella 1 sottostante:

**Tabella 1:** aggiustamento del dosaggio nella compromissione renale

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose raccomandata
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg/die
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg/die
$15 < Cl_{CR} < 30$	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 compromissione epatica

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

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Perindopril Krka non sono state ancora studiate nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

I dati attualmente disponibili sono descritti nel paragrafo 5.1 ma non può essere fatta nessuna raccomandazione alla posologia. Pertanto non è raccomandato l'uso in bambini e adolescenti.

### Modo di somministrazione

Uso orale

Si raccomanda di assumere il perindopril una volta al giorno al mattino prima di un pasto.

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo, ad un qualunque altro ACE inibitore o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Anamnesi di angioedema correlato a precedente terapia con un altro ACE inibitore (vedere paragrafo 4.4).
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Uso concomitante di Perindopril Krka con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Perindopril Krka non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).
- Trattamenti extracorporei che portano al contatto del sangue con superfici cariche negativamente (vedere paragrafo 4.5).
- Stenosi bilaterale significativa dell'arteria renale o stenosi dell'arteria a un singolo rene (vedere paragrafo 4.4).

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

### Coronaropatia stabile

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

### Ipotensione

Gli ACE inibitori possono provocare una caduta della pressione arteriosa. Raramente è stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata, e ciò è più probabile che si manifesti in pazienti ipovolemici, ad es. in seguito a un trattamento diuretico, a una dieta povera di sale, a dialisi, a diarrea o vomito, o in soggetti affetti da grave ipertensione renino-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). È stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia sintomatica, associata o meno a insufficienza renale. Ciò è più probabile che avvenga in pazienti affetti da un'insufficienza cardiaca più grave, come reso evidente dalla somministrazione di dosi elevate di diuretici dell'ansa, dall'iponatriemia o dalla compromissione della funzionalità renale. L'inizio del trattamento e gli adattamenti posologici devono essere accuratamente controllati nei pazienti ad elevato rischio di ipotensione sintomatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Analoghe considerazioni valgono 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.

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

volemia.

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

#### Dupliche 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 dupliche 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 dupliche 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.

#### Stenosi delle valvole aortica e mitrale/cardiomiopatia ipertrofica

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

#### Insufficienza renale

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

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

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

#### Pazienti in emodialisi

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

#### Trapianto di rene

Non c'è esperienza sulla somministrazione del perindopril in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene.

### Ipersensibilità/angioedema

Sono stati raramente riscontrati angioedema del volto, delle estremità, delle labbra, delle mucose, della lingua, della glottide e/o della laringe in pazienti trattati con ACE inibitori, incluso il perindopril (vedere paragrafo 4.8). Ciò può verificarsi in qualunque momento durante la terapia. In questi casi il perindopril deve essere immediatamente sospeso e il paziente tenuto sotto osservazione fino a completa risoluzione dei sintomi. Nel caso di edema limitato al volto e alle labbra, l'evoluzione è stata generalmente regressiva in assenza di trattamento, sebbene gli antistaminici siano stati utili nell'alleviare i sintomi.

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

I pazienti con storia di angioedema non correlato al trattamento con ACE inibitori possono presentare un rischio maggiore di sviluppare angioedema quando trattati con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.3). Raramente è stato segnalato angioedema intestinale in pazienti trattati con ACE inibitori. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non c'era un precedente edema facciale e i livelli di esterasi C1 erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato tramite delle procedure che includevano TAC addominale, o ultrasuoni o chirurgia e i sintomi si risolvevano dopo l'interruzione dell'ACE inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale di pazienti in trattamento con ACE inibitore che si presentano con dolore addominale.

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

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

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

Raramente in pazienti in trattamento con ACE inibitori sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato sono stati riportati casi di reazioni anafilattoidi potenzialmente rischiose per la vita. Queste reazioni possono essere prevenute sospendendo temporaneamente il trattamento con l'ACE inibitore prima di ogni aferesi.

### Reazioni anafilattoidi durante trattamento di desensibilizzazione

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

### Insufficienza epatica

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

### Neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia/anemia

In pazienti trattati con ACE inibitori sono stati riscontrati casi di neutropenia/agranulocitosi/ trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con funzione renale normale e in assenza di altri fattori di complicazione, raramente compare neutropenia. Il perindopril deve essere somministrato con estrema cautela a pazienti con collagenopatie, trattati con agenti immunosoppressori, con allopurinolo o procainamide, o che presentano una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di precedente compromissione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto a una terapia antibiotica intensiva. Se questi pazienti vengono trattati con il perindopril, si raccomanda di eseguire un controllo periodico della conta dei globuli bianchi e di invitarli a segnalare qualunque episodio di infezione (es. mal di gola, febbre).

#### Etnia

Gli ACE inibitori possono provocare la comparsa di angioedema con maggiore frequenza nei pazienti neri rispetto ai pazienti non neri.

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

#### Tosse

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

#### Chirurgia/anestesia

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

#### Potassio sierico

Gli ACE-inibitori possono provocare iperpotassiemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone.

Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. I pazienti a più alto rischio di sviluppare iperpotassiemia sono quelli affetti da insufficienza renale, con peggioramento della funzione renale, età (>70 anni), diabete mellito non controllato, eventi concorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto e acidosi metabolica; o quelli trattati contemporaneamente con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; o pazienti in trattamento con altri farmaci che provocano un aumento del potassio plasmatico (per es. eparina, trimetoprim o co-trimossazolo anche noto come trimetoprim/sulfametossazolo e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina). L'iperpotassiemia può causare aritmie gravi, talvolta fatali. I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina e gli agenti sopramenzionati devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5).

#### Pazienti diabetici

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

#### Litio

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

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

L'associazione di perindopril con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio è generalmente non raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Aldosteronismo primario: I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono ai farmaci

anti-ipertensivi che agiscono tramite inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto l'uso di questo prodotto non è raccomandato.

#### Lattosio

Perindopril Krka compresse contiene lattosio (come lattosio monoidrato). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale della lattasi o da malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### Gravidanza

La terapia con ACE-inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. A meno che la prosecuzione della terapia con un ACE-inibitore venga considerata essenziale, per le pazienti che pianificano una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Se viene accertata la gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere sospeso immediatamente e, se necessario, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Dati degli studi clinici hanno dimostrato che l'azione bloccante doppia del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, bloccanti del recettore angiotensina II o aliskiren è associata ad una maggiore frequenza di reazioni avverse quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

#### ***Farmaci che inducono iperpotassiemia***

Alcuni farmaci o classi terapeutiche possono aumentare i fenomeni di iperpotassiemia: aliskiren, sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, recettori antagonisti dell'angiotensina tipo II, FANS, eparine, agenti immunosoppressivi come ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim, co-trimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo). La combinazione 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 morbilità cardiovascolare e aumento della mortalità.

##### Trattamenti extracorporei:

I trattamenti extracorporei che portano al contatto del sangue con superfici cariche negativamente come dialisi o emofiltrazione con alcune membrane ad alto flusso (ad es. membrane in poliacrilonitrile) e aferesi delle lipoproteine a bassa densità con destrano solfato per via del rischio di gravi reazioni anafilattoidi (vedere paragrafo 4.3). Se il trattamento è necessario, si deve considerare l'utilizzo di un diverso tipo di membrana per dialisi o di una diversa classe di agenti anti-ipertensivi.

##### Sacubitril/valsartan:

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

#### ***Uso concomitante non raccomandato (vedere paragrafo 4.4)***

##### Aliskiren

Nei pazienti non diabetici o con compromissione renale, aumenta il rischio di iperpotassiemia, peggioramento della funzione renale, morbilità e mortalità cardiovascolare.

#### Terapia concomitante con ACE-inibitori e bloccanti del recettore dell'angiotensina

E' stato riportato in letteratura che in pazienti con malattia aterosclerotica, insufficienza cardiaca, o con diabete con danno di fine organo, la terapia concomitante con ACE-inibitori e bloccanti del recettore dell'angiotensina è associata ad una maggiore frequenza di ipotensione, sincope, iperpotassiemia e peggioramento della funzione renale (inclusa insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente sistema renina-angiotensina-aldosterone. Il doppio blocco (per es. mediante la combinazione di un ACE inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II) dovrebbe essere limitata a casi individualmente definiti con uno stretto monitoraggio della funzione renale, dei livelli di potassio e della pressione sanguigna.

### Estramustina

Rischio di aumento delle reazioni avverse come edema angioneurotico (angioedema).

Co-trimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo) I pazienti che assumono in contemporanea co-trimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo) possono avere un aumentato rischio di iperpotassiemia (vedere paragrafo 4.4).

### Diuretici risparmiatori di potassio, sali di potassio o sostituti del sale contenenti potassio

Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con perindopril si può sviluppare iperpotassiemia (potenzialmente letale), specialmente in associazione con compromissione renale (effetti iperpotassici additivi). I diuretici risparmiatori del potassio (come spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono determinare aumenti significativi del potassio sierico. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare perindopril in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore del potassio come l'amiloride. L'associazione di cilazapril con i farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico. Per l'utilizzo di spironolattone nell'insufficienza cardiaca, vedere di seguito..

### Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con ACE-inibitori. L'utilizzo di perindopril con il litio non è raccomandato, ma se la terapia di combinazione risulta necessaria, deve essere eseguito un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

### ***Uso concomitante che richiede speciale attenzione***

#### Agenti antidiabetici (insulina, agenti ipoglicemizzanti orali)

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e farmaci antidiabetici (insulina, agenti ipoglicemizzanti orali) può causare un aumento dell'effetto riducente del glucosio nel sangue con il rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno sembra che si verifichi con più probabilità durante le prime settimane di trattamento combinato ed in pazienti con insufficienza renale.

### Baclofen

Maggiore effetto anti-ipertensivo. Se necessario monitorare la pressione sanguigna ed adattare il dosaggio anti-ipertensivo.

### Risparmiatori di potassio non diuretici

I pazienti in trattamento con diuretici e specialmente quelli con deplezione idrosalina, possono manifestare una riduzione eccessiva della pressione arteriosa dopo l'inizio di una terapia con ACE inibitori. La comparsa di effetti ipotensivi può essere diminuita sospendendo il diuretico, espandendo la volemia o aumentando l'assunzione di sale prima di iniziare il trattamento con il perindopril, a dosi basse e gradualmente crescenti.

*Nei casi di ipertensione arteriosa*, quando la precedente terapia diuretica può aver causato diminuzione di sale/volume, o il diuretico deve essere interrotto prima di assumere l'ACE-inibitore, in questo caso un risparmiatore di potassio non diuretico può essere reintrodotta successivamente o l'ACE-inibitore deve essere assunto con un dosaggio basso e progressivamente aumentato.

*Nei casi di insufficienza cardiaca*, l'ACE-inibitore può essere assunto ad un dosaggio molto basso, possibilmente dopo aver ridotto il dosaggio del risparmiatore di potassio non diuretico associato.

In tutti i casi, deve essere monitorata la funzionalità renale (livelli di creatinina) nelle prime settimane di trattamento con ACE-inibitore.

### Diuretici risparmiatori di potassio (eplerenone, spironolattone)

Con eplerenone e spironolattone a dosaggi compresi tra 12,5 mg o 50 mg al giorno e con bassi dosaggi di



ACE-inibitori:

nel trattamento di insufficienza cardiaca di classe II-IV (NYHA), con una frazione di iniezione < 40%, e trattamento precedente con ACE-inibitori e diuretici, il rischio di iperpotassiemia, potenzialmente letale, soprattutto in caso di non osservanza delle raccomandazioni di prescrizione di questa combinazione.

Prima di iniziare il trattamento in combinazione, verificare l'assenza di iperpotassiemia ed insufficienza renale.

È raccomandato un attento monitoraggio del potassio e della creatinina nel primo mese di trattamento, inizialmente una volta a settimana e di seguito una volta al mese.

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

La somministrazione contemporanea di farmaci antiinfiammatori non steroidei (es. acido acetilsalicilico a regime di dosaggio antiinfiammatorio, inibitori della COX-2 e FANS non selettivi) può ridurre l'efficacia antiipertensiva degli ACE inibitori. Inoltre, l'uso concomitante di FANS e ACE inibitori possono portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta e un aumento del potassio sierico, specialmente nei pazienti con funzionalità renale compromessa pregressa. L'associazione deve essere somministrata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere idratati adeguatamente e deve essere preso in considerazione il controllo della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante, e dopo ad intervalli regolari.

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema

L'uso concomitante di ACE inibitori con racecadotril, inibitori mTOR e vildagliptin può portare ad un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

***Uso concomitante che richiede attenzione***

Agenti antiipertensivi 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 ridurre ulteriormente la pressione arteriosa.

Gliptine (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin):

Aumento del rischio di angioedema, a causa della dipeptidil peptidasi IV (DPP-IV) ha ridotto l'attività di gliptine, in pazienti co-trattati con un ACE-inibitore.

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici:

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

Simpaticomimetici

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

Oro

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

Ciclosporina

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina si può manifestare iperpotassiemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Eparina

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina si può manifestare iperpotassiemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

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

L'evidenza epidemiologica relativa al rischio di teratogenesi a seguito di esposizione agli ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non è conclusiva; tuttavia un piccolo aumento del rischio non può essere escluso. A meno che la prosecuzione della terapia con un ACE-inibitore non sia considerata essenziale, le pazienti che pianificano una gravidanza devono essere trasferite a trattamenti antiipertensivi alternativi che abbiano un comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Se viene accertata la gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere sospeso immediatamente e, se necessario, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione alla terapia con ACE inibitori durante il secondo e terzo trimestre può indurre tossicità fetale (diminuzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo dell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3). Se l'esposizione all'ACE inibitore è avvenuta a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un'ecografia della funzione renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno preso ACE inibitori devono essere attentamente monitorati per la possibilità di ipotensione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

### Allattamento

Poiché non sono disponibili informazioni riguardo l'uso di perindopril durante l'allattamento, l'uso del perindopril non è raccomandato ed è preferibile ricorrere a trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, soprattutto quando si allatta un neonato o un prematuro.

### Fertilità

Non si sono verificati effetti sulla performance riproduttiva o sulla fertilità.

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

Perindopril Krka ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari ma si possono verificare in alcuni pazienti reazioni individuali correlate alla pressione sanguigna bassa, soprattutto all'inizio del trattamento o in associazione con altri medicinali antiipertensivi.

Come risultato la capacità di guidare o utilizzare macchinari può essere compromessa.

## 4.8 Effetti indesiderati

### a Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di perindopril è coerente con il profilo di sicurezza degli ACE inibitori:

Gli eventi avversi più frequenti segnalati negli studi clinici e osservati con perindopril sono: capogiro, cefalea, parestesia, vertigini, disturbi visivi, tinnito, ipotensione, tosse, dispnea, dolore addominale, stipsi, diarrea, disgeusia, dispepsia, nausea, vomito, prurito, eruzione cutanea, crampi muscolari ed astenia.

### b Elenco delle reazioni avverse

Nel sistema di classificazione sistemica organica, gli effetti indesiderati sono riportati in base alla frequenza (numero di pazienti rispetto all'esperienza della reazione), usando le seguenti categorie: Molto comune ( $\geq 1/10$ );

- Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );
- Non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ );
- Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ );
- Molto raro ( $< 1/10.000$ );

- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

#### *Patologie del sistema emolinfopoietico*

Non comune: eosinofilia

Molto raro: diminuzione dell'emoglobina e dell'ematocrito, trombocitopenia, leucopenia/neutropenia, agranulocitosi o pancitopenia, anemia emolitica in pazienti con un deficit congenito di G-6PDH (vedere paragrafo 4.4).

#### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Non comune\*: ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5), iperpotassiemia, reversibile mediante interruzione (vedere paragrafo 4.4), iponatriemia.

#### *Disturbi psichiatrici*

Non comune: disturbi dell'umore, disturbi del sonno

#### *Patologie del sistema nervoso*

Comune: cefalea, capogiri, vertigini, e parestesia

Molto raro: confusione

Non comune\*: sonnolenza, sincope

#### *Patologie dell'occhio*

Comune: disturbi della vista

#### *Patologie dell'orecchio e del labirinto*

Comune: tinnito

#### *Patologie cardiache*

Non comune\*: palpitazione, tachicardia

Molto raro: aritmia, angina pectoris (vedere paragrafo 4.4), e infarto del miocardio, probabilmente secondario ad un'eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)

#### *Patologie vascolari*

Comune: ipotensione (e effetti correlati all'ipotensione)

Non comune\*: vasculite

Molto raro: ictus probabilmente secondario ad eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)

Non nota: fenomeno di Raynaud.

#### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Comune: Tosse, dispnea

Non comune: broncospasmo

Molto raro: polmonite eosinofila, rinite

#### *Patologie gastrointestinali*

Comune: Nausea, vomito, dolore addominale, disgeusia, dispepsia, diarrea, e stipsi

Non comune: secchezza della fauci

Molto raro: pancreatite

#### *Patologie epatobiliari*

Molto raro: epatite citolitica o colestatica (vedere paragrafo 4.4)

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comune: eruzione cutanea, prurito

Non comune: angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, delle membrane mucose, della lingua, della glottide e/o della laringe, orticaria (vedere paragrafo 4.4)

Non comune\*: reazioni di fotosensibilità, pemfigoide

Raro: peggioramento della psoriasi

Molto raro: eritema multiforme

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Comune: crampi muscolari

Non comune\*: artralgia, mialgia

*Patologie renali e urinarie*

Non comune: insufficienza renale

Molto raro: insufficienza renale acuta

*Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

Non comune: disfunzione erettile

*Patologie sistemiche e condizioni nel sito di somministrazione*

Comune: astenia

Non comune\*: dolore al petto, malessere, edema periferico, ipertensione.

*Esami diagnostici*

Non comuni\*: aumento dell'urea nel sangue, aumento della creatinina nel sangue

Rari: aumento della bilirubina nel sangue, aumento degli enzimi epatici.

*Lesioni, avvelenamento e complicazioni da procedura*

Non comune\*: caduta.

*\* Frequenza calcolata dagli studi clinici per eventi avversi rilevati da report spontanei.*

Con altri ACE inibitori sono stati segnalati casi di Sindrome da Inappropriata Secrezione di Ormone Antidiuretico (SIADH). La SIADH può essere considerata come una complicanza rara ma possibile associata alla terapia con ACE inibitori incluso perindopril.

*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 (0,3%) dei 6122 pazienti trattati con il perindopril e 12 (0,2%) dei 6107 pazienti trattati con placebo. Nei pazienti trattati con il perindopril, è stata osservata ipotensione in 6 pazienti, angioedema in 3 e arresto cardiaco improvviso in 1 paziente. Un numero maggiore di pazienti ha sospeso il trattamento per tosse, ipotensione o altra intolleranza al perindopril, rispetto al placebo, rispettivamente 6,0% (n=366) verso 2,1% (n=129).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## 4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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, capogiri, ansia e tosse.

## Trattamento

In caso di sovradosaggio, si raccomanda il trattamento con un'infusione endovenosa di soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). Se si manifesta ipotensione, il paziente deve essere posizionato come in caso di shock. Ove disponibile, può inoltre essere preso in considerazione il trattamento con un'infusione endovenosa di angiotensina II e/o di catecolamine. Il perindopril può essere rimosso dalla circolazione sistemica mediante emodialisi (vedere paragrafo 4.4). L'impiego di un pacemaker è indicato in caso di bradicardia resistente alla terapia. I segni vitali, gli elettroliti del siero e le concentrazioni della creatinina devono essere controllate continuamente.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina non associati.  
Codice ATC: C09AA04

#### Meccanismo di azione

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

L'inibizione dell'ACE provoca una riduzione dell'angiotensina II nel plasma che conduce ad un aumento di attività della renina plasmatica (per inibizione del meccanismo di feedback negativo del rilascio di renina) e ad una ridotta secrezione di aldosterone. Poiché l'ACE inattiva la bradichinina l'inibizione dell'ACE determina altresì un aumento di attività del sistema calciceina-chinina a livello circolatorio e locale (e quindi anche una attivazione delle prostaglandine).

È possibile che tale meccanismo contribuisca alla riduzione della pressione arteriosa da parte degli ACE inibitori e che sia parzialmente responsabile di alcuni effetti indesiderati (es. tosse).

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

#### Effetti farmacodinamici

##### Iperensione

Il perindopril è attivo a tutti gli stadi dell'ipertensione: lieve, 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 (GFR) rimane generalmente immodificato.

L'attività antiipertensiva è massima 4-6 ore dopo somministrazione singola e l'efficacia antiipertensiva si mantiene per almeno 24 ore. Gli effetti alle concentrazioni di valle sono compresi tra l'87 e il 100% degli effetti di picco.

La riduzione della pressione arteriosa avviene rapidamente. Nei pazienti che rispondono, la normalizzazione pressoria viene 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.

È stato dimostrato nell'uomo che il perindopril possiede proprietà vasodilatatrici migliorando l'elasticità delle grosse arterie e riducendo 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.

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 gittata cardiaca e un miglioramento dell'indice cardiaco.

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

### *Efficacia e sicurezza clinica*

#### *Pazienti con coronaropatia stabile*

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

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

La popolazione analizzata nello studio presentava un'evidenza di coronaropatia senza evidenza di segni clinici di insufficienza cardiaca. Complessivamente, il 90% dei pazienti aveva avuto un precedente infarto miocardico e/o una precedente rivascolarizzazione coronarica.

La maggior parte dei pazienti assumeva il farmaco in studio in aggiunta alla terapia convenzionale, che comprendeva farmaci antiaggreganti piastrinici, ipolipemizzanti e beta-bloccanti. Il principale criterio di efficacia è stato un criterio composito di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e/o arresto cardiaco con rianimazione riuscita.

Il trattamento con perindopril 8 mg, una volta al giorno, ha dimostrato una riduzione assoluta significativa dell'end-point primario, pari all'1,9% (riduzione del 20% del rischio relativo, IC 95% [9,4; 28,6] – p<0,001).

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

#### Uso pediatrico

La sicurezza e l'efficacia del perindopril nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non è stata stabilita.

In uno studio clinico aperto, non comparativo su 62 bambini ipertesi di età compresa tra 2 e 15 anni con una velocità di filtrazione glomerulare > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, i pazienti hanno ricevuto perindopril con una dose media di 0,07 mg/kg. La dose è stata individualizzata in accordo al profilo del paziente e alla risposta della pressione sanguigna fino ad una dose massima di 0,135 mg/kg al giorno.

59 pazienti hanno completato il periodo di 3 mesi, e 36 pazienti hanno completato l'estensione del periodo dello studio, cioè sono stati seguiti per altri 24 mesi (durata minima dello studio: 44 mesi).

La pressione sanguigna sistolica e diastolica è rimasta stabile dall'inizio fino all'ultima valutazione nei pazienti precedentemente trattati con altri anti-ipertensivi, ed è diminuita nei pazienti naïve.

Più del 75% dei bambini avevano la pressione sanguigna sistolica e diastolica sotto il 95% rispetto all'ultima valutazione.

La sicurezza è risultata consistente con il profilo di sicurezza noto del perindopril.

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento e biotrasformazione

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento del perindopril è rapido e il picco di concentrazione è completo entro 1 ora. L'emivita plasmatica del perindopril è di 1 ora.

Il perindopril è un profarmaco. Il 27% della dose somministrata di perindopril raggiunge il sangue come metabolita attivo perindoprilato. Oltre 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 di perindopril a perindoprilato e dunque la biodisponibilità, perindopril deve essere somministrato per via orale in un'unica dose giornaliera al mattino prima di colazione.

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

### Distribuzione

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

### Eliminazione

Il perindoprilato viene eliminato con le urine e l'emivita della frazione libera è di circa 17 ore, che porta allo stato stazionario entro 4 giorni.

### Anziani

L'eliminazione del perindoprilato diminuisce negli anziani, e nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale.

### Insufficienza renale

Nell'insufficienza renale si consiglia un aggiustamento della dose, in base al grado di compromissione (clearance della creatinina). La clearance di dialisi del perindoprilato è di 70 ml/min.

### Insufficienza epatica

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

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Studi di tossicità sulla riproduzione (su ratti, topi, conigli e scimmie) non hanno evidenziato segni di embriotossicità o teratogenicità. Tuttavia la classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina ha mostrato di provocare effetti indesiderati sullo stadio terminale dello sviluppo 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**

Calcio cloruro esaidrato  
Lattosio monoidrato  
Crosprovidone tipo A  
Cellulosa microcristallina  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.  
Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

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

Blister (film OPA/Al/PVC, foglio di alluminio): 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90 e 100 compresse in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

AIC n. 039788017 – 2 mg compresse 10 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al  
AIC n. 039788029 – 2 mg compresse 14 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al  
AIC n. 039788031 – 2 mg compresse 28 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al  
AIC n. 039788043 – 2 mg compresse 30 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al  
AIC n. 039788056 – 2 mg compresse 50 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al



AIC n. 039788068 – 2 mg compresse 56 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al  
AIC n. 039788070 – 2 mg compresse 60 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al  
AIC n. 039788082 – 2 mg compresse 90 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al  
AIC n. 039788094 – 2 mg compresse 100 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 05/08/2010  
Data del rinnovo più recente: 10/06/2017

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Perindopril Krka 4 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

*Eccipiente con effetto noto:*

Ogni compressa contiene 60,4 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Le compresse sono da bianche a quasi bianche, ovali (8,5 millimetri di lunghezza, spessore 2,8-3,9 mm), leggermente biconvesse, incise da un lato, con i bordi smussati. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione.

#### Insufficienza cardiaca

Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.

#### Coronaropatia stabile

Riduzione del rischio di eventi cardiaci in pazienti con un'anamnesi di infarto miocardico e/o rivascularizzazione.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

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

#### Ipertensione

Perindopril Krka può essere usato in monoterapia o in associazione con altre classi di antipertensivi (vedere sezioni 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

La dose iniziale raccomandata è di 4 mg 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) si può verificare una diminuzione eccessiva della pressione arteriosa in seguito all'assunzione della dose iniziale. In questi pazienti si raccomanda una dose iniziale di 2 mg e di iniziare il trattamento sotto controllo medico.

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

In seguito all'inizio della terapia con perindopril, si può avere ipotensione sintomatica: ciò è più probabile che si verifichi in pazienti che sono in trattamento concomitante con diuretici.

Di conseguenza si raccomanda cautela dato che questi pazienti possono presentare deplezione idrosalina. Se possibile, il diuretico deve essere interrotto 2 o 3 giorni prima di iniziare il trattamento con il perindopril (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti ipertesi in cui il diuretico non può essere sospeso, il trattamento con perindopril deve essere iniziato con una dose di 2 mg. La funzionalità renale e la potassiemia devono essere tenute sotto controllo. Il dosaggio del perindopril deve essere successivamente adattato in funzione della risposta pressoria. Se necessario, il trattamento diuretico può essere reintrodotta.

Nei pazienti anziani il trattamento deve essere iniziato alla dose di 2 mg che, se necessario, può essere progressivamente aumentata a 4 mg dopo un mese di trattamento e quindi a 8 mg in base alla funzionalità renale (vedere la tabella 1 sottostante).

#### Insufficienza cardiaca sintomatica

Si raccomanda che il trattamento con il perindopril, generalmente in associazione con un diuretico non risparmiatore di potassio e/o con digossina e/o con un beta-bloccante, sia istituito sotto stretto controllo medico alla dose iniziale raccomandata di 2 mg da assumere al mattino.

Tale dose può essere aumentata, se tollerata, fino a 4 mg in un'unica assunzione giornaliera, con incrementi posologici di 2 mg ad intervalli non inferiori a 2 settimane.

Gli aggiustamenti di dose 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 un'alterazione degli elettroliti, pazienti trattati contemporaneamente con diuretici e/o con vasodilatatori), il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica ad es. pazienti con deplezione salina con o senza iponatremia, 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 il perindopril. La pressione arteriosa, la funzione renale e le concentrazioni plasmatiche di potassio devono essere controllate attentamente sia prima che durante il trattamento con il perindopril (vedere paragrafo 4.4).

#### Coronaropatia stabile

Si deve iniziare il trattamento con perindopril ad una dose di 4 mg una volta al giorno per due settimane, poi aumentare a 8 mg una volta al giorno, in modo dipendente dalla funzionalità renale e a condizione che la dose da 4 mg sia ben tollerata.

I pazienti anziani devono assumere 2 mg una volta al giorno per una settimana, poi 4 mg al giorno la settimana successiva prima di aumentare la dose a 8 mg una volta al giorno, in base alla funzionalità renale (vedere tabella 1 "aggiustamento della posologia nella compromissione renale"). La dose deve essere aumentata solo se la dose più bassa precedentemente assunta è ben tollerata.

#### Pazienti con compromissione renale

Nei pazienti affetti da compromissione renale il dosaggio deve essere adattato in base alla clearance della creatinina come indicato nella Tabella 1 sottostante:

**Tabella 1:** aggiustamento del dosaggio nella compromissione renale

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose raccomandata
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg/die
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg/die
$15 < Cl_{CR} < 30$	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 compromissione epatica

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

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Perindopril Krka non sono state ancora studiate nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

I dati attualmente disponibili sono descritti nel paragrafo 5.1 ma non può essere fatta nessuna raccomandazione alla posologia. Pertanto non è raccomandato l'uso in bambini e adolescenti.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

Si raccomanda di assumere il perindopril una volta al giorno al mattino prima di un pasto.

La dose deve essere individuata in base al profilo del paziente (vedere paragrafo 4.4) ed alla risposta pressoria.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo, ad un qualunque altro ACE inibitore o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- anamnesi di angioedema correlato a precedente terapia con un altro ACE inibitore (vedere paragrafo 4.4);
- angioedema ereditario o idiopatico;
- secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Uso concomitante di Perindopril Krka con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Perindopril Krka non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).
- Trattamenti extracorporei che portano al contatto del sangue con superfici cariche negativamente (vedere paragrafo 4.5).
- Stenosi bilaterale significativa dell'arteria renale o stenosi dell'arteria a un singolo rene (vedere paragrafo 4.4).

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

#### Coronaropatia stabile

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

#### Ipotensione

Gli ACE inibitori possono provocare una caduta della pressione arteriosa. Raramente è stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata, e ciò è più probabile che si manifesti in pazienti ipovolemici, ad es. in seguito a un trattamento diuretico, a una dieta povera di sale, a dialisi, a diarrea o vomito, o in soggetti affetti da grave ipertensione renino-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). È stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia sintomatica, associata o meno a insufficienza renale. Ciò è più probabile che avvenga in pazienti affetti da un'insufficienza cardiaca più grave, come reso evidente dalla somministrazione di dosi elevate di diuretici dell'ansa, dall'iponatriemia o dalla compromissione della funzionalità renale. L'inizio del trattamento e gli adattamenti posologici devono essere accuratamente controllati nei pazienti ad elevato rischio di ipotensione sintomatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Analoghe considerazioni valgono 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.

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

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

#### Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

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

#### Stenosi delle valvole aortica e mitrale/cardiomiopatia ipertrofica

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

#### Insufficienza renale

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

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

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

#### Pazienti in emodialisi

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

#### Trapianto di rene

Non c'è esperienza sulla somministrazione del perindopril in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene.

#### Ipersensibilità/angioedema

Sono stati raramente riscontrati angioedema del volto, delle estremità, delle labbra, delle mucose, della lingua, della glottide e/o della laringe in pazienti trattati con ACE inibitori, incluso il perindopril (vedere paragrafo 4.8). Ciò può verificarsi in qualunque momento durante la terapia. In questi casi il perindopril deve essere immediatamente sospeso e il paziente tenuto sotto osservazione fino a completa risoluzione dei sintomi. Nel caso di edema limitato al volto e alle labbra, l'evoluzione è stata generalmente regressiva in assenza di trattamento, sebbene gli antistaminici siano stati utili nell'alleviare i sintomi.

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

I pazienti con storia di angioedema non correlato al trattamento con ACE inibitori possono presentare un rischio maggiore di sviluppare angioedema quando trattati con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.3). Raramente è stato segnalato angioedema intestinale in pazienti trattati con ACE inibitori. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non c'era un precedente edema facciale e i livelli di esterasi C1 erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato tramite delle procedure che includevano TAC addominale, o ultrasuoni o chirurgia e i sintomi si risolvevano dopo l'interruzione dell'ACE inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale di pazienti in trattamento con ACE inibitore che si presentano con dolore addominale.

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

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

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

Raramente in pazienti in trattamento con ACE inibitori sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato sono stati riportati casi di reazioni anafilattoidi potenzialmente rischiose per la vita. Queste reazioni possono essere prevenute sospendendo temporaneamente il trattamento con l'ACE inibitore prima di ogni aferesi.

#### Reazioni anafilattoidi durante trattamento di desensibilizzazione

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

#### Insufficienza epatica

Raramente, il trattamento con ACE inibitori è stato associato ad una sindrome che ha inizio con ittero

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

#### Neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia/anemia

In pazienti trattati con ACE inibitori sono stati riscontrati casi di neutropenia/agranulocitosi/ trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con funzione renale normale e in assenza di altri fattori di complicazione, raramente compare neutropenia. Il perindopril deve essere somministrato con estrema cautela a pazienti con collagenopatie, trattati con agenti immunosoppressori, con allopurinolo o procainamide, o che presentano una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di precedente compromissione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto a una terapia antibiotica intensiva. Se questi pazienti vengono trattati con il perindopril, si raccomanda di eseguire un controllo periodico della conta dei globuli bianchi e di invitarli a segnalare qualunque episodio di infezione (es. mal di gola, febbre).

#### Etnia

Gli ACE inibitori possono provocare la comparsa di angioedema con maggiore frequenza nei pazienti neri rispetto ai pazienti non neri.

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

#### Tosse

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

#### Chirurgia/anestesia

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

#### Potassio sierico

Gli ACE-inibitori possono provocare iperpotassiemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. I pazienti a più alto rischio di sviluppare iperpotassiemia sono quelli affetti da insufficienza renale, con peggioramento della funzione renale, età (>70 anni), diabete mellito non controllato, eventi concorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto e acidosi metabolica; o quelli trattati contemporaneamente con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; o pazienti in trattamento con altri farmaci che provocano un aumento del potassio plasmatico (per es. eparina, trimetoprim o co-trimossazolo anche noto come trimetoprim/sulfametossazolo e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina.).

L'iperpotassiemia può causare aritmie gravi, talvolta fatali.

I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina e gli agenti sopramenzionati devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5).

#### Pazienti diabetici

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

### Litio

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

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

L'associazione di perindopril con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio è generalmente non raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

### Aldosteronismo primario:

I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono ai farmaci anti-ipertensivi che agiscono tramite inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto l'uso di questo prodotto non è raccomandato.

### Lattosio

Perindopril Krka compresse contiene lattosio (come lattosio monoidrato). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit della lattasi totale o da malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

### Gravidanza

La terapia con ACE-inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. A meno che la prosecuzione della terapia con un ACE-inibitore venga considerata essenziale, per le pazienti che pianificano una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Se viene accertata la gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere sospeso immediatamente e, se necessario, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Dati degli studi clinici hanno dimostrato che l'azione bloccante doppia del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, bloccanti del recettore angiotensina II o aliskiren è associata ad una maggiore frequenza di reazioni avverse quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

### ***Farmaci che inducono iperpotassiemia***

Alcuni farmaci o classi terapeutiche possono aumentare i fenomeni di iperpotassiemia: aliskiren, sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, recettori antagonisti dell'angiotensina tipo II, FANS, eparine, agenti immunosoppressivi come ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim, co-trimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo). La combinazione 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 morbilità cardiovascolare e aumento della mortalità.

### Trattamenti extracorporei:

I trattamenti extracorporei che portano al contatto del sangue con superfici cariche negativamente come dialisi o emofiltrazione con alcune membrane ad alto flusso (ad es. membrane in poliacrilonitrile) e aferesi delle lipoproteine a bassa densità con destrano solfato per via del rischio di gravi reazioni anafilattoidi (vedere paragrafo 4.3). Se il trattamento è necessario, si deve considerare l'utilizzo di un diverso tipo di membrana per dialisi o di una diversa classe di agenti anti-ipertensivi.

### Sacubitril/valsartan:

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

***Uso concomitante non raccomandato (vedere paragrafo 4.4)***



### Aliskiren

Nei pazienti non diabetici o con compromissione renale, aumenta il rischio di iperpotassiemia, peggioramento della funzione renale, morbilità e mortalità cardiovascolare.

### Terapia concomitante con ACE-inibitori e bloccanti del recettore dell'angiotensina

È stato riportato in letteratura che in pazienti con malattia aterosclerotica, insufficienza cardiaca, o con diabete con danno di fine organo, la terapia concomitante con ACE-inibitori e bloccanti del recettore dell'angiotensina è associata ad una maggiore frequenza di ipotensione, sincope, iperpotassiemia e peggioramento della funzione renale (inclusa insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente sistema renina-angiotensina-aldosterone. Il doppio blocco (per es. mediante la combinazione di un ACE inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II) dovrebbe essere limitata a casi individualmente definiti con uno stretto monitoraggio della funzione renale, dei livelli di potassio e della pressione sanguigna.

### Estramustina

Rischio di aumento delle reazioni avverse come edema angioneurotico (angioedema).

### Co-trimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)

I pazienti che assumono in contemporanea co-trimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo) possono avere un aumentato rischio di iperpotassiemia (vedere paragrafo 4.4).

### Diuretici risparmiatori di potassio, sali di potassio o sostituti del sale contenenti potassio

Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con perindopril si può sviluppare iperpotassiemia (potenzialmente letale), specialmente in associazione con compromissione renale (effetti additivi iperpotassici). I diuretici risparmiatori del potassio (come spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono determinare aumenti significativi del potassio sierico. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare perindopril in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore del potassio come l'amiloride. L'associazione di perindopril con i farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico. Per l'utilizzo di spironolattone nell'insufficienza cardiaca, vedere di seguito.

### Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con ACE-inibitori. L'utilizzo di perindopril con il litio non è raccomandato, ma se la terapia di combinazione risulta necessaria, deve essere eseguito un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

### ***Uso concomitante che richiede speciale attenzione***

#### Agenti antidiabetici (insulina, agenti ipoglicemizzanti orali)

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e farmaci anti-diabetici (insulina, agenti ipoglicemizzanti orali) può causare un aumento dell'effetto riducente del glucosio nel sangue con il rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno sembra che si verifichi con più probabilità durante le prime settimane di trattamento combinato ed in pazienti con insufficienza renale.

### Baclofen

Maggiore effetto anti-ipertensivo. Se necessario monitorare la pressione sanguigna ed adattare il dosaggio anti-ipertensivo.

### Diuretici non risparmiatori di potassio

I pazienti in trattamento con diuretici e specialmente quelli con deplezione idrosalina, possono manifestare una riduzione eccessiva della pressione arteriosa dopo l'inizio di una terapia con ACE inibitori. La comparsa di effetti ipotensivi può essere diminuita sospendendo il diuretico, espandendo la volemia o aumentando

l'assunzione di sale prima di iniziare il trattamento con il perindopril, a dosi basse e gradualmente crescenti.

*Nei casi di ipertensione arteriosa*, quando la precedente terapia diuretica può aver causato diminuzione di sale/volume, o il diuretico deve essere interrotto prima di assumere l'ACE-inibitore, in questo caso un risparmiatore di potassio non diuretico può essere reintrodotta successivamente o l'ACE-inibitore deve essere assunto con un dosaggio basso e progressivamente aumentato.

*Nei casi di insufficienza cardiaca*, l'ACE-inibitore può essere assunto ad un dosaggio molto basso, possibilmente dopo aver ridotto il dosaggio del risparmiatore di potassio non diuretico associato. In tutti i casi, deve essere monitorata la funzionalità renale (livelli di creatinina) nelle prime settimane di trattamento con ACE-inibitore.

#### Diuretici risparmiatori di potassio (eplerenone, spironolattone)

Con eplerenone e spironolattone a dosaggi compresi tra 12,5 mg o 50 mg al giorno con bassi dosaggi di ACE inibitori:

nel trattamento di insufficienza cardiaca di classe II-IV (NYHA), con una frazione di iniezione < 40%, precedentemente trattati con ACE inibitori e diuretici, il rischio di iperpotassiemia, potenzialmente letale, soprattutto in caso di non osservanza delle raccomandazioni di prescrizione di questa combinazione.

Prima di iniziare il trattamento in combinazione, verificare l'assenza di iperpotassiemia ed insufficienza renale.

È raccomandato un attento monitoraggio del potassio e della creatinina nel primo mese di trattamento, inizialmente una volta a settimana e di seguito una volta al mese.

#### Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) incluso l'acido acetilsalicilico $\geq 3$ g al giorno

La somministrazione contemporanea di farmaci antiinfiammatori non steroidei (es. acido acetilsalicilico a regime di dosaggio antiinfiammatorio, inibitori della COX-2 e FANS non selettivi) può ridurre l'efficacia antiipertensiva degli ACE inibitori. Inoltre, l'uso concomitante di FANS e ACE inibitori possono portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta e un aumento del potassio sierico, specialmente nei pazienti con funzionalità renale compromessa pregressa. L'associazione deve essere somministrata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere idratati adeguatamente e deve essere preso in considerazione il controllo della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante, e dopo ad intervalli regolari.

#### Medicinali che aumentano il rischio di angioedema

L'uso concomitante di ACE inibitori con racecadotril, inibitori mTOR e vildagliptin può portare ad un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

#### ***Uso concomitante che richiede attenzione***

#### Agenti antiipertensivi 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 ridurre ulteriormente la pressione arteriosa.

#### Gliptine (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin):

Aumento del rischio di angioedema, a causa della dipeptidil peptidasi IV (DPP-IV) ha ridotto l'attività di gliptine, in pazienti co-trattati con un ACE-inibitore.

#### Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici:

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

#### Simpaticomimetici

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

#### Oro

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

#### Ciclosporina

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina si può manifestare iperpotassiemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

#### Eparina

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina si può manifestare iperpotassiemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

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

#### Gravidanza

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

L'evidenza epidemiologica relativa al rischio di teratogenesi a seguito di esposizione agli ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non è conclusiva; tuttavia un piccolo aumento del rischio non può essere escluso. A meno che la prosecuzione della terapia con un ACE-inibitore non sia considerata essenziale, le pazienti che pianificano una gravidanza devono essere trasferite a trattamenti antiipertensivi alternativi che abbiano un comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Se viene accertata la gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere sospeso immediatamente e, se necessario, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione alla terapia con ACE inibitori durante il secondo e terzo trimestre può indurre tossicità fetale (diminuzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo dell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3). Se l'esposizione all'ACE inibitore è avvenuta a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un'ecografia della funzione renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno preso ACE inibitori devono essere attentamente monitorati per la possibilità di ipotensione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Allattamento

Poiché non sono disponibili informazioni riguardo l'uso di perindopril durante l'allattamento, l'uso del perindopril non è raccomandato ed è preferibile ricorrere a trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, soprattutto quando si allatta un neonato o un prematuro.

#### Fertilità

Non si sono verificati effetti sulla performance riproduttiva o sulla fertilità.

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

Perindopril Krka ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari ma si possono verificare in alcuni pazienti reazioni individuali correlate alla pressione sanguigna bassa, soprattutto all'inizio del trattamento o in associazione con altri medicinali antipertensivi. Come risultato la capacità di guidare o utilizzare macchinari può essere compromessa.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### **a. Riassunto del profilo di sicurezza**

Il profilo di sicurezza di perindopril è coerente con il profilo di sicurezza degli ACE inibitori:

Gli eventi avversi più frequenti segnalati negli studi clinici e osservati con perindopril sono: capogiro, cefalea, parestesia, vertigini, disturbi visivi, tinnito, ipotensione, tosse, dispnea, dolore addominale, stipsi, diarrea, disgeusia, dispepsia, nausea, vomito, prurito, eruzione cutanea, crampi muscolari ed astenia.

b. Elenco delle reazioni avverse

Nel sistema di classificazione sistemica organica, gli effetti indesiderati sono riportati in base alla frequenza (numero di pazienti rispetto all'esperienza della reazione), usando le seguenti categorie:

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

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

*Patologie del sistema emolinfopoietico:*

Non comune: eosinofilia

Molto raro: diminuzione dell'emoglobina e dell'ematocrito, trombocitopenia, leucopenia/neutropenia, e casi di agranulocitosi o pancitopenia, anemia emolitica in pazienti con un deficit congenito di G-6PDH (vedere paragrafo 4.4).

*Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Non comune\*: ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5), iperpotassiemia, reversibile mediante interruzione (vedere paragrafo 4.4), iponatriemia.

*Disturbi psichiatrici*

Non comune: disturbi dell'umore, disturbi del sonno

*Patologie del sistema nervoso*

Comune: cefalea, capogiri, vertigini, e parestesia

Non comune\*: sonnolenza, sincope

Molto raro: confusione

*Patologie dell'occhio*

Comune: disturbi della vista

*Patologie dell'orecchio e del labirinto*

Comune: tinnito

*Patologie cardiache:*

Non comune\*: palpitazione, tachicardia

Molto raro: aritmia, angina pectoris (vedere paragrafo 4.4), e infarto del miocardio, probabilmente secondario ad un'eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)

*Patologie vascolari*

Comune: ipotensione e effetti correlati all'ipotensione

Non comune\*: vasculite

Molto raro: ictus probabilmente secondario ad eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)

Non nota: fenomeno di Raynaud.

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Comune: Tosse, dispnea

Non comune: broncospasmo

Molto raro: polmonite eosinofila, rinite

*Patologie gastrointestinali*

Comune: Nausea, vomito, dolore addominale, disgeusia, dispepsia, diarrea, e stipsi

Non comune: secchezza della fauci

Molto raro: pancreatite

*Patologie epatobiliari*

Molto raro: epatite citolitica o colestatica (vedere paragrafo 4.4)

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comune: Eruzione cutanea, prurito

Non comune: angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, delle membrane mucose, della lingua, della glottide e/o della laringe, orticaria (vedere paragrafo 4.4)

Raro: peggioramento della psoriasi

Non comune\*: reazioni di fotosensibilità, pemfigoide

Molto raro: eritema multiforme

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Comune: crampi muscolari

Non comune\*: artralgia, mialgia

*Patologie renali e urinarie*

Non comune: insufficienza renale

Molto raro: insufficienza renale acuta

*Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

Non comune: disfunzione erettile

*Patologie sistemiche e condizioni nel sito di somministrazione*

Comune: astenia

Non comune\*: dolore al petto, malessere, edema periferico, piressia.

*Esami diagnostici*

Non comuni\*: aumento dell'urea nel sangue, aumento della creatinina nel sangue

Rari: aumento della bilirubina nel sangue, aumento degli enzimi epatici.

*Lesioni, avvelenamento e complicazioni da procedura*

Non comune\*: caduta.

\* Frequenza calcolata dagli studi clinici per eventi avversi rilevati da report spontanei.

Con altri ACE inibitori sono stati segnalati casi di Sindrome da Inappropriata Secrezione di Ormone Antidiuretico (SIADH). La SIADH può essere considerata come una complicanza rara ma possibile associata alla terapia con ACE inibitori incluso perindopril.

*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 (0,3%) dei 6122 pazienti trattati con il perindopril e 12 (0,2%) dei 6107 pazienti trattati con placebo. Nei pazienti trattati con il perindopril, è stata osservata ipotensione in 6 pazienti, angioedema in 3 e arresto cardiaco improvviso in 1 paziente. Un numero maggiore di pazienti ha sospeso il trattamento per tosse, ipotensione o altra intolleranza al perindopril, rispetto al

placebo, rispettivamente 6,0% (n=366) verso 2,1% (n=129).

#### 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

#### Sintomi

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, capogiri, ansia e tosse.

#### Trattamento

In caso di sovradosaggio, si raccomanda il trattamento con un'infusione endovenosa di soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). Se si manifesta ipotensione, il paziente deve essere posizionato come in caso di shock. Ove disponibile, può inoltre essere preso in considerazione il trattamento con un'infusione endovenosa di angiotensina II e/o di catecolamine. Il perindopril può essere rimosso dalla circolazione sistemica mediante emodialisi (vedere paragrafo 4.4). L'impiego di un pacemaker è indicato in caso di bradicardia resistente alla terapia. I segni vitali, gli elettroliti del siero e le concentrazioni della creatinina devono essere controllate continuamente.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina non associati.  
Codice ATC: C09AA04

#### Meccanismo di azione

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

L'inibizione dell'ACE provoca una riduzione dell'angiotensina II nel plasma che conduce ad un aumento di attività della renina plasmatica (per inibizione del meccanismo di feedback negativo del rilascio di renina) e ad una ridotta secrezione di aldosterone. Poiché l'ACE inattiva la bradichinina l'inibizione dell'ACE determina altresì un aumento di attività del sistema callicreina-chinina a livello circolatorio e locale (e quindi anche una attivazione delle prostaglandine).

È possibile che tale meccanismo contribuisca alla riduzione della pressione arteriosa da parte degli ACE inibitori e che sia parzialmente responsabile di alcuni effetti indesiderati (es. tosse).

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

#### Effetti farmacodinamici

##### *Iperensione*

Il perindopril è attivo a tutti gli stadi dell'ipertensione: lieve, 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 (GFR) rimane generalmente immutato.

L'attività antipertensiva è massima 4-6 ore dopo somministrazione singola e l'efficacia antiipertensiva si mantiene per almeno 24 ore. Gli effetti alle concentrazioni di valle sono compresi tra l'87 e il 100% degli effetti di picco.

La riduzione della pressione arteriosa avviene rapidamente. Nei pazienti che rispondono, la normalizzazione pressoria viene 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.

È stato dimostrato nell'uomo che il perindopril possiede proprietà vasodilatatrici migliorando l'elasticità delle grosse arterie e riducendo 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.

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 gittata cardiaca e un miglioramento dell'indice cardiaco.

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

### Efficacia e sicurezza clinica

#### *Pazienti con coronaropatia stabile*

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

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

La popolazione analizzata nello studio presentava un'evidenza di coronaropatia senza evidenza di segni clinici di insufficienza cardiaca. Complessivamente, il 90% dei pazienti aveva avuto un precedente infarto miocardico e/o una precedente rivascolarizzazione coronarica.

La maggior parte dei pazienti assumeva il farmaco in studio in aggiunta alla terapia convenzionale, che comprendeva farmaci antiaggreganti piastrinici, ipolipemizzanti e beta-bloccanti. Il principale criterio di efficacia è stato un criterio composito di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e/o arresto cardiaco con rianimazione riuscita.

Il trattamento con perindopril 8 mg, una volta al giorno, ha dimostrato una riduzione assoluta significativa dell'end-point primario, pari all'1,9% (riduzione del 20% del rischio relativo, IC 95% [9,4; 28,6] – p<0,001). In pazienti con anamnesi di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione, è stata osservata una riduzione assoluta dell'end-point primario del 2,2% corrispondente a un RRR del 22,4% (IC 95% [12,0; 31,6 – p<0,001), nei confronti del placebo.

#### Uso pediatrico

La sicurezza e l'efficacia del perindopril nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non è stata stabilita.

In uno studio clinico aperto, non comparativo su 62 bambini ipertesi di età compresa tra 2 e 15 anni con una velocità di filtrazione glomerulare > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, i pazienti hanno ricevuto perindopril con una dose media di 0,07 mg/kg. La dose è stata individualizzata in accordo al profilo del paziente e alla risposta della pressione sanguigna fino ad una dose massima di 0,135 mg/kg al giorno.

59 pazienti hanno completato il periodo di 3 mesi, e 36 pazienti hanno completato l'estensione del periodo dello studio, cioè sono stati seguiti per altri 24 mesi (durata minima dello studio: 44 mesi).

La pressione sanguigna sistolica e diastolica è rimasta stabile dall'inizio fino all'ultima valutazione nei

pazienti precedentemente trattati con altri anti-ipertensivi, ed è diminuita nei pazienti naïve. Più del 75% dei bambini avevano la pressione sanguigna sistolica e diastolica sotto il 95% rispetto all'ultima valutazione.

La sicurezza è risultata consistente con il profilo di sicurezza noto del perindopril.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VANEPHRON-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. VANEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

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

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

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

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento e biotrasformazione

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento del perindopril è rapido e il picco di concentrazione è completo entro 1 ora. L'emivita plasmatica del perindopril è di 1 ora.

Il perindopril è un profarmaco. Il 27% della dose somministrata di perindopril raggiunge il sangue come metabolita attivo perindoprilato. Oltre 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 di perindopril a perindoprilato e dunque la biodisponibilità, perindopril deve essere somministrato per via orale in un'unica dose giornaliera al mattino prima di colazione.

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

### Distribuzione

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

### Eliminazione

Il perindoprilato viene eliminato con le urine e l'emivita della frazione libera è di circa 17 ore, che porta allo stato stazionario entro 4 giorni.

### Anziani

L'eliminazione del perindoprilato diminuisce negli anziani, e nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale.



### Insufficienza renale

Nell'insufficienza renale si consiglia un aggiustamento della dose, in base al grado di compromissione (clearance della creatinina). La clearance di dialisi del perindoprilato è di 70 ml/min.

### Insufficienza epatica

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

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Studi di tossicità sulla riproduzione (su ratti, topi, conigli e scimmie) non hanno evidenziato segni di embriotossicità o teratogenicità. Tuttavia la classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina ha mostrato di provocare effetti indesiderati sullo stadio terminale dello sviluppo 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

Calcio cloruro esaidrato  
Lattosio monoidrato  
Crosprovidone tipo A  
Cellulosa microcristallina  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.  
Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (film OPA/Al/PVC, foglio di alluminio): 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90 e 100 compresse in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

AIC n. 039788106 4mg compresse 10 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al  
AIC n. 039788118 4mg compresse 14 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al  
AIC n. 039788120 4mg compresse 28 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al  
AIC n. 039788132 4mg compresse 30 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al  
AIC n. 039788144 4mg compresse 50 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al  
AIC n. 039788157 4mg compresse 56 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al  
AIC n. 039788169 4mg compresse 60 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al  
AIC n. 039788171 4mg compresse 90 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al  
AIC n. 039788183 4mg compresse 100 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 05/08/2010

Data del rinnovo più recente: 10/06/2017

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Perindopril Krka 8 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 8 mg di perindopril tert- butilamina, equivalenti a 6,676 mg di perindopril.

*Eccipiente con effetto noto:*

Ogni compressa contiene 120,8 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Le compresse sono da bianche a quasi bianche, rotonde (diametro 12 mm), leggermente biconvesse, incise da un lato, con i bordi smussati. La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione.

#### Coronaropatia stabile

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La dose deve essere aggiustata individualmente in base al profilo del paziente (vedere paragrafo 4.4) e alla risposta pressoria.

#### Ipertensione

Perindopril Krka può essere usato in monoterapia o in associazione con altre classi di antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

La posologia iniziale raccomandata è di 4 mg 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) si può verificare una diminuzione eccessiva della pressione arteriosa in seguito all'assunzione della dose iniziale. In questi pazienti si raccomanda una dose iniziale di 2 mg e di iniziare il trattamento sotto controllo medico.

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

In seguito all'inizio della terapia con perindopril, si può avere ipotensione sintomatica: ciò è più probabile che si verifichi in pazienti che sono in trattamento concomitante con diuretici.

Di conseguenza si raccomanda cautela dato che questi pazienti possono presentare deplezione idrosalina. Se possibile, il diuretico deve essere interrotto 2 o 3 giorni prima di iniziare il trattamento con il perindopril (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti ipertesi in cui il diuretico non può essere sospeso, il trattamento con perindopril deve essere iniziato con una dose di 2 mg. La funzionalità renale e la potassiemia devono essere tenute sotto controllo. Il dosaggio del perindopril deve essere successivamente adattato in funzione della risposta pressoria. Se necessario, il trattamento diuretico può essere reintrodotta.

Nei pazienti anziani il trattamento deve essere iniziato alla dose di 2 mg che, se necessario, può essere progressivamente aumentata a 4 mg dopo un mese di trattamento e quindi a 8 mg in base alla funzione renale (vedere la tabella 1 sottostante).

#### Coronaropatia stabile:

Si deve iniziare il trattamento con perindopril ad una dose di 4 mg una volta al giorno per due settimane, poi aumentare a 8 mg una volta al giorno, in modo dipendente dalla funzionalità renale e a condizione che la dose da 4 mg sia ben tollerata.

I pazienti anziani devono assumere 2 mg una volta al giorno per una settimana, poi 4 mg al giorno la settimana successiva prima di aumentare la dose a 8 mg una volta al giorno, in base alla funzionalità renale (vedere tabella 1 “aggiustamento della posologia nella compromissione renale”). La dose deve essere aumentata solo se la dose più bassa precedentemente assunta è ben tollerata.

#### Pazienti con compromissione renale

Nei pazienti affetti da compromissione renale il dosaggio deve essere adattato in base alla clearance della creatinina come indicato nella Tabella 1 sottostante:

**Tabella 1:** aggiustamento del dosaggio nella compromissione renale

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose raccomandata
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg/die
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg/die
$15 < Cl_{CR} < 30$	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 compromissione epatica

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

#### Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di Perindopril Krka non sono state ancora studiate nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

I dati attualmente disponibili sono descritti nel paragrafo 5.1 ma non può essere fatta nessuna raccomandazione alla posologia. Pertanto non è raccomandato l'uso in bambini e adolescenti.

#### Modo di somministrazione

##### *Uso orale*

Si raccomanda di assumere il perindopril una volta al giorno al mattino prima di un pasto.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo, ad un qualunque altro ACE inibitore o a uno qualsiasi degli

- eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- anamnesi di angioedema correlato a precedente terapia con un altro ACE inibitore.
  - angioedema ereditario o idiopatico.
  - secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
  - Uso concomitante di Perindopril Krka con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
  - Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Perindopril Krka non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).
  - Trattamenti extracorporei che portano al contatto del sangue con superfici cariche negativamente (vedere paragrafo 4.5).
  - Stenosi bilaterale significativa dell'arteria renale o stenosi dell'arteria a un singolo rene (vedere paragrafo 4.4).

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

##### Coronaropatia stabile

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

##### Ipotensione

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

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

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

##### Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplici 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 duplici 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.

#### Stenosi delle valvole aortica e mitrale/cardiomiopatia ipertrofica

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

#### Insufficienza renale

Nei casi di insufficienza renale (clearance della creatinina < 60 ml/min) la dose iniziale del perindopril deve essere adattata in funzione della clearance della creatinina del paziente (vedere paragrafo 4.2) e successivamente in funzione della risposta del paziente al trattamento. In questi pazienti un regolare controllo del potassio e della creatinina devono far parte della pratica medica corrente (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti con insufficienza cardiaca 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 a un singolo rene, trattati con ACE inibitori, è stato osservato un aumento dell'azotemia e della creatinina plasmatica, generalmente reversibile all'arresto del trattamento. Ciò è probabile soprattutto in pazienti con insufficienza renale. La contemporanea presenza di ipertensione renovascolare aumenta il rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico con posologie ridotte e accuratamente titolate. Poiché il trattamento con diuretici può contribuire all'instaurarsi di quanto sopra descritto, durante le prime settimane di terapia con perindopril la somministrazione di diuretici deve essere interrotta e la funzione renale deve essere monitorata.

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

#### Pazienti in emodialisi

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

#### Trapianto di rene

Non c'è esperienza sulla somministrazione del perindopril in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene.

#### Ipersensibilità/angioedema

Sono stati raramente riscontrati angioedema del volto, delle estremità, delle labbra, delle mucose, della lingua, della glottide e/o della laringe in pazienti trattati con ACE inibitori, incluso il perindopril (vedere paragrafo 4.8). Ciò può verificarsi in qualunque momento durante la terapia. In questi casi il perindopril deve essere immediatamente sospeso e il paziente tenuto sotto osservazione fino a completa risoluzione dei sintomi. Nel caso di edema limitato al volto e alle labbra, l'evoluzione è stata generalmente regressiva in assenza di trattamento, sebbene gli antistaminici siano stati utili nell'alleviare i sintomi.

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

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

Raramente è stato segnalato angioedema intestinale in pazienti trattati con ACE inibitori. Questi pazienti

presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non c'era un precedente edema facciale e i livelli di esterasi C1 erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato tramite delle procedure che includevano TAC addominale, o ultrasuoni o chirurgia e i sintomi si risolvevano dopo l'interruzione dell'ACE inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale di pazienti in trattamento con ACE inibitore che si presentano con dolore addominale.

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

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

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

Raramente in pazienti in trattamento con ACE inibitori sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato sono stati riportati casi di reazioni anafilattoidi potenzialmente rischiose per la vita. Queste reazioni possono essere prevenute sospendendo temporaneamente il trattamento con l'ACE inibitore prima di ogni aferesi.

#### Reazioni anafilattoidi durante trattamento di desensibilizzazione

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

#### Insufficienza epatica

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

#### Neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia/anemia

In pazienti trattati con ACE inibitori sono stati riscontrati casi di neutropenia/agranulocitosi/ trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con funzione renale normale e in assenza di altri fattori di complicazione, raramente compare neutropenia. Il perindopril deve essere somministrato con estrema cautela a pazienti con collagenopatie, trattati con agenti immunosoppressori, con allopurinolo o procainamide, o che presentano una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di precedente compromissione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto a una terapia antibiotica intensiva. Se questi pazienti vengono trattati con il perindopril, si raccomanda di eseguire un controllo periodico della conta dei globuli bianchi e di invitarli a segnalare qualunque episodio di infezione (es. mal di gola, febbre).

#### Etnia

Gli ACE inibitori possono provocare la comparsa di angioedema con maggiore frequenza nei pazienti neri rispetto ai pazienti non neri.

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

### Tosse

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

### Chirurgia/anestesia

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

### Potassio sierico

Gli ACE-inibitori possono provocare iperpotassiemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. I pazienti a più alto rischio di sviluppare iperpotassiemia sono quelli affetti da insufficienza renale, con peggioramento della funzione renale, età (>70 anni), diabete mellito non controllato, eventi concorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto e acidosi metabolica; o quelli trattati contemporaneamente con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; o pazienti in trattamento con altri farmaci che provocano un aumento del potassio plasmatico (per es. eparina, trimetoprim o co-trimossazolo anche noto come trimetoprim/sulfametossazolo e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina)

L'iperpotassiemia può causare aritmie gravi, talvolta fatali.

I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina e gli agenti sopramenzionati devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5).

### Pazienti diabetici

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

### Litio

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

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

L'associazione di perindopril con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio è generalmente non raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

### Aldosteronismo primario:

I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono ai farmaci anti-ipertensivi che agiscono tramite inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto l'uso di questo prodotto non è raccomandato.

### Lattosio

Perindopril Krka compresse contiene lattosio (come lattosio monoidrato). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit della lattasi totale o da malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

### Gravidanza

La terapia con ACE-inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. A meno che la prosecuzione della terapia con un ACE-inibitore venga considerata essenziale, per le pazienti che pianificano una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Se viene accertata la gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere sospeso immediatamente e, se necessario, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**



Dati degli studi clinici hanno dimostrato che l'azione bloccante doppia del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, bloccanti del recettore angiotensina II o aliskiren è associata ad una maggiore frequenza di reazioni avverse quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

#### ***Farmaci che inducono iperpotassiemia***

Alcuni farmaci o classi terapeutiche possono aumentare i fenomeni di iperpotassiemia: aliskiren, sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, recettori antagonisti dell'angiotensina tipo II, FANS, eparine, agenti immunosoppressivi come ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim, co-trimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo). La combinazione 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 morbilità cardiovascolare e aumento della mortalità.

##### Trattamenti extracorporei:

I trattamenti extracorporei che portano al contatto del sangue con superfici cariche negativamente come dialisi o emofiltrazione con alcune membrane ad alto flusso (ad es. membrane in poliacrilonitrile) e aferesi delle lipoproteine a bassa densità con destrano solfato per via del rischio di gravi reazioni anafilattoidi (vedere paragrafo 4.3). Se il trattamento è necessario, si deve considerare l'utilizzo di un diverso tipo di membrana per dialisi o di una diversa classe di agenti anti-ipertensivi.

##### Sacubitril/valsartan:

L'uso concomitante di ACEi nibitori con sacubitril/valsartan è controindicato perché aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### ***Uso concomitante non raccomandato (vedere paragrafo 4.4)***

##### Aliskiren

Nei pazienti non diabetici o con compromissione renale, aumenta il rischio di iperpotassiemia, peggioramento della funzione renale, morbilità e mortalità cardiovascolare.

##### Terapia concomitante con ACE-inibitori e bloccanti del recettore dell'angiotensina

E' stato riportato in letteratura che in pazienti con malattia aterosclerotica, insufficienza cardiaca, o con diabete con danno di fine organo, la terapia concomitante con ACE-inibitori e bloccanti del recettore dell'angiotensina è associata ad una maggiore frequenza di ipotensione, sincope, iperpotasseemia e peggioramento della funzione renale (inclusa insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente sistema renina-angiotensina-aldosterone. Il doppio blocco (per es. mediante la combinazione di un ACE inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II) dovrebbe essere limitata a casi individualmente definiti con uno stretto monitoraggio della funzione renale, dei livelli di potassio e della pressione sanguigna.

##### Estramustina

Rischio di aumento delle reazioni avverse come edema angioneurotico (angioedema).

##### Co-trimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)

I pazienti che assumono in contemporanea co-trimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo) possono avere un aumentato rischio di iperpotassiemia (vedere paragrafo 4.4).

##### Diuretici risparmiatori di potassio, sali di potassio o sostituti del sale contenenti potassio

Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni

pazienti trattati con perindopril si può sviluppare iperpotassiemia (potenzialmente letale), specialmente in associazione a compromissione renale (effetti additivi iperpotassici). I diuretici risparmiatori del potassio (come spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono determinare aumenti significativi del potassio sierico. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare perindopril in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore del potassio come l'amiloride. L'associazione di cilazapril con i farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico. Per l'utilizzo di spironolattone nell'insufficienza cardiaca, vedere di seguito.

#### Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con ACE-inibitori. L'utilizzo di perindopril con il litio non è raccomandato, ma se la terapia di combinazione risulta necessaria, deve essere eseguito un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

#### ***Uso concomitante che richiede speciale attenzione***

##### Agenti antidiabetici (insulina, agenti ipoglicemizzanti orali)

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e farmaci antidiabetici (insulina, agenti ipoglicemizzanti orali) può causare un aumento dell'effetto riducente del glucosio nel sangue con il rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno sembra che si verifichi con più probabilità durante le prime settimane di trattamento combinato ed in pazienti con insufficienza renale.

#### Baclofen

Maggiore effetto anti-ipertensivo. Se necessario monitorare la pressione sanguigna ed adattare il dosaggio anti-ipertensivo.

#### Risparmiatori di potassio non diuretici

I pazienti in trattamento con diuretici e specialmente quelli con deplezione idrosalina, possono manifestare una riduzione eccessiva della pressione arteriosa dopo l'inizio di una terapia con ACE inibitori. La comparsa di effetti ipotensivi può essere diminuita sospendendo il diuretico, espandendo la volemia aumentando l'assunzione di sale prima di iniziare il trattamento con il perindopril, a dosi basse e gradualmente crescenti.

*Nei casi di ipertensione arteriosa*, quando la precedente terapia diuretica può aver causato diminuzione di sale/volume, o il diuretico deve essere interrotto prima di assumere l'ACE-inibitore, in questo caso un risparmiatore di potassio non diuretico può essere reintrodotta successivamente o l'ACE-inibitore deve essere assunto con un dosaggio basso e progressivamente aumentato.

*Nei casi di insufficienza cardiaca*, l'ACE-inibitore può essere assunto ad un dosaggio molto basso, possibilmente dopo aver ridotto il dosaggio del risparmiatore di potassio non diuretico associato.

In tutti i casi, deve essere monitorata la funzionalità renale (livelli di creatinina) nelle prime settimane di trattamento con ACE-inibitore.

#### Diuretici risparmiatori di potassio (eplerenone, spironolattone)

Con eplerenone e spironolattone a dosaggi compresi tra 12,5 mg o 50 mg al giorno e con bassi dosaggi di ACE-inibitori:

nel trattamento di insufficienza cardiaca di classe II-IV (NYHA), con una frazione di iniezione < 40%, e trattamento precedente con ACE-inibitori e diuretici, il rischio di iperpotassiemia, potenzialmente letale, soprattutto in caso di non osservanza delle raccomandazioni di prescrizione di questa combinazione.

Prima di iniziare il trattamento in combinazione, verificare l'assenza di iperpotassiemia ed insufficienza renale.

È raccomandato un attento monitoraggio del potassio e della creatinina nel primo mese di trattamento, inizialmente una volta a settimana e di seguito una volta al mese.

#### Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) incluso l'acido acetilsalicilico $\geq 3$ g al giorno

La somministrazione contemporanea di farmaci antiinfiammatori non steroidei (es. acido acetilsalicilico a regime di dosaggio antinfiammatorio, inibitori della COX-2 e FANS non selettivi) può ridurre l'efficacia antipertensiva degli ACE inibitori. Inoltre, l'uso concomitante di FANS e ACE inibitori possono portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta e un aumento del potassio sierico, specialmente nei pazienti con funzionalità renale compromessa pregressa. L'associazione deve essere somministrata con cautela, soprattutto negli anziani. I pazienti devono essere idratati adeguatamente e deve essere preso in considerazione il controllo della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante, e dopo ad intervalli regolari.

#### Medicinali che aumentano il rischio di angioedema

L'uso concomitante di ACE inibitori con racecadotril, inibitori mTOR e vildagliptin può portare ad un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

#### *Uso concomitante che richiede attenzione*

##### Agenti antiipertensivi 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 ridurre ulteriormente la pressione arteriosa.

##### Gliptine (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin):

Aumento del rischio di angioedema, a causa della dipeptidil peptidasi IV (DPP-IV) ha ridotto l'attività di gliptine, in pazienti co-trattati con un ACE-inibitore.

##### Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici:

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

##### Simpaticomimetici

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

##### Oro

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

##### Ciclosporina

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina si può manifestare iperpotassiemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

##### Eparina

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina si può manifestare iperpotassiemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

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

### Gravidanza

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

L'evidenza epidemiologica relativa al rischio di teratogenesi a seguito di esposizione agli ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non è conclusiva; tuttavia un piccolo aumento del rischio non può essere escluso. A meno che la prosecuzione della terapia con un ACE-inibitore non sia considerata essenziale, le pazienti che pianificano una gravidanza devono essere trasferite a trattamenti antipertensivi alternativi che abbiano un comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Se viene accertata la gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere sospeso immediatamente e, se necessario, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione alla terapia con ACE inibitori durante il secondo e terzo trimestre può indurre umana tossicità fetale (diminuzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo dell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3). Se l'esposizione all'ACE inibitore è avvenuta a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un'ecografia della funzione renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno preso ACE inibitori devono essere attentamente monitorati per la possibilità di ipotensione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Allattamento

Poiché non sono disponibili informazioni riguardo l'uso di perindopril durante l'allattamento, l'uso del perindopril non è raccomandato ed è preferibile ricorrere a trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, soprattutto quando si allatta un neonato o un prematuro.

#### Fertilità

Non si sono verificati effetti sulla performance riproduttiva o sulla fertilità.

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

Perindopril Krka ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari ma si possono verificare in alcuni pazienti reazioni individuali correlate alla pressione sanguigna bassa, soprattutto all'inizio del trattamento o in associazione con altri medicinali antipertensivi.

Come risultato la capacità di guidare o utilizzare macchinari può essere compromessa.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### c. Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di perindopril è coerente con il profilo di sicurezza degli ACE inibitori:

Gli eventi avversi più frequenti segnalati negli studi clinici e osservati con perindopril sono: capogiro, cefalea, parestesia, vertigini, disturbi visivi, tinnito, ipotensione, tosse, dispnea, dolore addominale, stipsi, diarrea, disgeusia, dispepsia, nausea, vomito, prurito, eruzione cutanea, crampi muscolari ed astenia.

#### b. Elenco delle reazioni avverse

Nel sistema di classificazione sistemica organica, gli effetti indesiderati sono riportati in base alla frequenza (numero di pazienti rispetto all'esperienza della reazione), usando le seguenti categorie:

- Molto comune ( $\geq 1/10$ );
- Comune ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ );
- Non comune ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ );
- Raro ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ );
- Molto raro ( $< 1/10,000$ );
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

*Patologie del sistema emolinfopoietico:*

Non comune: eosinofilia

Molto raro: diminuzione dell'emoglobina e dell'ematocrito, trombocitopenia, leucopenia/neutropenia, agranulocitosi o pancitopenia, anemia emolitica in pazienti con un deficit congenito di G-6PDH (vedere paragrafo 4.4).

#### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Non comune\*: ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5), iperpotassiemia, reversibile mediante interruzione (vedere paragrafo 4.4), iponatriemia.

#### *Disturbi psichiatrici*

Non comune: disturbi dell'umore o disturbi del sonno

#### *Patologie del sistema nervoso*

Comune: cefalea, capogiri, vertigini, e parestesia

Non comune\*: sonnolenza, sincope

Molto raro: confusione

#### *Patologie dell'occhio*

Comune: disturbi della vista

#### *Patologie dell'orecchio e del labirinto*

Comune: tinnito

#### *Patologie cardiache:*

Non comune\*: palpitazione, tachicardia

Molto raro: aritmia, angina pectoris (vedere paragrafo 4.4), infarto del miocardio, probabilmente secondario ad un'eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)

#### *Patologie vascolari:*

Comune: ipotensione e effetti correlati all'ipotensione

Non comune\*: vasculite

Molto raro: ictus probabilmente secondario ad eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)

Non nota: fenomeno di Raynaud.

#### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Comune: Tosse, dispnea

Non comune: broncospasmo

Molto raro: polmonite eosinofila, rinite

#### *Patologie gastrointestinali*

Comune: Nausea, vomito, dolore addominale, disgeusia, dispepsia, diarrea, e stipsi

Non comune: secchezza della fauci

Molto raro: pancreatite

#### *Patologie epatobiliari*

Molto raro: epatite citolitica o colestatica (vedere paragrafo 4.4)

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Comune: Eruzione cutanea, prurito

Non comune: angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, delle membrane mucose, della lingua, della glottide e/o della laringe, orticaria (vedere paragrafo 4.4)

Raro: peggioramento della psoriasi

Molto raro: eritema multiforme

Non comune\*: reazioni di fotosensibilità, pemfigoide

### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Comune: crampi muscolari

Non comune\*: artralgia, mialgia

### *Patologie renali e urinarie*

Non comune: insufficienza renale

Molto raro: insufficienza renale acuta

### *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

Non comune: disfunzione erettile

### *Patologie sistemiche e condizioni nel sito di somministrazione*

Comune: astenia

Non comune\*: dolore al petto, malessere, edema periferico, piressia.

### *Esami diagnostici*

Non comuni\*: aumento dell'urea nel sangue, aumento della creatinina nel sangue

Rari: aumento della bilirubina nel sangue, aumento degli enzimi epatici.

### *Lesioni, avvelenamento e complicazioni da procedura*

Non comune\*: caduta.

\* Frequenza calcolata dagli studi clinici per eventi avversi rilevati da report spontanei.

Con altri ACE inibitori sono stati segnalati casi di Sindrome da Inappropriata Secrezione di Ormone Antidiuretico (SIADH). La SIADH può essere considerata come una complicanza rara ma possibile associata alla terapia con ACE inibitori incluso perindopril.

### *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 (0,3%) dei 6122 pazienti trattati con il perindopril e 12 (0,2%) dei 6107 pazienti trattati con placebo. Nei pazienti trattati con il perindopril, è stata osservata ipotensione in 6 pazienti, angioedema in 3 e arresto cardiaco improvviso in 1 paziente. Un numero maggiore di pazienti ha sospeso il trattamento per tosse, ipotensione o altra intolleranza al perindopril, rispetto al placebo, rispettivamente 6,0% (n=366) verso 2,1% (n=129).

### 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

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, capogiri, ansia e tosse.

### Trattamento

In caso di sovradosaggio, si raccomanda il trattamento con un'infusione endovenosa di soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). Se si manifesta ipotensione, il paziente deve essere posizionato come in caso di shock. Ove disponibile, può inoltre essere preso in considerazione il trattamento con un'infusione endovenosa di angiotensina II e/o di catecolamine. Il perindopril può essere rimosso dalla circolazione sistemica mediante emodialisi (vedere paragrafo 4.4). L'impiego di un pacemaker è indicato in caso di bradicardia resistente alla terapia. I segni vitali, gli elettroliti del siero e le concentrazioni della creatinina devono essere controllate continuamente.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina non associati.

Codice ATC: C09AA04

#### Meccanismo di azione

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

L'inibizione dell'ACE provoca una riduzione dell'angiotensina II nel plasma che conduce ad un aumento di attività della renina plasmatica (per inibizione del meccanismo di feedback negativo del rilascio di renina) e ad una ridotta secrezione di aldosterone. Poiché l'ACE inattiva la bradichinina l'inibizione dell'ACE determina altresì un aumento di attività del sistema callicreina-chinina a livello circolatorio e locale (e quindi anche una attivazione delle prostaglandine).

È possibile che tale meccanismo contribuisca alla riduzione della pressione arteriosa da parte degli ACE inibitori e che sia parzialmente responsabile di alcuni effetti indesiderati (es. tosse).

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

#### Effetti farmacodinamici

##### *Iperensione*

Il perindopril è attivo a tutti gli stadi dell'ipertensione: lieve, 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 (GFR) rimane generalmente immutato.

L'attività antipertensiva è massima 4-6 ore dopo somministrazione singola e l'efficacia antipertensiva si mantiene per almeno 24 ore. Gli effetti alle concentrazioni di valle sono compresi tra l'87 e il 100% degli effetti di picco.

La riduzione della pressione arteriosa avviene rapidamente. Nei pazienti che rispondono, la normalizzazione pressoria viene 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.

È stato dimostrato nell'uomo che il perindopril possiede proprietà vasodilatatrici migliorando l'elasticità delle grosse arterie e riducendo 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.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Pazienti con coronaropatia stabile*

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

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

La popolazione analizzata nello studio presentava un'evidenza di coronaropatia senza evidenza di segni clinici di insufficienza cardiaca. Complessivamente, il 90% dei pazienti aveva avuto un precedente infarto

miocardico e/o una precedente rivascolarizzazione coronarica.

La maggior parte dei pazienti assumeva il farmaco in studio in aggiunta alla terapia convenzionale, che comprendeva farmaci antiaggreganti piastrinici, ipolipemizzanti e beta-bloccanti. Il principale criterio di efficacia è stato un criterio composito di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e/o arresto cardiaco con rianimazione riuscita.

Il trattamento con perindopril 8 mg, una volta al giorno, ha dimostrato una riduzione assoluta significativa dell'end-point primario, pari all'1,9% (riduzione del 20% del rischio relativo, IC 95% [9,4; 28,6] –  $p < 0,001$ ). In pazienti con anamnesi di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione, è stata osservata una riduzione assoluta dell'end-point primario del 2,2% corrispondente a un RRR del 22,4% (IC 95% [12,0; 31,6] –  $p < 0,001$ ), nei confronti del placebo.

### Uso pediatrico

La sicurezza e l'efficacia del perindopril nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non è stata stabilita.

In uno studio clinico aperto, non comparativo su 62 bambini ipertesi di età compresa tra 2 e 15 anni con una velocità di filtrazione glomerulare  $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , i pazienti hanno ricevuto perindopril con una dose media di 0,07 mg/kg. La dose è stata individualizzata in accordo al profilo del paziente e alla risposta della pressione sanguigna fino ad una dose massima di 0,135 mg/kg al giorno.

59 pazienti hanno completato il periodo di 3 mesi, e 36 pazienti hanno completato l'estensione del periodo dello studio, cioè sono stati seguiti per altri 24 mesi (durata minima dello studio: 44 mesi).

La pressione sanguigna sistolica e diastolica è rimasta stabile dall'inizio fino all'ultima valutazione nei pazienti precedentemente trattati con altri anti-ipertensivi, ed è diminuita nei pazienti naïve.

Più del 75% dei bambini avevano la pressione sanguigna sistolica e diastolica sotto il 95% rispetto all'ultima valutazione.

La sicurezza è risultata consistente con il profilo di sicurezza noto del perindopril.

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

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

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

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

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

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento e biotrasformazione

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento del perindopril è rapido e il picco di concentrazione è completo entro 1 ora. L'emivita plasmatica del perindopril è di 1 ora.



Il perindopril è un profarmaco. Il 27% della dose somministrata di perindopril raggiunge il sangue come metabolita attivo perindoprilato. Oltre 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 di perindopril a perindoprilato e dunque la biodisponibilità, perindopril deve essere somministrato per via orale in un'unica dose giornaliera al mattino prima di colazione.

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

#### Distribuzione

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

#### Eliminazione

Il perindoprilato viene eliminato con le urine e l'emivita della frazione libera è di circa 17 ore, che porta allo stato stazionario entro 4 giorni.

#### Anziani

L'eliminazione del perindoprilato diminuisce negli anziani, e nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale.

#### Insufficienza renale

Si consiglia un aggiustamento della dose, in base al grafo di compromissione (clearance della creatinina). La clearance di dialisi del perindoprilato è di 70 ml/min.

#### Insufficienza epatica

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

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

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

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

Studi di tossicità sulla riproduzione (su ratti, topi, conigli e scimmie) non hanno evidenziato segni di embriotossicità o teratogenicità. Tuttavia la classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina ha mostrato di provocare effetti indesiderati sullo stadio terminale dello sviluppo 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**

Calcio cloruro esaidrato

Lattosio monoidrato

Crospovidone tipo A

Cellulosa microcristallina

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità e dalla luce.  
Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

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

Blister (film OPA/Al/PVC, foglio di alluminio): 10, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90 e 100 compresse in una scatola.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

AIC n. 039788195 – 8 mg compresse 10 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al  
AIC n. 039788207 – 8 mg compresse 14 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al  
AIC n. 039788219 – 8 mg compresse 28 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al  
AIC n. 039788221 – 8 mg compresse 30 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al  
AIC n. 039788233 – 8 mg compresse 50 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al  
AIC n. 039788245 – 8 mg compresse 56 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al  
AIC n. 039788258 – 8 mg compresse 60 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al  
AIC n. 039788260 – 8 mg compresse 90 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al  
AIC n. 039788272 – 8 mg compresse 100 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al

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

Data di prima autorizzazione: 05/08/2010

Data del rinnovo più recente: 10/06/2017

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