

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Perindopril Mylan 4 mg compresse

Perindopril Mylan 8 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Perindopril Mylan 4 mg compresse: ogni compressa contiene 4 mg di perindopril sale di *tert*-butilamina (nota anche come erbumina), equivalenti a 3,338 mg di perindopril.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa contiene anche 54,050 mg di lattosio.

Perindopril Mylan 8 mg compresse: ogni compressa contiene 8 mg di perindopril sale di *tert*-butilamina (nota anche come erbumina), equivalenti a 6,676 mg di perindopril.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa contiene anche 108,100 mg di lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

Perindopril Mylan 4 mg compresse sono compresse verdi screziate, a forma di capsula, con linea di incisione su un lato, con inciso "PT4" su di un lato ed "M" sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Perindopril Mylan 8 mg compresse sono compresse verdi screziate, rotonde, con inciso "PT8" su di un lato ed "M" sull'altro lato.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Iperensione: trattamento dell'ipertensione.

Insufficienza cardiaca: trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica (solo per le compresse da 4 mg).

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Iperensione

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

La posologia iniziale raccomandata è di 4 mg in una volta al giorno al mattino.

Nei pazienti con sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato (in particolare ipertensione renovascolare, deplezione salina e/o volemica, scompenso cardiaco o ipertensione grave) si può verificare una eccessiva caduta della pressione arteriosa in seguito all'assunzione della dose iniziale. In questi pazienti si raccomanda di iniziare il trattamento alla posologia di 2 mg e sotto controllo medico. Dopo un mese di trattamento la posologia può essere aumentata fino a 8 mg una volta al giorno.

Si può avere ipotensione sintomatica in seguito all'inizio della terapia con perindopril erbumina; ciò è più probabile che si verifichi in pazienti che sono contemporaneamente trattati con diuretici. Pertanto, si raccomanda cautela, dato che questi pazienti possono presentare deplezione volemica e/o salina.

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

Nei pazienti ipertesi in cui il diuretico non può essere sospeso, il trattamento con perindopril erbumina deve essere iniziato alla posologia di 2 mg. La funzionalità renale e la potassiemia sierica devono essere tenuti sotto controllo. Il dosaggio successivo di perindopril erbumina deve essere adattato in funzione della risposta pressoria. Se richiesto, il trattamento diuretico può essere reintrodotta.

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

Insufficienza cardiaca sintomatica [solo per il 4 mg]

Si raccomanda che il trattamento con perindopril erbumina, 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 posologia iniziale consigliata di 2 mg assunti al mattino. Tale posologia può essere aumentata dopo due settimane, se tollerata, fino a 4 mg una volta al giorno. Gli aggiustamenti posologici devono avvenire in base alla risposta clinica individuale del paziente (solo per il 4 mg).

Nell'insufficienza cardiaca grave e in altri pazienti considerati a rischio elevato (pazienti con funzionalità renale compromessa e che presentano una tendenza all'alterazione degli elettroliti, pazienti trattati contemporaneamente con diuretici e/o con agenti vasodilatatori), il trattamento deve essere iniziato sotto attento controllo medico (vedere paragrafo 4.4) (solo per il 4 mg).

Nei pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica, p. es. pazienti con deplezione salina con o senza iponatremia, pazienti ipovolemici o pazienti in trattamento con dosi massive di diuretici, si deve procedere, ove possibile, a una correzione di tali fattori prima di iniziare la terapia con perindopril erbumina. La pressione arteriosa, la funzionalità renale e le concentrazioni plasmatiche di potassio devono essere controllate attentamente sia prima che durante il trattamento con Perindopril Mylan (vedere paragrafo 4.4) (solo per il 4 mg).

Coronaropatia stabile

Il trattamento con perindopril erbumina deve essere iniziato alla posologia di 4 mg una volta al giorno per 2 settimane, poi aumentato fino a 8 mg una volta al giorno in base alla funzionalità renale e a condizione che la dose da 4 mg sia ben tollerata.

I pazienti anziani devono iniziare il trattamento con 2 mg una volta al giorno per una settimana, da aumentare a 4 mg una volta al giorno nella settimana successiva, prima di passare a 8 mg una volta al giorno in base alla funzionalità renale (vedere Tabella 1 sottostante “Adattamento della posologia nella compromissione renale”). Il dosaggio deve essere aumentato solo se la dose inferiore precedente è ben tollerata.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

Tabella 1: aggiustamento della posologia nella compromissione renale

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

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

Nei pazienti in emodialisi, la dose deve essere somministrata dopo la dialisi

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di impiego nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite.

I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia. Pertanto, l'impiego del farmaco nei bambini e negli adolescenti non è raccomandato.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Si raccomanda l'assunzione di Perindopril Mylan una volta al giorno al mattino prima di un pasto.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a qualunque altro ACE inibitore
- Anamnesi di angioedema associato a precedente terapia con ACE inibitori
- Angioedema ereditario o idiopatico
- Uso concomitante con la terapia sacubitril/valsartan. Perindopril Mylan non deve essere iniziato prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5)
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)

- Uso concomitante di Perindopril Mylan con medicinali contenenti aliskiren nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Trattamenti extracorporei che portano il sangue a contatto con superfici caricate negativamente (vedere paragrafo 4.5).
- Stenosi bilaterale significativa dell'arteria renale o stenosi unilaterale in pazienti con rene unico 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 (sia esso serio o no), deve essere effettuata un'attenta valutazione del rischio/beneficio prima di continuare il trattamento.

Ipotensione

Gli ACE inibitori possono provocare una caduta della pressione arteriosa. Raramente è stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata e tale evento è più probabile che si manifesti in pazienti ipovolemici, ad es. in seguito a un trattamento diuretico, a una dieta povera di sale, a dialisi, a diarrea o vomito, o in pazienti affetti da grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). Ipotensione sintomatica è stata osservata in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, associata o meno a insufficienza renale. Ciò è più probabile che avvenga in pazienti affetti da un'insufficienza cardiaca di grado più severo, quale appare come conseguenza dell'uso di dosi elevate di diuretici dell'ansa, dell'iponatremia o della 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 un'eccessiva caduta della pressione arteriosa può portare a un infarto miocardico o a un accidente cerebrovascolare.

Se dovesse manifestarsi ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve essere somministrata una 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 erbumina. Tale effetto è previsto e generalmente non costituisce motivo di sospensione del trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può rendersi necessaria una riduzione della posologia o l'interruzione del trattamento con Perindopril Mylan.

Stenosi delle valvole aortica e mitrale/cardiomiopatia ipertrofica

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

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.

Compromissione renale

Nei casi di compromissione renale (clearance della creatinina < 60 ml/min.) la posologia iniziale del perindopril deve essere adattata in funzione della clearance della creatinina del paziente (vedere paragrafo 4.2) e successivamente in funzione della risposta del paziente al trattamento. In questi pazienti un regolare controllo del potassio e della creatinina deve far parte pratica dei controlli medici abituali (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 segnalata insufficienza renale acuta generalmente reversibile.

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria del rene solitario, trattati con ACE inibitori, è stato osservato un aumento dell'azotemia e della creatinina sierica, generalmente reversibile dopo interruzione del trattamento. Ciò è probabile che si verifichi 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 gradualmente aumentate con prudenza. Poiché il trattamento con diuretici può contribuire all'instaurarsi di quanto sopra descritto, la loro somministrazione deve essere interrotta e la funzione renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con Perindopril Mylan.

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

Pazienti in emodialisi

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

Trapianto di rene

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

Ipertensione renovascolare

Esiste un aumento del rischio di ipotensione e insufficienza renale quando i pazienti affetti da stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria con rene unico funzionante vengono trattati con ACE inibitori (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con diuretici può essere un fattore contributivo. Perdita della funzione renale può manifestarsi con solo alterazioni minori dei livelli sierici di creatinina anche in pazienti con stenosi dell'arteria renale unilaterale.

Ipersensibilità/Angioedema

Un angioedema al volto, alle estremità, alle labbra, alle mucose, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe è stato raramente segnalato in pazienti trattati con ACE inibitori, incluso perindopril erbumina (vedere paragrafo 4.8). Ciò può verificarsi in qualunque momento durante la terapia. In questi casi Perindopril Mylan deve essere immediatamente sospeso e il paziente tenuto sotto osservazione fino a completa risoluzione dei sintomi. Nel caso di edema limitato al volto e alle labbra l'evento si è generalmente risolto senza alcun trattamento, sebbene gli antistaminici siano stati utili nell'alleviare i sintomi.

L'angioedema associato a un edema laringeo può essere fatale. Qualora vi sia un 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).

Angioedema intestinale è stato segnalato raramente in pazienti trattati con ACE-inibitori. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non si è manifestato precedente angioedema facciale ed i livelli di C-1 esterasi erano normali.

L'angioedema è stato diagnosticato mediante procedure che comprendono TAC addominale, ecografia o con un intervento chirurgico ed 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 e che presentano dolore addominale.

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

L'uso concomitante di ACE inibitori con racecadotril, inibitori di mTOR (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può portare ad un aumento del rischio di angioedema (ad esempio gonfiore delle vie aeree, della lingua, con o senza insufficienza respiratoria) (vedere paragrafo 4.5). Si raccomanda cautela quando viene iniziata la somministrazione di racecadotril, inibitori di mTOR (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in pazienti già in trattamento con ACE inibitori.

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 potenzialmente letali. Queste reazioni sono state prevenute sospendendo temporaneamente il trattamento con l'ACE inibitore prima di ogni aferesi.

Reazioni anafilattiche durante trattamento di desensibilizzazione

Pazienti trattati con ACE inibitori durante un trattamento desensibilizzante (p.e. veleno di imenotteri) hanno manifestato reazioni anafilattoidi. Negli stessi pazienti tali reazioni sono state prevenute sospendendo temporaneamente il trattamento con ACE inibitori, ma sono ricomparse in seguito a riesposizione accidentale del paziente.

Insufficienza epatica

Raramente, il trattamento con ACE inibitori è stato associato ad una sindrome che ha inizio con ittero colestatico ed evolve in necrosi epatica fulminante e (talora) 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 funzione renale normale e in assenza di altri fattori di complicazione, raramente compare neutropenia. Il perindopril deve essere usato con estrema cautela in pazienti con malattia vascolare del collagene, in pazienti trattati con agenti immunosoppressori, con allopurinolo o procainamide, o che presentino una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di precedente compromissione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto a una terapia antibiotica intensiva. Se questi pazienti vengono trattati con perindopril, si raccomanda di eseguire un controllo periodico della conta dei globuli bianchi e i pazienti devono essere invitati a segnalare qualunque episodio di infezione (ad es. dolore alla gola, febbre).

Razza

Gli ACE inibitori possono provocare la comparsa di angioedema con maggiore frequenza nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti di altre razze. Come con altri ACE inibitori, il 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 condizioni di ridotte concentrazioni di renina nella popolazione ipertesa di razza nera.

Tosse

A seguito di somministrazione di ACE inibitori è stata segnalata la comparsa di tosse. In particolare, questa tosse è secca, persistente e si risolve alla sospensione del trattamento. La tosse indotta dagli ACE inibitori deve essere tenuta in considerazione come parte della diagnosi differenziale della tosse.

Chirurgia/anestesia

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

Potassio sierico

Gli ACE inibitori possono causare iperpotassiemia poiché inibiscono il rilascio dell'aldosterone. Tale effetto è normalmente non significativo nei pazienti aventi una normale funzione renale. Tuttavia, può manifestarsi iperpotassiemia nei pazienti con funzione renale compromessa e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi i sostituti del sale), diuretici risparmiatori di potassio, trimetoprim o co-trimoxazolo anche noto come trimetoprim/sulfametossazolo e specialmente antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina. I diuretici risparmiatori di potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere utilizzati con cautela nei pazienti in trattamento con ACE inibitori, e il potassio sierico e la funzione renale devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti diabetici

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

Litio

L'associazione di litio e perindopril 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 affetti da iperaldosteronismo primario generalmente non rispondono ai farmaci antipertensivi che agiscono attraverso inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di questo prodotto non è raccomandato.

Gravidanza

La terapia con ACE-inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi 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 accertata 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).

Eccipienti

A causa della presenza di lattosio, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento del glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "privo di sodio".

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Farmaci che inducono iperkaliemia

Alcuni medicinali 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, FANS, eparine, agenti immunosoppressori come ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim. L'associazione di questi farmaci aumenta il rischio di iperkaliemia.

Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3):

Aliskiren

In pazienti diabetici o con danno renale, rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzionalità renale e aumento della morbilità e mortalità cardiovascolari.

Trattamenti extracorporei

Trattamenti extracorporei che portano il sangue a contatto con superfici caricate negativamente come dialisi o emofiltrazione con alcune membrane ad alto-flusso (es. membrane di poliacrilonitrile) e aferesi di lipoproteine a bassa densità con destrano solfato a seguito dell'aumento del rischio di reazioni anafilattoidi gravi (vedere paragrafo 4.3). Se tale trattamento è richiesto, si deve prendere in considerazione l'utilizzo di un differente tipo di membrana per dialisi o una differente classe di agenti antipertensivi.

Usa concomitante non raccomandato (vedere paragrafo 4.4):

Aliskiren

In pazienti che non sono diabetici o non sono affetti da danno renale, rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzionalità renale e aumento della morbilità e mortalità cardiovascolari.

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

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

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema

L'uso concomitante di ACE inibitori con sacubitril/valsartan è controindicato a causa dell'aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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

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

Sebbene il potassio sierico rimanga generalmente entro i normali limiti, può manifestarsi iperpotassiemia in alcuni pazienti trattati con perindopril erbumina. I diuretici risparmiatori di potassio (ad esempio spironolactone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono causare un significativo aumento del potassio sierico. È necessario prestare cautela quando perindopril erbumina viene somministrato in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come il trimetoprim e il cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo) poiché il trimetoprim è noto per agire come diuretico risparmiatore di potassio come l'amiloride. Pertanto, la combinazione di perindopril erbumina con i medicinali sopra menzionati non è raccomandata. Se l'uso concomitante è indicato, è necessario prestare cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico.

Ciclosporina

Può manifestarsi iperpotassiemia durante l'uso concomitante di ACE inibitori e ciclosporina. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Eparina

Può manifestarsi iperpotassiemia durante l'uso concomitante di ACE inibitori e eparina. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Estramustina

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

Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio sono stati riscontrati in seguito a somministrazione concomitante di litio e ACE inibitori. La somministrazione di perindopril in corso di trattamento con litio non è raccomandata, tuttavia se ritenuta necessaria, deve essere eseguito un accurato monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

Uso concomitante che richiede particolare attenzione

Agenti antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti orali)

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

Baclofene

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

Diuretici non risparmiatori di potassio

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

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

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

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

Diuretici risparmiatori di potassio (eplerenone, spironolattone)

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

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

Prima di iniziare l'associazione, verificare l'assenza di iperkaliemia e di danno renale.

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

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

La somministrazione contemporanea di farmaci antiinfiammatori non steroidei (ad es. acido acetilsalicilico a dosaggi antinfiammatori, inibitori del COX-2 e FANS non selettivi), può ridurre l'efficacia antipertensiva degli ACE inibitori. L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può causare un aumento del rischio di peggioramento della funzionalità renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta ed un aumento del potassio sierico, specialmente in pazienti con preesistente funzionalità renale ridotta. L'associazione deve essere usata con cautela, particolarmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve prendere in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale subito dopo l'inizio della terapia concomitante, e successivamente a intervalli periodici regolari.

Uso concomitante che richiede attenzione

Agenti antipertensivi e vasodilatatori

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

Gliptine (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina)

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

Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici

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

Simpaticomimetici

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

Sali d'oro

Reazioni nitritoidi (i sintomi includono vampate di calore al volto, nausea, vomito ed ipotensione) sono state raramente segnalate in pazienti in terapia con sali d'oro iniettabili (sodio oro tiomolato) ed in terapia concomitante con ACE inibitori, incluso il perindopril.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

L'evidenza epidemiologica relativa sul rischio di teratogenicità a seguito di esposizione agli ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia un piccolo aumento del rischio non può essere escluso. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi 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 accertata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

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

Fertilità

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

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

Il perindopril erbumina non ha un'influenza diretta sulla capacità di guidare o usare macchinari, ma in alcuni pazienti possono verificarsi casi individuali di reazioni correlate all'ipotensione, in particolare all'inizio del trattamento o in associazione ad altri medicinali antipertensivi. Di conseguenza, la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari può risultare ridotta.

4.8. Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

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

Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante gli studi clinici e/o nell'uso post-marketing di perindopril e classificati secondo la seguente frequenza:

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: eosinofilia*

Molto raro: riduzione dell'emoglobina e dell'ematocrito, trombocitopenia, leucopenia/neutropenia, agranulocitosi, pancitopenia.

In pazienti affetti da una deficienza congenita di G-6PDH, sono stati segnalati episodi molto rari di anemia emolitica (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: ipoglicemia* (vedere paragrafi 4.4 e 4.5), iperkaliemia,* reversibile dopo interruzione (vedere paragrafo 4.4), iponatriemia*

Disturbi psichiatrici

Non comune: disturbi dell'umore o del sonno.

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea, capogiro, vertigine, parestesie.

Non comune: sonnolenza*, sincope*

Molto raro: confusione.

Patologie dell'occhio

Comune: disturbi della visione.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: tinnito.

Patologie cardiache

Non comune: palpitazioni*, tachicardia*

Molto raro: aritmia, angina pectoris (vedere paragrafo 4.4) e infarto del miocardio, probabilmente secondari a marcata ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4).

Patologie vascolari

Comune: ipotensione (ed effetti correlati all'ipotensione).

Non comune: vasculite*

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

Frequenza "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, sia citolitica che colestatica (vedere paragrafo 4.4).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea, 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*, pemfigoide*, iperidrosi.

Raro: aggravamento della psoriasi*.

Molto raro: eritema multiforme.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: crampi muscolari.
Non comune: artralgia*, mialgia*.

Patologie renali ed 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 toracico*, malessere*, edema periferico*, piressia*

Esami diagnostici

Non comune Aumento dell'urea ematica*, aumento della creatinina ematica*
Raro Aumento della bilirubina ematica, aumento degli enzimi epatici

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Non comune Caduta*

* frequenza calcolata dagli studi clinici per eventi avversi individuati da segnalazioni spontanee

Casi di SIADH sono stati riportati con altri ACE inibitori. SIADH può essere considerata come una complicazione molto rara ma possibile associata a terapia con ACE inibitori incluso il perindopril.

Studi clinici

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE inibitori non associati.

Codice ATC: C09AA04.

Meccanismo d'azione

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

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

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

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

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

Ipertensione

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

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

Il flusso sanguigno renale di regola aumenta, mentre la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) rimane generalmente imm modificata.

Il picco dell'effetto antipertensivo sopraggiunge tra le 4 e le 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 dopo un mese di trattamento e si mantiene senza comparsa di tachifilassi.

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

Il perindopril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

E' stato dimostrato nell'uomo che il perindopril possiede proprietà vasodilatatrici. 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 indotto dal trattamento diuretico.

Insufficienza cardiaca [solo per il 4 mg]

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 dei ventricoli sinistro e destro,
- una diminuzione delle resistenze vascolari periferiche totali,
- un aumento della gettata cardiaca e un miglioramento dell'indice cardiaco.

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

Pazienti con coronaropatia stabile

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

Dodicimiladuecentodiciotto (12.218) pazienti di età superiore ai 18 anni sono stati randomizzati a ricevere perindopril 8 mg (n=6110) o 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 riuscita. Il trattamento con perindopril 8 mg, una volta al giorno, ha dimostrato una riduzione assoluta significativa dell'end-point primario, pari all'1,9% (riduzione del 20% del rischio relativo, 95% CI [9,4; 28,6] - $p < 0,001$).

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di perindopril nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite.

In uno studio clinico aperto, non comparativo, condotto su 62 bambini ipertesi di età compresa tra 2 e 15 anni con un tasso di filtrazione glomerulare > 30 ml/min/1,73 m², è stata somministrata ai pazienti una dose media di perindopril pari a 0,07 mg/kg. La dose è stata personalizzata in base al profilo del paziente e alla sua risposta pressoria, fino ad una dose massima di 0,135 mg/kg/die.

59 pazienti hanno completato il periodo di studio 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).

Nei pazienti precedentemente sottoposti ad altri trattamenti antipertensivi la pressione arteriosa sistolica e diastolica è rimasta stabile dall'inclusione all'ultima valutazione, e è diminuita in pazienti naïve.

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

La sicurezza si è dimostrata soddisfacente e coerente con il profilo di sicurezza già noto di perindopril.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Perindopril è un pro-farmaco. Il 27% della dose di perindopril somministrata raggiunge il torrente circolatorio in forma di metabolita attivo perindoprilato. In aggiunta al perindoprilato attivo, il perindopril produce 5 metaboliti tutti inattivi. Il picco di concentrazione plasmatica del perindoprilato viene raggiunto in 3-4 ore.

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

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

Distribuzione

Il volume di distribuzione del perindoprilato libero è di circa 0,2 l/kg. Il legame del perindoprilato con le proteine plasmatiche, principalmente con l'enzima di conversione dell'angiotensina, è del 20% 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 entro 4 giorni.

Popolazioni speciali

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

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

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

5.3. Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina,

Sodio idrogeno carbonato,

Lattosio,

Silice colloidale anidra,

Magnesio stearato,

Lacca di alluminio del sale cuprico-sodico della clorofillina (E141).

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

2 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25° C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Confezioni blister in Al/OPA/PVC-Al.
Confezioni da 14, 30, 60, 90, 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

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

040547010 - "4 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC
040547022 - "4 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC
040547034 - "4 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC
040547046 - "4 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC
040547059 - "4 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC
040547061 - "8 MG COMPRESSE" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC
040547073 - "8 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC
040547085 - "8 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC
040547097 - "8 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC
040547109 - "8 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/OPA/PVC

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

Ottobre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

|