

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Perindopril Mylan Generics Italia 2 mg compresse

Perindopril Mylan Generics Italia 4 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Perindopril Mylan Generics Italia 2 mg

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

Perindopril Mylan Generics Italia 4 mg

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

Eccipienti con effetto noto: lattosio monoidrato.

Perindopril Mylan Generics Italia 2 mg: ogni compressa contiene 36,14 mg di lattosio monoidrato.

Perindopril Mylan Generics Italia 4 mg: ogni compressa contiene 72,28 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa 2 mg: bianca, rotonda, leggermente biconvessa con bordi smussati.

Compressa 4 mg: bianca, ovale, leggermente biconvessa con bordi smussati e incisa su un lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione.

Insufficienza cardiaca

Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.

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:

Il perindopril 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 dose iniziale raccomandata è 4 mg in un'unica somministrazione al mattino.

Nei pazienti con forte stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (in particolare ipertensione renovascolare, deplezione di volume e/o salina, 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 di iniziare il trattamento con una dose di 2 mg e sotto controllo medico.

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

Dunque, si raccomanda cautela, dato che questi pazienti possono presentare deplezione di volume e/o salina.

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

Nei pazienti ipertesi in cui il diuretico non può essere sospeso, il trattamento con perindopril deve essere iniziato alla dose di 2 mg. La funzionalità renale e la potassiemia devono essere tenute sotto controllo. La dose di perindopril deve essere successivamente adattata in funzione della risposta pressoria. Se richiesto, la terapia diuretica può essere reintrodotta.

Pazienti anziani

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, se necessario, a 8 mg in base alla funzionalità renale (vedere la tabella sottostante).

Insufficienza cardiaca sintomatica:

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

Tale dose può essere aumentata, se tollerata, fino a 4 mg in un'unica assunzione giornaliera, con incrementi di 2 mg ad intervalli non inferiori alle 2 settimane. Gli aggiustamenti posologici devono avvenire in base alla risposta clinica individuale del paziente.

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

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

Coronaropatia stabile:

Il trattamento con perindopril deve essere iniziato alla dose di 4 mg in un'unica assunzione giornaliera per 2 settimane, da aumentare fino a 8 mg, in un'unica assunzione giornaliera, in base alla funzionalità renale e a condizione che la dose da 4 mg sia ben tollerata.

Pazienti anziani

I pazienti anziani devono iniziare il trattamento con 2 mg in un'unica assunzione giornaliera per una settimana, da aumentare a 4 mg una volta al giorno nella settimana successiva, prima di passare a 8 mg, in un'unica assunzione giornaliera, in base alla funzionalità renale (vedere Tabella 1 "Aggiustamento della dose nella compromissione renale"). La dose deve essere aumentata solo se la dose inferiore precedente è ben tollerata.

Aggiustamento della dose nella compromissione renale:

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

Tabella 1: Aggiustamento della dose nella compromissione renale

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose raccomandata
$Cl_{Cr} \geq 60$	4 mg/giorno
$30 < Cl_{Cr} < 60$	2 mg/giorno
$15 < Cl_{Cr} < 30$	2 mg a giorni alterni
Pazienti emodializzati*, $Cl_{Cr} < 15$	2 mg il giorno della dialisi

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

Aggiustamento della dose nella compromissione epatica:

Nei pazienti con insufficienza epatica non è richiesto alcun adattamento della dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di perindopril in bambini ed adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite.

I dati attualmente disponibili sono riportati nella sezione 5.1 ma non possono essere date raccomandazioni per la posologia.

Pertanto l'uso nei bambini e negli adolescenti non è raccomandato.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Si raccomanda di assumere perindopril una volta al giorno, la mattina prima del pasto.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al perindopril, ad altri ACE inibitori o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Anamnesi di angioedema correlato a precedente terapia con ACE inibitori (vedere paragrafo 4.4);
- Angioedema ereditario o idiopatico;
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6);
- L'uso concomitante di Perindopril Mylan Generics Italia con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1);
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Perindopril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5);
- Trattamenti extracorporei che comportano il contatto del sangue con superfici cariche negativamente (vedere paragrafo 4.5);
- Significativa stenosi renale arteriosa bilaterale o stenosi dell'arteria ad un singolo rene funzionante (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Coronaropatia stabile:

Se durante il primo mese di trattamento con perindopril si manifesta un episodio di angina pectoris instabile (maggiore o no), deve essere effettuata un'attenta valutazione del beneficio/rischio 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 ed è più probabile che si manifesti in pazienti ipovolemici, ad es. in seguito a un trattamento diuretico, a un regime alimentare a ridotto contenuto di sale, a dialisi, a diarrea o vomito, o affetti da grave ipertensione renino-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). In pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, associata o meno a insufficienza renale, è stata osservata ipotensione sintomatica. Ciò è più probabile che avvenga in pazienti affetti da un'insufficienza cardiaca di grado severo, 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 a rischio elevato 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 ad un infarto miocardico o ad 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 di 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 dose o l'interruzione del trattamento con 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, perindopril deve essere somministrato con cautela in pazienti con stenosi della valvola mitrale o ostruzione del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro (quali la stenosi aortica o la cardiomiopatia ipertrofica).

Compromissione renale:

Nei casi di compromissione 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 nel siero 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 funzionalità 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 di un rene solitario, 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, la somministrazione di diuretici deve essere interrotta e la funzionalità renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con perindopril.

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

Pazienti in emodialisi:

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

Trapianto di rene:

Non vi sono esperienze sulla somministrazione di perindopril in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene.

Ipersensibilità/angioedema:

In pazienti trattati con ACE inibitori, incluso perindopril (vedere paragrafo 4.8) è stato segnalato raramente angioedema al volto, alle estremità, alle labbra, alle mucose, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe.

Ciò può verificarsi in qualunque momento durante la terapia. In questi casi perindopril deve essere immediatamente sospeso e il paziente tenuto sotto appropriato monitoraggio 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 a un edema laringeo può essere fatale. Qualora vi sia un interessamento della lingua, della glottide o della laringe che possa provocare l'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 prolungata scomparsa dei sintomi.

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).

Raramente è stato riportato in pazienti trattati con ACE inibitori angioedema intestinale. Questi pazienti manifestavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non si è manifestato un precedente angioedema facciale e i livelli di esterasi C-1 erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato attraverso lo scanner CT addominale, o gli ultrasuoni, o durante l'intervento chirurgico e i sintomi sono stati risolti a seguito dell'interruzione del trattamento con ACE inibitori. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti in trattamento con ACE inibitori che presentano 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 segnalati casi di reazioni anafilattoidi a rischio di vita per il soggetto. Queste reazioni possono essere prevenute sospendendo temporaneamente il trattamento con l'ACE inibitore prima di ogni aferesi.

Reazioni anafilattoidi durante trattamento di desensibilizzazione:

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

Compromissione 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 segnalati casi di neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con funzionalità 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 presentino una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di compromissione renale preesistente. 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 perindopril, si raccomanda di eseguire un controllo periodico della conta dei globuli bianchi e di invitarli a segnalare qualunque episodio di infezione (ad esempio mal di gola, febbre).

Razza:

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

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

Tosse:

A seguito di somministrazione di ACE inibitori è stata segnalata la comparsa di tosse. Questa tosse caratteristica è secca, persistente e si risolve dopo la sospensione del trattamento. La tosse indotta dagli ACE inibitori deve essere tenuta in considerazione nel porre diagnosi differenziale di tosse.

Intervento chirurgico/anestesia:

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

Iperpotassiemia:

Gli ACE-inibitori possono provocare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma.

I fattori di rischio di comparsa di iperpotassiemia includono quelli affetti da insufficienza renale, peggioramento della funzionalità renale, età (sopra i 70 anni), diabete mellito; eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e concomitante uso di diuretici risparmiatori di potassio (per es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; o quei pazienti in trattamento con altri farmaci che provocano un aumento del potassio plasmatico (ad es. eparina, trimetoprim o cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo) e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina, si può verificare iperkaliemia. L'utilizzo di integratori di potassio, di diuretici risparmiatori di potassio o di sostituti del sale contenenti potassio può portare ad un significativo aumento delle concentrazioni sieriche di potassio soprattutto nei

pazienti con insufficienza renale. L'iperpotassiemia può causare aritmie gravi, talora fatali. I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale. Se l'uso concomitante dei farmaci sopra menzionati è ritenuto appropriato, essi devono essere utilizzati con cautela e si raccomanda un controllo regolare del potassio plasmatici (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti diabetici:

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

Litio:

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

Aldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario generalmente non rispondono ai farmaci antiipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di questo prodotto non è raccomandato.

Lattosio

Perindopril Mylan Generics Italia compresse contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, totale carenza lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono prendere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di una mmole di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Gravidanza

La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. A meno che la prosecuzione della terapia con un ACE-inibitore non sia considerata essenziale, le pazienti che pianificano una gravidanza devono ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi che abbiano un profilo di sicurezza comprovato 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).

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dati da studi clinici hanno dimostrato che il doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, bloccanti dei recettori dell'angiotensina II o aliskiren è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi 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).

Medicinali che inducono iperkaliemia

Alcuni farmaci o classi terapeutiche possono aumentare l'insorgenza di iperkaliemia: aliskiren, sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE-inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II, i FANS, eparine, agenti immunosoppressori come la ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim, cotrimossazolo (come trimetoprim/sulfametossazolo). La combinazione di questi farmaci aumenta il rischio di iperkaliemia.

Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3)

Aliskiren

Nei pazienti diabetici o con insufficienza renale, vi è aumento del rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzione renale e di morbilità e mortalità cardiovascolare.

Sacubitril/valsartan

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema.

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

Uso concomitante non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4)

Aliskiren

Nei pazienti diversi dai pazienti o con insufficienza renale, vi è aumento del rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzione renale e di morbilità e mortalità cardiovascolare.

Trattamenti extracorporei

Trattamenti extracorporei che comportano il contatto del sangue con superfici cariche negativamente come la dialisi o l'emofiltrazione con alcune membrane ad alto flusso (ad es. membrane in poliacrilonitrile) e l'aferesi lipoproteica a bassa densità con destrano solfato sono controindicate a causa dell'aumento del rischio di reazioni anafilattoidi gravi (vedere paragrafo 4.3). Se tale trattamento è necessario, si deve prendere in considerazione l'uso di un diverso tipo di membrana per dialisi o di una diversa classe di agente antipertensivo.

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

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

Estramustina

Rischio di aumento degli effetti avversi, quali edema angioneurotico (angioedema).

Racecadotril

E' 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 mTOR (es. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori della mTOR possono presentare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)

I pazienti che assumono cotrimossazolo concomitante (trimetoprim/sulfametossazolo) possono essere esposti a un maggiore rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici risparmiatori di potassio (per esempio triamterene, amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio

Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con perindopril si può sviluppare iperkaliemia, in particolare in associazione con compromissione renale si può verificare iperkaliemia potenzialmente letale (effetti iperkaliemici 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 cilazapril in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimoxazolo (trimetoprim/sulfametoxazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore 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'uso dello spironolattone nell'insufficienza cardiaca vedere sotto.

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 risulti necessaria, deve essere eseguito un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante che richiede attenzione speciale

Antidiabetici (insulina, ipoglicemizzanti orali)

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

Baclofene

Aumento effetto antipertensivo. Monitorare la pressione sanguigna e adattare il dosaggio antiipertensivo se necessario.

Diuretici non risparmiatori di potassio

I pazienti in trattamento con diuretici e specialmente quelli con deplezione di volume e/o di sali, 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 e aumentando l'assunzione di sale prima di iniziare una terapia con perindopril a dosi basse e progressive.

In ipertensione arteriosa, quando una precedente terapia diuretica può aver causato deplezione di sale/volume o il diuretico deve essere interrotto prima di iniziare l'ACE-inibitore, nel qual caso un diuretico non risparmiatore di potassio può essere successivamente reintrodotta o l'ACE-inibitore deve essere iniziato con un basso dosaggio e progressivamente aumentato.

In caso di insufficienza cardiaca congestizia trattata con diuretici, l'ACE-inibitore deve essere iniziato con un dosaggio molto basso, possibilmente dopo la riduzione del dosaggio del diuretico non risparmiatore di potassio associato.

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

Diuretici risparmiatori di potassio (eplerenone, spironolattone)

Con l'eplerenone o lo spironolattone a dosi tra 12,5 mg a 50 mg di giorno e con basse dosi di ACE-inibitori:

Nel trattamento di insufficienza cardiaca in classe II-IV (NYHA), con una frazione di eiezione <40%, e precedentemente trattati con ACE inibitori e diuretici dell'ansa, rischio di iperkaliemia, potenzialmente letale, soprattutto in caso di inosservanza delle raccomandazioni prescritte per questa combinazione.

Prima di iniziare la combinazione, verificare l'assenza di iperkaliemia e insufficienza renale.

Un attento monitoraggio della kaliemia e della creatininemia è raccomandato nel primo mese di trattamento una volta alla settimana all'inizio e, da allora in poi, ogni mese.

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

Quando gli ACE inibitori vengono somministrati in associazione con farmaci antinfiammatori non steroidei (ad es. acido acetilsalicilico a regime posologico antinfiammatorio, inibitori della COX-2 e FANS non selettivi) può presentarsi una riduzione dell'effetto antipertensivo. L'uso concomitante di FANS e ACE inibitori può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzionalità renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta, ed un aumento delle concentrazioni plasmatiche del potassio, soprattutto nei pazienti con funzionalità renale preesistente scarsa. La combinazione deve essere somministrata con cautela specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si raccomanda il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante, e poi periodicamente.

Uso concomitante che richiede cautela

Antipertensivi e vasodilatatori

L'uso 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)

Rischio di angioedema aumentato, a causa della attività diminuita dal gliptin della dipeptidil peptidasi IV (DPP-IV), in pazienti co-trattati con un ACE-inibitore.

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici

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

Simpaticomimetici

I simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antipertensivi degli ACE inibitori.

Preparati a base di oro

Raramente sono state segnalate reazioni nitritoidi (i sintomi includono vampate di calore al volto, nausea, vomito e ipotensione) in pazienti in trattamento con preparati a base di oro iniettabili (aurotiomalato sodico) e concomitante trattamento con ACE inibitori incluso il perindopril.

Ciclosporina

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

Eparina

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

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 il 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 ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi che abbiano un profilo di sicurezza comprovato per l'uso in gravidanza. Quando viene accertata una 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 causa fetotossicità umana (diminuzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'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 funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno preso ACE inibitori devono essere attentamente monitorati per la possibilità di ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Dal momento che non ci sono informazioni disponibili riguardo l'uso di Perindopril Mylan Generics Italia durante l'allattamento, Perindopril Mylan Generics Italia compresse non è raccomandato e devono essere preferiti trattamenti alternativi con profilo di sicurezza comprovato per l'uso durante l'allattamento, soprattutto nel caso di allattamento di neonati o prematuri.

Fertilità

Non è stato segnalato alcun effetto sulla capacità riproduttiva o sulla fertilità.

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

Perindopril Mylan Generics Italia non ha un'influenza diretta sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, ma in alcuni pazienti possono presentarsi reazioni individuali correlate all'abbassamento della pressione sanguigna, soprattutto all'inizio del trattamento o in associazione con altri medicinali antipertensivi.

Per conseguenza la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari può risultare compromessa.

4.8 Effetti indesiderati

a. Sintesi del profilo di sicurezza

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

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

b. Lista delle reazioni avverse

In corso di trattamento con perindopril sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati che sono stati classificati secondo la seguente frequenza:

Molto comune (>1/10);

Comune (>1/100, <1/10);

Non comune (>1/1000, <1/100);

Raro (>1/10.000, <1/1000);

Molto raro (<1/10.000);

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

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 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), iperkaliemia, reversibile con interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4), iponatremia.

Disturbi psichiatrici:

Non comune: disturbi dell'umore o disordini del sonno.

Patologie del sistema nervoso:

Comune: cefalea, capogiri, vertigini e parestesie

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*: palpitazioni, tachicardia

Molto raro: aritmia, angina pectoris (vedere paragrafo 4.4), infarto miocardio, probabilmente secondario a marcata 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 a marcata 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, stipsi.

Non comune: secchezza della bocca.

Molto raro: pancreatite.

Patologie epatobiliari:

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: rash, prurito.

Non comune: angioedema del volto, delle estremità, delle labbra, delle mucose, della lingua, della glottide e/o della laringe, orticaria (vedere paragrafo 4.4), reazioni di fotosensibilità*, penfigoidi*, iperidrosi.

Raro: aggravamento della psoriasi

Molto raro: eritema multiforme.

Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e del tessuto osseo:

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 relative alla sede di somministrazione:

Comune: astenia.

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

Esami diagnostici:

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

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

Lesioni, avvelenamento e complicazioni da procedura

Non comune *: caduta.

* La frequenza è stata calcolata sulla base di studi clinici per eventi avversi raccolti da segnalazioni spontanee.

Sono stati segnalati casi di SIADH con altri ACE inibitori. La SIADH può essere considerata una complicanza molto rara ma possibile associata alla terapia con ACE inibitore, incluso il 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 dei 6122 pazienti (0,3%) trattati con perindopril e 12 dei 6107 pazienti (0,2%) trattati con placebo. Nei pazienti trattati con perindopril è stata osservata ipotensione in 6 pazienti, angioedema in 3 pazienti e arresto cardiaco improvviso in 1 paziente. Più pazienti hanno sospeso il trattamento per tosse, ipotensione o altra intolleranza con 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.

Gestione

In caso di sovradosaggio si raccomanda il trattamento con un'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. 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. Perindopril può essere rimosso dal circolo generale con l'emodialisi (vedere paragrafo 4.4). In caso di bradicardia resistente alla terapia è indicato l'impiego di un pacemaker. Si devono controllare continuamente i segni vitali, gli elettroliti del siero e le concentrazioni della creatinina.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE inibitore, non associato. Codice ATC: C09AA04

Meccanismo d'azione

Il perindopril è un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina I in angiotensina II (Enzima di Conversione dell'Angiotensina - ACE). L'enzima di conversione o chinasi, è un'eso-peptidasi che consente la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, agente vasoconstrictore, 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. Poichè l'ACE inattiva la bradichinina l'inibizione dell'ACE determina altresì un aumento di attività del sistema calcireina-chinina a livello circolatorio e locale (e quindi anche una attivazione delle prostaglandine). E' possibile che tale meccanismo contribuisca alla riduzione della pressione arteriosa da parte degli ACE inibitori e che sia parzialmente responsabile di certi effetti indesiderati (ad 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: leggera, moderata, grave; è stata osservata una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica sia in posizione supina che eretta. 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 la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) rimane generalmente imm modificata.

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

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

E' stato dimostrato che il perindopril possiede proprietà vasodilatatrici nell'uomo. Migliora l'elasticità delle grosse arterie e riduce il rapporto media/lume delle piccole arterie.

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

Insufficienza cardiaca

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

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

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

Pazienti con coronaropatia stabile:

Lo studio EUROPA è uno studio clinico multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco controllato vs placebo, la cui durata è stata di 4 anni.

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

I pazienti arruolati presentavano una coronaropatia documentata 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 la combinazione di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e/o arresto cardiaco con rianimazione di esito favorevole.

Il trattamento con 8 mg di perindopril, una volta al giorno, ha dimostrato una riduzione assoluta dell'endpoint primario significativa, 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'endpoint 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 di perindopril in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite.

In uno studio clinico non comparativo aperto in 62 bambini ipertesi di età compresa tra 2 e 15 anni con un tasso di filtrazione glomerulare > 30 ml / min / 1,73 m², i pazienti hanno ricevuto perindopril con una dose media di 0,07 mg / kg. La dose è stata individualizzata in base al profilo del paziente e alla risposta della pressione sanguigna fino a una dose massima di 0,135 mg / kg / giorno.

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

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

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

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

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

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

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

Biotrasformazione

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

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

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

Distribuzione

Il volume di distribuzione del perindoprilato libero è di circa 0,2 l/kg. Il legame del perindoprilato con le proteine del plasma è del 20%, principalmente verso l'enzima che converte l'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 uno stato stazionario di 4 giorni.

Popolazioni speciali

Anziani

L'eliminazione del perindoprilato è ridotta nell'anziano, come pure nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale.

Compromissione renale

Nella compromissione renale è auspicabile un aggiustamento della posologia in funzione del grado dell'insufficienza (clearance della creatinina).

Il perindoprilato viene eliminato dalla circolazione tramite dialisi, la clearance è di 70 ml/min.

Compromissione 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 è immutato e non è quindi necessario un adattamento della posologia (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

In studi di tossicità sulla riproduzione (su ratti, topi, conigli e scimmie) non sono stati evidenziati segni di embriotossicità o teratogenicità. Tuttavia la classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina ha mostrato di provocare effetti indesiderati sullo sviluppo tardivo del feto. Nei roditori e nei conigli, alcuni effetti hanno condotto alla morte del feto e a difetti congeniti (lesioni renali) come un aumento della mortalità peri- e post-natale. La fertilità non è stata compromessa né nei maschi o nelle femmine di ratto.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina
Sodio idrogeno carbonato
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggerlo dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PE/PVdC/Al

Confezioni da 7, 14, 28, 30, 50, 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 per la manipolazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.

Via Vittor Pisani 20

20124 Milano

Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 039483019 - "2 Mg Compresse" 7 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

AIC n. 039483021 - "2 Mg Compresse" 14 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

AIC n. 039483033 - "2 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

AIC n. 039483045 - "2 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

AIC n. 039483058 - "2 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

AIC n. 039483060 - "2 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

AIC n. 039483072 - "2 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

AIC n. 039483084 - "2 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

AIC n. 039483096 - "4 Mg Compresse" 7 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

AIC n. 039483108 - "4 Mg Compresse" 14 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

AIC n. 039483110 - "4 Mg Compresse" 28 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

AIC n. 039483122 - "4 Mg Compresse" 30 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

AIC n. 039483134 - "4 Mg Compresse" 50 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

AIC n. 039483146 - "4 Mg Compresse" 60 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

AIC n. 039483159 - "4 Mg Compresse" 90 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

AIC n. 039483161 - "4 Mg Compresse" 100 Compresse In Blister Pvc/Pe/Pvdc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Febbraio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO