

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Perindopril e Indapamide Krka 2 mg/0,625 mg compresse

Perindopril e Indapamide Krka 4 mg/1,25 mg compresse

Perindopril e Indapamide Krka 8 mg/2,5 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Perindopril e Indapamide Krka 2 mg/0,625 mg compresse*

Ogni compressa contiene 2 mg di perindopril tert-butilammina equivalente a 1,67 mg di perindopril e 0,625 mg di Indapamide.

*Perindopril e Indapamide Krka 4 mg/1,25 mg compresse*

Ogni compressa contiene 4 mg di perindopril tert-butilammina equivalente a 3,34 mg di perindopril e 1,25 mg di Indapamide.

*Perindopril e Indapamide Krka 8 mg/2,5 mg compresse*

Ogni compressa contiene 8 mg di perindopril tert-butilammina equivalente a 6,68 mg di perindopril e 2,5 mg di Indapamide.

Eccipiente(i) con effetti noti:

	2 mg/0,625 mg compresse	4 mg/1,25 mg compresse	8 mg/2,5 mg compresse
lattosio	29,369 mg	58,738 mg	117,476 mg

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

*2 mg/0,625 mg*

Compresse bianche o biancastre, rotonde, leggermente biconvesse con margini smussati e una corta linea di incisione su un lato.

*4 mg/1,25 mg*

Compresse bianche o biancastre, rotonde, leggermente biconvesse con margini smussati e una linea di incisione su un lato. 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.

*8 mg/2,5 mg*

Compresse bianche o biancastre, rotonde, leggermente biconvesse con una linea di incisione su un lato. 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 essenziale.

Trattamento dell'ipertensione essenziale. Perindopril e Indapamide Krka 4 mg/1,25 mg compresse è indicato in quei pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con il solo perindopril.

Perindopril e Indapamide Krka 8 mg/2,5 mg compresse è indicato come terapia sostitutiva per il trattamento dell'ipertensione essenziale in quei pazienti la cui pressione arteriosa è già controllata con la somministrazione

concomitante di perindopril e indapamide allo stesso dosaggio.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

#### Perindopril e Indapamide Krka 2 mg/0,625 mg compresse

La dose abituale è di una compressa di Perindopril e Indapamide Krka 2 mg/0,625 mg al giorno in un'unica somministrazione, preferibilmente da assumere al mattino e prima di un pasto. Se dopo un mese di trattamento la pressione non è controllata, la dose può essere raddoppiata.

#### Perindopril e Indapamide Krka 4 mg/1,25 mg compresse

Una compressa di Perindopril e Indapamide Krka 4 mg/1,25 mg al giorno in dose singola, da assumere preferibilmente al mattino, prima di un pasto. Quando possibile, è raccomandata la titolazione della singola dose con i componenti. Perindopril e Indapamide Krka 4 mg/1,25 mg compresse deve essere usato quando la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con Perindopril e Indapamide Krka 2 mg/0,625 mg compresse (se disponibile). Quando clinicamente appropriato, è possibile prendere in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia a Perindopril e Indapamide Krka 4 mg/1,25 mg compresse.

#### Perindopril e Indapamide Krka 8 mg/2,5 mg compresse

La dose usuale è di una compressa di Perindopril e Indapamide Krka 8 mg/2,5 mg al giorno in dose singola, da assumere preferibilmente al mattino, prima di un pasto.

#### *Persone anziane (vedere paragrafo 4.4)*

Il trattamento deve essere iniziato alla normale dose di una compressa di Perindopril e Indapamide Krka 2 mg/0,625 mg al giorno.

Il trattamento deve essere iniziato dopo aver preso in esame la risposta della pressione arteriosa e la funzione renale.

Negli anziani è necessario correggere la creatinina plasmatica in rapporto all'età, al peso e al sesso. Gli anziani possono essere trattati se la funzione renale è normale e dopo aver preso in considerazione la risposta della pressione arteriosa.

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

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

In pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30–60 ml/min), la dose massima deve essere una compressa di Perindopril e Indapamide Krka 2 mg/0,625 mg al giorno.

In pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30–60 ml/min) si raccomanda di iniziare il trattamento con una dose adeguata della combinazione libera.

In pazienti con insufficienza renale grave e moderata (clearance della creatinina inferiore a 60 ml/min), il trattamento è controindicato.

Non è necessario modificare la dose nei pazienti con clearance della creatinina uguale o superiore a 60 ml/min.

La normale pratica medica dovrà prevedere un controllo frequente della creatinina e del potassio.

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

Il trattamento è controindicato in caso di grave insufficienza epatica.

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

#### *Popolazione pediatrica*

Perindopril e Indapamide Krka 2 mg/0,625 mg compresse non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti, perché l'efficacia e la tollerabilità di perindopril/indapamide, in monoterapia o in combinazione, nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite.

Perindopril e Indapamide Krka 4 mg/1,25 mg non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti, perché l'efficacia e la tollerabilità di perindopril/indapamide, in monoterapia o in combinazione, nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite.

Perindopril e Indapamide Krka 8 mg/2,5 mg compresse non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti, perché l'efficacia e la tollerabilità di perindopril/indapamide, in monoterapia o in combinazione, nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

### **4.3 Controindicazioni**

#### ***Correlate a perindopril:***

- Ipersensibilità a perindopril o a qualunque altro ACE inibitore .
- Anamnesi di angioedema (edema di Quincke) associato a precedente terapia con ACE inibitori.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di Perindopril e Indapamide 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).

#### ***Correlate ad indapamide:***

- Ipersensibilità ad Indapamide o a qualsiasi altra sulfonamide.
- Insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min).
- Encefalopatia epatica.
- Insufficienza epatica grave.
- Ipokaliemia.
  - Come regola generale, è sconsigliata la contemporanea somministrazione di questo medicinale con farmaci non antiaritmici che provocano torsioni di punta (vedere paragrafo 4.5).
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

#### ***Correlate a Perindopril e Indapamide Krka:***

- Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Compromissione renale grave e moderata (clearance della creatinina inferiore a 60 ml /min).

In mancanza di sufficiente esperienza terapeutica, Perindopril e Indapamide Krka compresse non deve essere impiegato in:

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

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

#### ***Avvertenze speciali***

#### ***Comuni a perindopril e indapamide***

#### **Solo Perindopril e Indapamide Krka 2 mg/0,625 mg compresse**

Per la combinazione a basse dosi di Perindopril e Indapamide Krka 2 mg/0,625 mg, non è stata evidenziata una significativa riduzione delle reazioni avverse se confrontata con le dosi più basse approvate relativamente ai singoli componenti, tranne per l'ipopotassiemia (vedere paragrafo 4.8). Un aumento della frequenza di reazioni idiosincrasiche non può essere escluso se il paziente è trattato contemporaneamente con due farmaci antipertensivi per lui nuovi. Al fine di minimizzare tale rischio, tenere il paziente sotto stretto controllo.

#### **Litio:**

La combinazione di litio con l'associazione perindopril-Indapamide deve generalmente essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

#### ***Correlate a perindopril:***

#### ***Duplica 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.

#### *Neutropenia/agranulocitosi:*

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 complicanti, raramente compare neutropenia. Il perindopril deve essere somministrato con estrema cautela a pazienti con collagenopatie, in terapia con agenti immunosoppressori, trattati con allopurinolo o procainamide, o che presentino una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di una pre-esistente compromissione della funzione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in alcuni casi non hanno risposto a una terapia antibiotica intensiva. Se tali pazienti vengono trattati con perindopril, deve essere periodicamente eseguita la conta dei globuli bianchi e chiedere a tali pazienti di segnalare qualunque episodio di infezione (ad es. mal di gola, febbre).

#### *Ipersensibilità/angioedema*

Un angioedema al volto, alle estremità, alle labbra, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe è stato raramente segnalato in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, perindopril incluso. Ciò può verificarsi in qualunque momento durante la terapia. In questi casi il trattamento con perindopril deve essere immediatamente interrotto e deve essere intrapreso un controllo appropriato per assicurare la completa risoluzione dei sintomi prima della dimissione del paziente. Nel caso di edema limitato al volto e alle labbra la reazione si è generalmente risolta senza trattamento, sebbene gli antistaminici siano stati utili nell'alleviare i sintomi.

Un angioedema associato ad un edema laringeo può essere fatale. Nel caso in cui ci sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, che può provocare l'ostruzione delle vie aeree, deve essere somministrata prontamente una terapia appropriata, che può includere una soluzione di adrenalina sottocutanea a 1:1000 (da 0,3 ml a 0,5 ml ) e/o misure per il mantenimento della pervietà delle vie aeree.

Nei pazienti di razza nera trattati con ACE inibitori è stata riportata una maggiore incidenza di angioedema rispetto ai pazienti di altre razze.

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

È stato riportato raramente angioedema intestinale in pazienti trattati con ACE inibitori. Tali pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non vi era una precedente anamnesi di angioedema del viso e i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato tramite procedure che includevano TAC addominale o ultrasuoni o con la chirurgia e i sintomi si sono risolti dopo la sospensione dell'ACE inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti in trattamento con ACE inibitori che presentano dolore addominale.

Uso concomitante di inibitori di mTOR (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus): per i pazienti che assumono una terapia concomitante con inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) può aumentare il rischio di angioedema (ad es. gonfiore delle vie respiratorie o della lingua, con o senza insufficienza respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

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

Sono stati riportati casi isolati di gravi reazioni anafilattoidi, con rischio per la vita del soggetto, in pazienti in terapia con ACE inibitori, sottoposti a un trattamento desensibilizzante a base di veleno di imenotteri (api, vespe). Gli ACE inibitori devono essere impiegati con cautela in pazienti allergici in fase di desensibilizzazione ed evitati in coloro che si stanno sottoponendo a immunoterapia con veleno. Tuttavia, tali reazioni potrebbero essere prevenute sospendendo temporaneamente l'ACE inibitore almeno 24 ore prima di intraprendere il trattamento desensibilizzante, in quei pazienti che necessitano sia del trattamento con ACE inibitori che del trattamento di desensibilizzazione.

#### *Reazioni anafilattoidi durante aferesi delle LDL*

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

#### *Pazienti in emodialisi*

Reazioni anafilattoidi sono state segnalate in pazienti in dialisi con membrane ad alto flusso (ad es. AN 69®) e in terapia concomitante con ACE inibitori. In tali pazienti deve essere preso in considerazione l'impiego di un tipo diverso di membrane per dialisi o di una classe diversa di agenti antipertensivi.

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

L'associazione di perindopril con diuretici risparmiatori di potassio, sali di potassio deve normalmente essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

#### *Gravidanza*

La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. Salvo che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore, per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

#### *Correlate ad indapamide*

In caso di ridotta funzionalità epatica, i diuretici tiazidici e tiazido-simili possono provocare un'encefalopatia epatica. In questi casi, la somministrazione del diuretico deve essere immediatamente interrotta.

#### *Fotosensibilità*

Sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità con diuretici tiazidici e tiazido-simili (vedere paragrafo 4.8). Se la reazione di fotosensibilità compare durante il trattamento, il trattamento deve essere interrotto. In caso sia comunque necessaria la risomministrazione del diuretico bisogna raccomandare di proteggere le aree esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

#### *Precauzioni di impiego*

##### *Comuni per perindopril e per indapamide*

##### *Insufficienza renale:*

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

In caso di insufficienza renale grave e moderata (clearance della creatinina < 60 ml/min), il trattamento è controindicato.

In alcuni pazienti ipertesi senza lesioni renali apparenti preesistenti e per i quali gli esami del sangue relativi alla funzionalità renale mostrano una insufficienza renale funzionale, il trattamento deve essere interrotto ed eventualmente ripreso con una ridotta posologia oppure con uno solo dei componenti.

In tali pazienti la normale pratica medica dovrà prevedere un controllo frequente del potassio e della creatinina, dopo due settimane di trattamento e successivamente ogni due mesi durante il periodo di stabilità terapeutica. Insufficienza renale è stata evidenziata principalmente nei pazienti con grave insufficienza cardiaca o insufficienza renale di base, compresa la stenosi dell'arteria renale.

Il farmaco è normalmente da evitare in caso di stenosi bilaterale dell'arteria renale o di funzionalità ridotta ad un solo rene.

##### *Ipotensione e deplezione idrica ed elettrolitica*

Esiste il rischio di improvvisa ipotensione in presenza di preesistente deplezione sodica (in particolare in pazienti con stenosi dell'arteria renale). Pertanto, devono essere sistematicamente effettuati test al fine di evidenziare segni clinici di deplezione idrica ed elettrolitica, che può sopraggiungere in occasione di un episodio intercorrente di diarrea o di vomito. In tali pazienti deve essere effettuato un controllo regolare degli elettroliti plasmatici.

Una marcata ipotensione può richiedere l'esecuzione di un'infusione endovenosa di soluzione salina isotonica.

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

##### *Livelli di potassio*

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

L'associazione di perindopril e Indapamide non impedisce la comparsa di ipokaliemia, soprattutto nei pazienti diabetici o affetti da insufficienza renale. Come per ogni altro antipertensivo in associazione con un diuretico, deve essere effettuato un monitoraggio regolare dei livelli di potassio plasmatico.

#### *Lattosio*

Perindopril e Indapamide Krka non deve essere somministrato a pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio.

#### Correlate a perindopril

##### *Tosse:*

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

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### *Rischio di ipotensione arteriosa e/o di insufficienza renale (nei casi di insufficienza cardiaca, di deplezione idrica ed elettrolitica, ecc...).*

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

Il blocco di questo sistema da parte di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina può pertanto provocare, soprattutto a seguito della prima somministrazione e nel corso delle prime due settimane di trattamento, un brusco calo pressorio e/o un innalzamento dei livelli di creatinina plasmatica, segno di un'insufficienza renale funzionale. Occasionalmente questa può essere ad insorgenza acuta, benché rara, e dopo un intervallo di tempo di insorgenza variabile.

In tali casi, il trattamento deve quindi essere iniziato ad una dose più bassa che sarà progressivamente aumentata.

#### *Persone anziane*

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

#### *Pazienti con aterosclerosi nota*

Il rischio di ipotensione è presente in tutti i pazienti, ma si dovrà essere particolarmente prudenti con quei pazienti affetti da cardiopatia ischemica o insufficienza circolatoria cerebrale, iniziando il trattamento a dosaggio ridotto.

#### *Ipertensione renovascolare*

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

#### Perindopril e Indapamide Krka 2 mg/0,625 mg e 4 mg/1,25 mg compresse

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

#### Perindopril e Indapamide Krka 8 mg/2,5 mg compresse

Il trattamento con Perindopril e Indapamide Krka 8 mg/2,5 mg non è indicato in pazienti con stenosi dell'arteria renale sospetta o conclamata, perché il trattamento deve essere avviato in ambiente ospedaliero a una dose inferiore a quella di Perindopril e Indapamide Krka 8 mg /2,5 mg.

#### *Altre popolazioni a rischio*

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

In pazienti con grave insufficienza cardiaca (grado IV) o in pazienti con diabete mellito insulino-dipendente (tendenza spontanea all'aumento dei livelli di potassio), il trattamento deve essere avviato sotto supervisione medica con una dose iniziale ridotta, quindi Perindopril e Indapamide Krka 8 mg/2,5 mg non è adatto per il dosaggio iniziale. Non deve essere interrotto un eventuale trattamento con beta-bloccanti nei pazienti ipertesi con insufficienza coronarica: l'ACE inibitore deve essere associato al beta-bloccante.

#### *Pazienti diabetici*

Nei pazienti diabetici precedentemente trattati con agenti antidiabetici orali o insulina, i livelli di glicemia devono essere strettamente controllati durante il primo mese di terapia con un ACE inibitore.

#### *Differenze etniche*

Al pari di altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, perindopril può essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa in pazienti di razza nera rispetto ai pazienti di altre razze, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di ridotte concentrazioni di renina nella popolazione ipertesa di razza nera.

#### *Intervento chirurgico/anestesia*

In caso di anestesia, ed a maggior ragione se l'anestesia è effettuata con agenti a potenziale ipotensivo, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina possono provocare ipotensione.

L'interruzione del trattamento, quando possibile, deve essere praticata un giorno prima dell'intervento chirurgico per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina a lunga durata d'azione, come il perindopril.

#### *Stenosi delle valvole aortica o mitralica / cardiomiopatia ipertrofica*

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

#### *Insufficienza epatica*

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

#### *Iperpotassiemia*

In alcuni pazienti in terapia con ACE inibitori, perindopril incluso, è stato osservato un aumento delle concentrazioni sieriche di potassio. I fattori di rischio per l'insorgenza di iperpotassiemia includono insufficienza renale, compromissione della funzione renale, età (> 70 anni), diabete mellito, eventi concomitanti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (ad es., spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; sono inoltre a rischio più elevato i pazienti che assumono altri farmaci associati ad un incremento del potassio plasmatico (es. eparina). L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, o sostituti del sale contenenti potassio, può portare, in particolare nei pazienti con funzione renale compromessa, ad un aumento significativo dei livelli plasmatici di potassio. L'iperpotassiemia può causare serie e talvolta fatali aritmie. Se l'uso concomitante degli agenti sopra menzionati è ritenuto opportuno, essi devono essere utilizzati con cautela e deve essere effettuato un frequente monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

#### *Correlate ad indapamide:*

##### *Equilibrio idrico e bilanciamento elettrolitico:*

##### *Livelli di sodio:*

Devono essere controllati prima di iniziare il trattamento e, in seguito, ad intervalli regolari. Un trattamento diuretico può infatti provocare una riduzione dei livelli di sodio, con conseguenze a volte gravi. Il calo dei livelli di sodio può essere inizialmente asintomatico e quindi è indispensabile un controllo regolare. Il controllo deve essere più frequente nei pazienti anziani e nei cirrotici (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

##### *Livelli di potassio*

La deplezione potassica con ipopotassiemia rappresenta il rischio maggiore dei diuretici tiazidici e tiazido-simili. Il rischio di insorgenza di livelli ridotti di potassio (< 3,4 mmol/l) deve essere prevenuto in alcune popolazioni ad alto rischio quali i soggetti anziani e/o denutriti, che siano o meno in trattamento con più farmaci, i pazienti cirrotici con edema e ascite, i coronaropatici ed i pazienti con insufficienza cardiaca.

In questi casi, infatti, l'ipopotassiemia potenzia la tossicità cardiaca dei glucosidi digitalici ed il rischio di patologie del ritmo cardiaco.

Anche i soggetti che presentano un intervallo QT lungo, sia di origine congenita che iatrogena, sono a rischio. L'ipopotassiemia, come pure la bradicardia, agisce come fattore che favorisce la comparsa di gravi patologie del ritmo cardiaco, soprattutto di torsioni di punta, che possono essere fatali.

In tutti questi casi, è necessario un controllo più frequente dei livelli di potassio. Il primo controllo dei livelli di potassio plasmatico deve essere effettuato nel corso della prima settimana che segue l'inizio del trattamento.

Se si evidenziano bassi livelli di potassio è necessaria la loro correzione.

#### *Livelli di calcio*

I diuretici tiazidici e tiazido-simili possono ridurre l'escrezione urinaria del calcio e provocare un leggero e transitorio aumento dei livelli plasmatici del calcio. Un aumento marcato dei livelli di calcio può essere correlato ad un iperparatiroidismo non diagnosticato. In questi casi il trattamento deve essere interrotto prima di esplorare la funzione paratiroidea.

#### *Glicemia*

Nei pazienti diabetici, è importante effettuare un controllo della glicemia soprattutto in presenza di bassi livelli di potassio.

#### *Acido urico*

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

#### *Funzione renale e diuretici*

I diuretici tiazidici e tiazido-simili sono pienamente efficaci solamente se la funzione renale è normale o leggermente compromessa (nell'adulto, livelli di creatinina inferiori a valori dell'ordine di 25 mg/l, ovvero 220  $\mu$ mol/l).

Nel soggetto anziano, il valore dei livelli di creatinina nel plasma deve essere adattato tenendo conto dell'età, del peso e del sesso del paziente, secondo la formula di Cockcroft:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{età}) \times \text{peso corporeo} / 0,814 \times \text{livelli di creatinina nel plasma}$$

con l'età espressa in anni,

il peso corporeo espresso in Kg,

il valore di creatinina plasmatica espressa in  $\mu$ mol/l.

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

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

#### *Atleti*

Gli atleti devono sapere che questo prodotto contiene un principio attivo che può determinare una reazione positiva ai test antidoping.

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

#### Comuni per perindopril e indapamide:

##### *Uso concomitante da evitare*

Litio: aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della tossicità sono stati evidenziati durante la somministrazione concomitante di litio con ACE inibitori. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può ulteriormente aumentare i livelli di litio ed elevare il rischio di tossicità da litio con gli ACE inibitori. L'associazione perindopril e Indapamide con litio deve essere evitata, ma qualora tale associazione si rendesse necessaria, deve essere effettuato un controllo rigoroso dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

##### *Usi concomitanti che necessitano di particolari precauzioni di impiego:*

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).



- Baclofene: potenziamento dell'effetto antipertensivo. Controllo della pressione arteriosa e della funzione renale; se necessario, adattamento della posologia dell'antipertensivo.
- Farmaci antinfiammatori non steroidei (compreso l'acido acetilsalicilico a dosi elevate): quando gli ACE inibitori vengono somministrati contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (ad es. l'acido acetilsalicilico a regimi di dosaggio antinfiammatorio, inibitori delle COX-2 e FANS non selettivi), può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. L'uso concomitante di ACE inibitori e di FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzionalità renale, compresa l'insufficienza renale acuta, e ad un aumento del potassio sierico, in particolare nei pazienti con una preesistente insufficienza renale; tale combinazione deve essere somministrata con cautela, in particolare nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e, in seguito, periodicamente.

*Uso concomitante da tenere sotto sorveglianza:*

- Antidepressivi imipramino-simili (triciclici), neurolettici: aumento dell'effetto antipertensivo e aumento del rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo).
- Corticosteroidi, tetracosactide: riduzione dell'effetto antipertensivo (ritenzione idrica e salina causata dai corticosteroidi)
- Altri agenti antipertensivi: l'uso di altri agenti antipertensivi con perindopril/indapamide può indurre un'ulteriore effetto di abbassamento della pressione sanguigna.

Correlate a perindopril:

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

*Usi concomitanti da evitare:*

- Racecadotril: è noto che gli ACE inibitori (ad es. perindopril) possono causare angioedema. Questo rischio può essere aumentato quando usati in concomitanza con racecadotril (un medicinale utilizzato per il trattamento della diarrea acuta).
- Inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus): pazienti che assumono una terapia concomitante con inibitori di mTOR possono presentare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).
- Diuretici risparmiatori di potassio (spironolattone, triamterene, da soli o in associazione), sali di potassio: gli ACE inibitori diminuiscono la perdita di potassio indotta da diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio, ad esempio spironolattone, triamterene o amiloride, gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono portare a significativi aumenti del potassio sierico (potenzialmente letali). Se è prescritto l'uso concomitante di questi farmaci per la presenza di ipopotassiemia documentata, gli stessi devono essere utilizzati con cautela e con un frequente monitoraggio del potassio sierico e tramite ECG.

*Usi concomitanti che necessitano di particolari precauzioni:*

- Antidiabetici (insulina, sulfonamidi ipoglicemizzanti): descritto per captopril e enalapril.

L'utilizzo degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina può provocare nel diabetico trattato con insulina o sulfamidici ipoglicemizzanti un aumento dell'effetto ipoglicemizzante. La comparsa di episodi ipoglicemici è molto rara (il miglioramento della tolleranza al glucosio comporta una riduzione del fabbisogno di insulina).

*Uso concomitante da tenere sotto sorveglianza:*

- Allopurinolo, citostatici o agenti immunosoppressori, corticosteroidi sistemici o procainamide: la somministrazione concomitante con ACE inibitori può portare a un incremento del rischio di leucopenia.
- Farmaci anestetici: gli ACE inibitori possono potenziare l'effetto ipotensivo di alcuni farmaci anestetici.
- Diuretici (tiazidi o diuretici dell'ansa): un precedente trattamento con alte dosi di diuretici può comportare una deplezione del volume e un rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con perindopril.
- Oro: raramente sono state riportate reazioni nitritoidi (i sintomi comprendono vampate al volto, nausea, vomito e ipotensione) in pazienti in trattamento con oro per via iniettabile (sodio aurotiomalato) e concomitante terapia con ACE inibitori, incluso perindopril.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

### Correlate ad indapamide

Associazioni che necessitano particolari attenzioni:

- Farmaci che provocano *torsioni di punta*: per il rischio di ipopotassiemia, l'indapamide deve essere somministrata con cautela quando è in associazione con farmaci che inducono *torsioni di punta* come gli antiaritmici di classe IA (chinidina, idrochinidina, disopiramide); gli antiaritmici di classe III (amiodarone, dofetilide, ibutilide, bretilio, sotalolo); alcuni neurolettici (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidi (amisulpiride, sulpiride, sultopride, tiapride), butirrofenoni (droperidolo, aloperidolo), altri neurolettici (pimozide); altre sostanze quali bepridil, cisapride, difemanile, eritromicina IV, alofantrina, mizolastina, moxifloxacina, pentamidina, sparfloxacina, vincamina IV, metadone, astemizolo, terfenadina. Per prevenire l'abbassamento dei livelli di potassio ed eventualmente correggerli: effettuare un controllo dell'intervallo QT.
- Farmaci che inducono ipopotassiemia: amfotericina B (via endovenosa), glucorticoidi e mineralcorticoidi (via sistemica), tetracosactide, lassativi stimolanti: aumento del rischio di riduzione dei livelli di potassio (effetto additivo). Controllo dei livelli di potassio ed eventuale correzione; particolare attenzione richiedono i casi trattati con glucosidi digitalici. Devono essere utilizzati lassativi non stimolanti.
- Glucosidi Digitalici: la riduzione dei livelli di potassio favorisce gli effetti tossici dei glucosidi digitalici. È necessario il controllo dei livelli di potassio e dell'ECG e, se necessario, riconsiderare il trattamento.

Usi concomitanti da tenere sotto sorveglianza:

- Metformina: acidosi lattica dovuta alla metformina scatenata da un'eventuale insufficienza renale funzionale correlata ai diuretici e più specificamente ai diuretici dell'ansa. Non utilizzare la metformina se i livelli di creatinina plasmatica superano 15 mg/l (135 micromol/l) nell'uomo e 12 mg/l (110 micromol/l) nelle donne.
- Mezzi di contrasto iodati: in caso di disidratazione provocata dai diuretici, c'è un aumentato rischio di insufficienza renale acuta, in particolare quando vengono utilizzati alti dosaggi di mezzi di contrasto iodati. Deve essere effettuata una reidratazione prima della somministrazione del mezzo iodato.
- Calcio (sali di): rischio di un aumento dei livelli di calcio dovuto alla ridotta eliminazione del calcio per via urinaria.
- Ciclosporina: rischio di aumento dei livelli di creatinina senza variazione dei livelli circolanti di ciclosporina, anche in assenza di deplezione idrica e salina.

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

A causa degli effetti dei singoli componenti di questo prodotto di combinazione su gravidanza e allattamento, Perindopril e Indapamide Krka deve essere evitato durante il primo trimestre di gravidanza. Perindopril e Indapamide Krka è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza.

Perindopril e Indapamide Krka è controindicato durante l'allattamento. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia con Perindopril e Indapamide Krka tenendo in considerazione il beneficio della terapia per la madre.

### Gravidanza

Correlati a perindopril:

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

L'evidenza epidemiologica relativa al rischio di teratogenicità, a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale

(insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3). In caso di esposizione agli ACE-inibitori a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si consiglia un controllo ecografico della funzione renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto ACE-inibitori dovrebbero essere tenuti sotto stretto controllo per ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Correlati ad indapamide

L'esposizione prolungata ai tiazidi durante il terzo trimestre di gravidanza può ridurre il volume del plasma materno nonché il flusso sanguigno utero-placentare e quindi provocare ischemia feto-placentare e ritardo nella crescita. Inoltre, sono stati riportati rari casi di ipoglicemia e trombocitopenia in neonati dovute ad esposizione al termine della gravidanza.

#### Allattamento

Perindopril e Indapamide Krka è controindicato durante l'allattamento.

#### Correlati a perindopril

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di perindopril durante l'allattamento, perindopril deve essere evitato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

#### Correlati ad indapamide

L'indapamide è escreta nel latte materno. L'Indapamide è strettamente correlata ai diuretici tiazidici per i quali è stata osservata, durante l'allattamento, una diminuzione o anche una soppressione della produzione di latte materno. Possono manifestarsi ipersensibilità ai farmaci derivati delle sulfonamidi, ipopotassiemia e ittero nucleare.

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

#### *Correlati a perindopril, indapamide e Perindopril e Indapamide Krka:*

Né i due principi attivi, né la loro combinazione alterano la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, tuttavia in alcuni pazienti possono verificarsi reazioni individuali legate all'ipotensione, soprattutto all'inizio del trattamento o in combinazione con un altro medicinale antipertensivo.

Di conseguenza, la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari può risultare alterata.

### **4.8 Effetti indesiderati**

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

Il due per cento dei pazienti in trattamento con Perindopril e Indapamide Krka 2 mg/0,625 mg compresse presenta ipopotassiemia (livello di potassio < 3,4 mmol/l).

Il quattro per cento dei pazienti in trattamento con Perindopril e Indapamide Krka 4 mg/1,25 mg compresse presenta ipokaliemia (livello di potassio < 3,4 mmol/l).

Il sei per cento dei pazienti in trattamento con Perindopril e Indapamide Krka 8 mg/2,5 mg compresse presenta ipopotassiemia (livello di potassio < 3,4 mmol/l).

I seguenti effetti indesiderati che possono essere osservati durante il trattamento sono stati classificati secondo la seguente frequenza:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100$ , <1/10)

Non comune ( $\geq 1/1.000$ , <1/100)

Raro ( $\geq 1/10.000$ , <1/1.000)

Molto raro (<1/10.000)

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

#### *Patologie del sistema emolinfopoietico:*

##### Molto raro:

- trombocitopenia, leucopenia/neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica, anemia emolitica.
- Anemia è stata evidenziata in pazienti particolari (sottoposti a trapianto di rene, emodializzati) sotto trattamento

con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (vedere paragrafo 4.4).

*Disturbi psichiatrici:*

Non comune:

- Disturbi dell'umore o del sonno

*Patologie del sistema nervoso:*

Comune:

- Parestesia, cefalea, astenia, sensazioni di capogiro, vertigine.

Molto raro:

- confusione.

Non nota

- Sincope

*Patologie dell'occhio:*

Comune:

- alterazioni della visione.

*Patologie dell'orecchio e del labirinto:*

Comune:

- tinnito.

*Patologie cardiache:*

Molto raro:

- aritmia inclusa bradicardia, tachicardia ventricolare, fibrillazione atriale, angina pectoris e infarto miocardico probabilmente secondari a marcata ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4).

Non nota:

Torsioni di punta (potenzialmente fatali) (vedere paragrafo 4.4 e 4.5).

*Patologie vascolari:*

Comune:

- ipotensione ortostatica e non (vedere paragrafo 4.4).

-

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:*

Comune:

- con l'utilizzo degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stata riferita la comparsa di tosse secca caratterizzata dalla sua persistenza e dalla sua scomparsa alla sospensione del trattamento. Una eziologia iatrogena deve essere presa in considerazione in presenza di tale sintomo. Dispnea.

Non comune:

- broncospasmo.

Molto raro:

- polmonite eosinofila, rinite.

*Patologie gastrointestinali:*

Comune:

- costipazione, secchezza della bocca, nausea, dolore epigastrico, anoressia, vomito, dolore addominale, disturbo del gusto, dispepsia, diarrea.

Molto raro:

- pancreatite.

*Patologie epatobiliari:*

Molto raro:

- epatite, sia citolitica che colestatica (vedere paragrafo 4.4).

Non noto:

- in caso di insufficienza epatica, possibilità di comparsa di encefalopatia epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:*

Comune:

- eruzione cutanea, prurito, eruzioni maculopapulose.

Non comune:

- angioedema al volto, alle estremità, alle labbra, alle mucose, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe, orticaria (vedere paragrafo 4.4).
- Reazioni di ipersensibilità, principalmente a livello dermatologico, in soggetti predisposti a manifestazioni allergiche e asmatiche.
- Porpora.
- Possibilità di aggravamento di un lupus eritematoso acuto sistemico preesistente.

Raro:

- Aggravamento della psoriasi

Molto raro:

- eritema multiforme, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens Johnson.
- Sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4).

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:*

Comune:

- crampi.

*Patologie renali e urinarie:*

Non comune:

- insufficienza renale.

Molto raro:

- insufficienza renale acuta.

*Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:*

Non comune:

- impotenza.

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:*

Comune:

- astenia.

Non comune:

- sudorazione.

*Esami diagnostici:*

Non nota:

- Elettrocardiogramma con QT prolungato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- Aumento dei livelli di acido urico e dei livelli della glicemia durante il trattamento.
- Elevati livelli di enzimi epatici.
- Aumento moderato dell'urea e dei livelli di creatinina plasmatica, reversibile in seguito all'interruzione del trattamento. Tale incremento è più frequente in caso di stenosi dell'arteria renale, ipertensione arteriosa trattata con diuretici, insufficienza renale.

*Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Raro:

- Ipercalcemia.

Non nota:

- Deplezione di potassio con riduzione particolarmente grave dei livelli di potassio in alcune popolazioni a rischio (vedere paragrafo 4.4).
- Aumento dei livelli di potassio, generalmente transitorio.
- Iponatriemia con ipovolemia che provoca disidratazione e ipotensione ortostatica.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

In caso di sovradosaggio, la reazione avversa più ricorrente è l'ipotensione a volte associata a nausea, vomito, crampi, vertigini, sonnolenza, stato confusionale, oliguria che può progredire fino all'anuria (causata da ipovolemia). Possono manifestarsi anche disturbi dell'equilibrio idrico e salino (ridotti livelli di sodio, ridotti livelli di potassio).

### Trattamento

Le prime misure da prendere consistono nell'eliminare rapidamente il(i) prodotto(i) ingerito(i) attraverso la lavanda gastrica e/o la somministrazione di carbone attivo e il rapido ripristino dell'equilibrio elettrolitico e dei fluidi, fino a normalizzazione, in un centro specializzato.

In caso di marcata ipotensione, è consigliabile porre il paziente in posizione supina, con le gambe sollevate e, se necessario, effettuare un'infusione endovenosa di soluzione isotonica di cloruro di sodio o qualunque altro mezzo di espansione volêmica.

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ACE-INIBITORI, COMBINAZIONI, perindopril e diuretici, codice ATC: C09BA04.

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

### Meccanismo d'azione

Correlato a Perindopril e Indapamide Krka

Gli effetti antipertensivi dei due componenti si sommano in modo sinergico in Perindopril e Indapamide Krka.

### Correlato a perindopril

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

Ne consegue:

- una riduzione della secrezione di aldosterone,
- un aumento dell'attività della renina plasmatica, poiché l'aldosterone non esercita più un feed-back negativo,
- un calo delle resistenze vascolari periferiche totali con un'attività più marcata sul letto vascolare del muscolo e del rene, non accompagnata da ritenzione idrosalina, né da tachicardia riflessa, in trattamento cronico.

L'azione antipertensiva di perindopril si manifesta anche nei soggetti con concentrazioni basse o normali di renina.

Perindopril agisce per mezzo del suo metabolita attivo, il perindoprilato; gli altri metaboliti sono inattivi.

Perindopril riduce il carico di lavoro del cuore:

- attraverso un effetto vasodilatatorio venoso, probabilmente dovuto a modifiche del metabolismo delle prostaglandine: riduzione del pre-carico,
- attraverso una riduzione delle resistenze periferiche totali: riduzione del post-carico.

Gli studi condotti in pazienti con insufficienza cardiaca hanno evidenziato:

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

Anche le prove da sforzo risultano migliorate.

#### Correlato ad indapamide

Indapamide è un derivato sulfonamidico con un anello indolico, farmacologicamente correlato al gruppo dei diuretici tiazidici. Indapamide agisce inibendo il riassorbimento del sodio a livello del segmento corticale di diluizione. Aumenta l'escrezione urinaria del sodio e dei cloruri e, in minore quantità, l'escrezione di potassio e di magnesio, accrescendo in questo modo la diuresi ed esercitando un'azione antipertensiva.

#### Effetti farmacodinamici.

#### Correlate a Perindopril e Indapamide Krka

Nei pazienti ipertesi di qualunque età, Perindopril e Indapamide Krka esercita un effetto antipertensivo dose-dipendente sulla pressione arteriosa diastolica e sistolica in posizione supina ed eretta. L'effetto antipertensivo perdura per 24 ore. La diminuzione pressoria è raggiunta in meno di 1 mese, senza tachifilassi; l'interruzione del trattamento non è accompagnata da fenomeni di "rebound". Nel corso di studi clinici, la somministrazione concomitante di perindopril e di Indapamide ha evidenziato effetti antipertensivi di tipo sinergico rispetto ai due prodotti somministrati separatamente.

#### Solo Perindopril e Indapamide Krka 2 mg/0,625 mg compresse

Non è stato studiato l'effetto della combinazione a dosaggio ridotto di Perindopril e Indapamide Krka 2 mg/0.625 mg sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolare.

PICXEL, studio multicentrico, randomizzato, controllato, in doppio cieco, ha valutato attraverso l'uso della ecocardiografia, l'effetto dell'associazione perindopril/indapamide sull'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) rispetto alla monoterapia con enalapril.

Nello studio PICXEL, i pazienti ipertesi con IVS (definita come indice di massa ventricolare sinistra (IMVS) >120 g/m<sup>2</sup> nell'uomo e > 100 g/m<sup>2</sup> nella donna) sono stati randomizzati ciascuno con perindopril 2 mg/Indapamide 0,625 mg, o con enalapril 10 mg, una volta al giorno per un anno di terapia. La dose è stata titolata sulla base dei valori pressori, fino a perindopril 8 mg e Indapamide 2,5 mg o enalapril 40 mg una volta al giorno. Solo il 34% dei pazienti è rimasto in trattamento con perindopril 2 mg/Indapamide 0,625 mg (versus 20% con enalapril 10 mg).

Al termine del trattamento, l'indice di massa ventricolare sinistra (IMVS) era diminuito in maniera più evidente nel gruppo trattato con perindopril/Indapamide (-10,1 g/m<sup>2</sup>) rispetto al gruppo trattato con enalapril (-1,1 g/m<sup>2</sup>) nell'intera popolazione dei pazienti randomizzati. La differenza tra i gruppi sulla variazione dell'indice di massa ventricolare sinistra (IMVS) è stata di -8,3 (95% CI (-11,5;-5,0), p < 0,0001).

Un effetto migliore su LVMI è stato ottenuto con dosi più elevate di perindopril/indapamide rispetto a quelle autorizzate per questo medicinale.

Un effetto migliore su LVMI è stato ottenuto con perindopril 8 mg/Indapamide 2,5 mg.

Per quanto riguarda la pressione arteriosa, le differenze medie stimate tra i gruppi nella popolazione randomizzata, sono state rispettivamente -5,8 mmHg (95% CI (-7,9;-3,7), p < 0,0001) per la pressione arteriosa sistolica e -2,3 mmHg (95% CI (-3,6;-0,9), p = 0,0004) per la PAD pressione arteriosa diastolica, a favore del gruppo perindopril/Indapamide.

#### Correlate a perindopril.

Perindopril è attivo in tutti gli stadi dell'ipertensione arteriosa: da lieve a moderata fino a grave. È stata osservata una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica, in clinostatismo e in ortostatismo.

Il picco dell'effetto antipertensivo sopraggiunge 4–6 ore dopo una singola somministrazione e si mantiene per almeno 24 ore.

C'è un alto grado di blocco residuo dell'enzima di conversione dell'angiotensina dopo 24 ore, intorno all'80%.

Nei pazienti che rispondono, la normalizzazione della pressione ematica è raggiunta dopo un mese di trattamento e viene mantenuta senza tachifilassi.

La sospensione del trattamento non è accompagnata da fenomeni di "rebound" sull'ipertensione.

Perindopril possiede proprietà vasodilatatorie e di ripristino dell'elasticità dei grossi tronchi arteriosi, corregge modifiche istomorfometriche nella resistenza delle arterie e determina una riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Correlate ad indapamide

Indapamide, in monoterapia, produce un effetto antipertensivo che perdura per 24 ore; tale effetto si evidenzia a dosi alle quali l'effetto diuretico è minimo.

La sua azione antipertensiva è proporzionale al miglioramento della "compliance" arteriosa e ad una riduzione delle resistenze vascolari periferiche arteriolari e totali.

L'Indapamide riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

Quando si supera una certa dose di diuretico tiazidico e diuretici tiazido-correlati, l'effetto antipertensivo raggiunge un "plateau", mentre gli effetti avversi continuano ad aumentare. In caso di inefficacia del trattamento, la dose non deve essere aumentata.

È stato inoltre evidenziato che nel breve, medio e lungo termine, nei pazienti ipertesi l'indapamide:

- non ha effetto sul metabolismo lipidico: trigliceridi, LDL-colesterolo e HDL-colesterolo,
- non ha effetto sul metabolismo glucidico dei carboidrati, anche nei pazienti diabetici ipertesi.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Correlate a Perindopril e Indapamide Krka

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

#### *Correlate a perindopril*

##### Assorbimento

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di perindopril è rapido e si raggiunge il picco di concentrazione entro un'ora. L'emivita plasmatica di perindopril è di un'ora.

##### Biotrasformazione

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



Poiché l'assunzione di cibo riduce la conversione a perindoprilato, e dunque la biodisponibilità, il perindopril sale di tert-butilamina deve essere somministrato per via orale in un'unica dose giornaliera al mattino prima del pasto. È stata dimostrata una correlazione lineare tra la dose di perindopril assunta e la relativa concentrazione plasmatica.

#### Distribuzione

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

#### Eliminazione

Il perindoprilato è eliminato con le urine e l'emivita terminale della frazione libera è di circa 17 ore, con il raggiungimento dello stato stazionario (steady-state) entro 4 giorni.

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

La clearance di dialisi di perindoprilato è di 70 ml/min.

#### Danno epatico

Nel pazienti cirrotici, la cinetica di perindopril risulta modificata: la clearance epatica della molecola madre è ridotta della metà. Tuttavia, la quantità di perindoprilato formatasi non viene ridotta e non è quindi necessario un adattamento della posologia (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### *Correlate a indapamide*

#### Assorbimento

Indapamide è rapidamente e totalmente assorbita dal tratto digerente.

Il picco plasmatico massimo è raggiunto nell'uomo circa un'ora dopo l'assunzione orale del farmaco. La percentuale di legame con le proteine plasmatiche è del 79%.

#### Eliminazione

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

#### Insufficienza renale

I parametri farmacocinetici non si modificano nel paziente con insufficienza renale.

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

Perindopril e Indapamide Krka ha una tossicità leggermente superiore a quella dei suoi componenti singoli. Le manifestazioni renali non sembrano essere potenziate nel ratto. Comunque l'associazione ha evidenziato una tossicità a carico dell'apparato digerente nel cane e gli effetti tossici sembrano aumentati nelle femmine di ratto (se comparati con perindopril). Ciò nonostante, tali effetti avversi si sono però manifestati ad alti dosaggi, se comparati a quelli utilizzati in terapia.

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Calcio cloruro esaidrato  
Lattosio monoidrato  
Crospovidone  
Cellulosa microcristallina  
Sodio bicarbonato  
Silice colloidale idrata  
Magnesio stearato

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

3 anni.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

2 mg/0,625 mg

4 mg/1,25 mg

Non conservare a temperature superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

8 mg/2,5 mg

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (OPA/Al/PVC/Al) da 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 o 100 compresse in scatola di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarjenska Cesta, 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

AIC n. 042460016 2 mg/0,625 mg compresse – 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 042460028 2 mg/0,625 mg compresse – 20 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 042460030 2 mg/0,625 mg compresse – 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 042460042 2 mg/0,625 mg compresse – 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 042460055 2 mg/0,625 mg compresse – 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 042460067 2 mg/0,625 mg compresse – 56 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 042460079 2 mg/0,625 mg compresse – 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 042460081 2 mg/0,625 mg compresse – 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 042460093 2 mg/0,625 mg compresse – 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 042460105 4 mg/1,25 mg compresse – 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 042460117 4 mg/1,25 mg compresse – 20 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 042460129 4 mg/1,25 mg compresse – 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 042460131 4 mg/1,25 mg compresse – 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 042460143 4 mg/1,25 mg compresse – 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 042460156 4 mg/1,25 mg compresse – 56 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 042460168 4 mg/1,25 mg compresse – 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 042460170 4 mg/1,25 mg compresse – 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 042460182 4 mg/1,25 mg compresse – 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

AIC n. 042460194 8 mg/2,5 mg compresse – 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 042460206 8 mg/2,5 mg compresse – 20 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 042460218 8 mg/2,5 mg compresse – 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 042460220 8 mg/2,5 mg compresse – 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 042460232 8 mg/2,5 mg compresse – 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 042460244 8 mg/2,5 mg compresse – 56 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 042460257 8 mg/2,5 mg compresse – 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 042460269 8 mg/2,5 mg compresse – 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 042460271 8 mg/2,5 mg compresse – 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

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

Data di prima autorizzazione: 24/09/2013

Data dell'ultimo rinnovo:

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