

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Perindopril e Indapamide Mylan 2,5 mg/0,625 mg compresse rivestite con film
Perindopril e Indapamide Mylan 5 mg/1,25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Perindopril e Indapamide Mylan 2,5 mg/0,625 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 1,6975 mg di perindopril equivalenti a 2,5 mg di perindopril arginina e 0,625 mg di indapamide.

Perindopril e Indapamide Mylan 5 mg/1,25 mg: ogni compressa rivestita con film contiene 3,395 mg di perindopril equivalenti a 5 mg di perindopril arginina e 1,25 mg di indapamide.

Eccipienti con effetti noti: contiene lecitina (di soia).

Perindopril e Indapamide Mylan 2,5 mg/0,625 mg: ciascuna compressa contiene 33,325 mg di lattosio monoidrato.

Perindopril e Indapamide Mylan 5 mg/1,25 mg: ciascuna compressa contiene 66,650 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Perindopril e Indapamide Mylan 2,5 mg/0,625 mg: compresse rivestite con film, biconvesse, a forma di capsula, di colore bianco, con impresso "P"/linea di incisione/"I" su un lato e "M"/linea di incisione/"1" sull'altro lato.

Perindopril e Indapamide Mylan 5 mg/1,25 mg: compresse rivestite con film, biconvesse, a forma di capsula, di colore bianco, con impresso "P1" su un lato e "M2" sull'altro lato.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolare la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Perindopril e Indapamide Mylan 2,5 mg/0,625 mg è indicato per l'ipertensione essenziale.

Perindopril e Indapamide Mylan 5 mg/1,25 mg è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale, in quei pazienti la cui pressione sanguigna non è adeguatamente controllata con il perindopril da solo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose abituale è 1 compressa di Perindopril e Indapamide Mylan 2,5 mg/0,625 mg al giorno in un'unica dose.

Se la pressione sanguigna non risulta controllata con Perindopril e Indapamide Mylan 2,5 mg/0,625 mg dopo un mese di trattamento, la dose può essere raddoppiata.

Una compressa di Perindopril e Indapamide Mylan 5 mg/1,25 mg al giorno in un'unica dose.

Quando possibile si raccomanda una titolazione individuale dei componenti per la determinazione della dose. Quando opportuno dal punto di vista clinico, può essere preso in considerazione un cambio diretto dalla monoterapia a Perindopril e Indapamide Mylan 5 mg/1,25 mg compresse.

Anziani (vedere paragrafo 4.4)

Il trattamento deve essere iniziato con la dose normale di 1 compressa di Perindopril e Indapamide Mylan 2,5 mg/0,625 mg al giorno. Il trattamento con Perindopril e Indapamide Mylan 5 mg/1,25 mg compresse rivestite con film deve essere iniziato dopo aver valutato la risposta pressoria e la funzione renale.

Pazienti con compromissione della funzione renale (vedere paragrafo 4.4)

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

Nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina tra 30 e 60 ml/min), si raccomanda di iniziare il trattamento con un dosaggio adeguato dei singoli componenti dell'associazione. La dose massima di perindopril arginina deve essere 2,5 mg al giorno.

Nei pazienti con clearance della creatinina superiore o uguale a 60 ml/min non è richiesta alcuna modifica della dose. Il follow-up abituale deve prevedere un controllo frequente dei livelli della creatinina e del potassio.

Pazienti con compromissione della funzione epatica (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2)

In caso di grave compromissione della funzione epatica, il trattamento è controindicato.

Nei pazienti con compromissione epatica moderata, non è richiesta alcuna modifica della dose.

Popolazione pediatrica

Perindopril e Indapamide Mylan 2,5 mg/0,625 mg compresse rivestite con film non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti perché l'efficacia e la tollerabilità del perindopril, da solo o in associazione, non è stata determinata nei bambini e negli adolescenti.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Si raccomanda di assumere Perindopril e Indapamide Mylan 2,5 mg/0,625 mg e Perindopril e Indapamide Mylan 5 mg/1,25 mg preferibilmente al mattino e prima di un pasto.

4.3 Controindicazioni

Relative al perindopril

- Ipersensibilità al principio attivo o ad un qualsiasi altro ACE inibitore o ad uno qualsiasi degli altri componenti elencati al paragrafo 6.1;
- Anamnesi di angioedema (edema di Quincke) associato a precedente terapia con ACE inibitori;
- Angioedema ereditario o idiopatico;
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4. e 4.6)
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Perindopril e Indapamide Mylan 2,5 mg/0,625 mg e Perindopril e Indapamide Mylan 5 mg/1,25 mg non devono essere iniziati prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

Relative all'indapamide

- Ipersensibilità all'indapamide, ad una qualsiasi altra sulfonamide o ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- Grave compromissione della funzione renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min);
- Encefalopatia epatica;
- Grave compromissione della funzione epatica;
- Ipokaliemia;
- Di norma, questo medicinale è sconsigliato in associazione con farmaci non antiaritmici che possono provocare torsioni di punta (vedere paragrafo 4.5)
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6)

Relative a Perindopril e Indapamide Mylan compresse rivestite con film

- Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti;
- In pazienti allergici alle arachidi o alla soia (lecitina)

L'uso concomitante di Perindopril e Indapamide Mylan con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

In mancanza di esperienze terapeutiche sufficienti, Perindopril e Indapamide Mylan compresse rivestite con film non deve essere utilizzato in:

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali

Comuni a perindopril e indapamide:

[Perindopril e Indapamide Mylan 2,5 mg/0,625 mg compresse rivestite con film]

Con l'associazione a basso dosaggio di Perindopril e Indapamide Mylan 2,5 mg/0,625 mg non si è osservata una riduzione significativa degli effetti indesiderati rispetto ai dosaggi più bassi approvati per i singoli componenti, ad eccezione dell'ipokaliemia (vedere paragrafo 4.8). Non può essere escluso un aumento della frequenza di reazioni idiosincratice qualora il paziente venga trattato simultaneamente con due agenti antiipertensivi mai assunti prima. Per ridurre al minimo questo rischio, il paziente deve essere attentamente monitorato.

Litio

L'uso concomitante del litio e dell'associazione perindopril e indapamide non è generalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Relative al perindopril:

Neutropenia/agranulocitosi

Nei pazienti in trattamento con ACE inibitori sono state osservate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. **Nei pazienti con funzione renale normale e in assenza di altri fattori di complicazione, la neutropenia si verifica raramente. Il perindopril deve essere usato con estrema cautela in pazienti** affetti da collagenopatie vascolari oppure sottoposti a terapia immunosoppressiva, trattamento con allopurinolo o procainamide o una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di una preesistente compromissione della funzione renale. Alcuni di questi pazienti hanno infatti sviluppato gravi infezioni che in alcuni casi non hanno risposto alla terapia antibiotica intensiva. Qualora il perindopril venga utilizzato in tali pazienti, si consiglia un controllo periodico del

numero di leucociti, raccomandando al paziente di riferire qualsiasi segno di infezione (per es. mal di gola, febbre).

Ipersensibilità/angioedema

Raramente in pazienti trattati con inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina, incluso il perindopril, è stata riportata la comparsa di angioedema al viso, alle estremità, alle labbra, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe. Queste manifestazioni possono comparire in qualunque momento durante il trattamento. In questi casi **il trattamento con perindopril deve essere immediatamente sospeso e deve essere iniziato un opportuno monitoraggio per assicurare la completa risoluzione dei sintomi prima che il paziente venga dimesso. Nei casi di edema limitati al volto e alle labbra, la risoluzione si ottiene generalmente senza alcun trattamento, benché gli antistaminici siano stati utili per dare sollievo ai sintomi.**

L'angioedema associato all'edema laringeo può essere fatale. Se l'edema coinvolge lingua, glottide o laringe, comportando una probabile ostruzione delle vie aeree, devono essere somministrate immediatamente terapie appropriate, quali l'iniezione sottocutanea di una soluzione di epinefrina 1:1000 (da 0,3 ml a 0,5 ml) e/o misure terapeutiche per assicurare la pervietà delle vie aeree.

È stata riportata una maggiore incidenza di angioedema nei pazienti neri trattati con ACE inibitori rispetto ai pazienti non neri.

I pazienti con precedenti di angioedema non correlato a terapie con ACE inibitori possono presentare un rischio superiore di comparsa di angioedema quando vengono trattati con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.3).

Raramente nei pazienti trattati con ACE inibitori è stato segnalato angioedema intestinale. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non vi erano precedenti di angioedema al viso e i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato con procedure che includevano tomografia computerizzata addominale, ecografia o durante la chirurgia, e i sintomi si sono risolti alla sospensione del trattamento con ACE inibitori. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti trattati 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 e Indapamide Mylan 2.5 mg/0.625 mg e Perindopril e Indapamide Mylan 5 mg/1.25 mg. Il trattamento con Perindopril e Indapamide Mylan 2.5 mg/0.625 mg e Perindopril e Indapamide Mylan 5 mg/1.25 mg 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 (come 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 trattamento di desensibilizzazione

Ci sono state segnalazioni isolate di pazienti che hanno subito reazioni anafilattoidi intense e rischiose per la vita ricevendo ACE inibitori durante un trattamento di desensibilizzazione con veleno di imenotteri (api, vespe). Gli ACE inibitori devono essere impiegati con cautela in pazienti allergici in trattamento di desensibilizzazione ed evitati completamente nei pazienti sottoposti a immunoterapia con il veleno. Tuttavia, tali reazioni possono essere prevenute sospendendo temporaneamente l'ACE inibitore almeno 24 ore prima di intraprendere il trattamento desensibilizzante, in quei pazienti che necessitano sia del trattamento con ACE inibitori che della terapia desensibilizzante.

Reazioni anafilattoidi durante emodialisi ed aferesi delle LDL

Raramente sono state riportate reazioni anafilattoidi rischiose per la vita nei pazienti in terapia con ACE inibitori e sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE inibitori prima di ogni aferesi.

Pazienti in emodialisi

Sono state segnalate reazioni anafilattoidi in pazienti dializzati con membrane ad alto flusso (per es. AN 69®) in trattamento concomitante con ACE inibitori. In questi pazienti occorre usare un altro tipo di membrana per la dialisi o una diversa classe di antipertensivi.

Diuretici risparmiatori di potassio, sali di potassio

L'uso concomitante di perindopril e diuretici risparmiatori di potassio, sali di potassio non è generalmente raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

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

Gravidanza e allattamento

Gli ACE inibitori non devono essere prescritti durante la gravidanza. A meno che la terapia con ACE inibitori non sia considerata indispensabile, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono essere indirizzate verso una terapia antipertensiva alternativa, che possieda un profilo di sicurezza accertato per l'uso in gravidanza. Non appena viene diagnosticata la gravidanza, il trattamento con gli ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve instaurare una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

L'uso di perindopril non è raccomandato durante l'allattamento.

Relative all'indapamide

In caso di compromissione della funzione epatica, i diuretici tiazidici e analoghi possono provocare un'encefalopatia epatica. In questi casi la somministrazione del diuretico deve essere immediatamente interrotta.

Fotosensibilità

Durante l'uso di diuretici tiazidici e analoghi sono state segnalate reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se la fotosensibilità si verifica durante il trattamento, si raccomanda di sospendere immediatamente la terapia. Qualora si ritenga necessario somministrare di nuovo il diuretico, si consiglia di proteggere le aree esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

Precauzioni per l'uso

Comuni a perindopril e indapamide:

Compromissione della funzione renale

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

In alcuni pazienti ipertesi senza preesistenti lesioni renali apparenti, ma per i quali è stata dimostrata un'insufficienza renale funzionale, il trattamento deve essere sospeso ed eventualmente ripreso utilizzando una dose inferiore oppure uno solo dei componenti.

I controlli di follow-up devono prevedere per questi pazienti un monitoraggio frequente del potassio e della creatinina, dopo due settimane di trattamento e successivamente ogni due mesi nel periodo di stabilità terapeutica. L'insufficienza renale è stata riscontrata principalmente in pazienti con grave insufficienza cardiaca o insufficienza renale sottostante, compresa stenosi dell'arteria renale.

Il medicinale non è raccomandato in presenza di stenosi dell'arteria renale bilaterale o di un solo rene funzionante.

Ipotensione e perdita di liquidi ed elettroliti

Esiste il rischio di ipotensione improvvisa in presenza di preesistente deplezione di sodio (in particolare in pazienti con stenosi dell'arteria renale). Pertanto si devono eseguire esami sistematici dei segni clinici di deplezione di acqua ed elettroliti, che può manifestarsi con un episodio intercorrente di diarrea o di vomito. In questi pazienti deve essere effettuato un regolare controllo degli elettroliti plasmatici.

Un'ipotensione marcata può richiedere un'infusione endovenosa di soluzione fisiologica isotonica.

Un'ipotensione transitoria non costituisce una controindicazione al proseguimento del trattamento. Una volta ristabilita una volemia e una pressione sanguigna soddisfacenti, è possibile riprendere il trattamento a posologia ridotta o utilizzando uno solo dei componenti.

Livelli di potassio

L'associazione perindopril e indapamide non esclude l'insorgenza di ipokaliemia, soprattutto nei pazienti diabetici o con insufficienza renale. Come per ogni altro antipertensivo associato a un diuretico, deve essere effettuato un regolare controllo dei livelli plasmatici di potassio.

Eccipienti

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, vale a dire essenzialmente "privo di sodio".

Il medicinale contiene soia (vedere paragrafo 4.3).

Relative al perindopril

Tosse

È stata riportata la comparsa di una tosse secca in concomitanza con l'uso di inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina. Questa tosse è caratterizzata da persistenza e scomparsa dopo interruzione del trattamento. In presenza di questo sintomo si deve considerare una possibile eziologia iatrogena. Qualora la

prescrizione di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina sia ancora da preferirsi, si può prendere in considerazione la prosecuzione del trattamento.

Bambini e adolescenti

L'efficacia e la tollerabilità del perindopril nei bambini e negli adolescenti, da solo o in associazione, non sono state accertate.

Rischio di ipotensione arteriosa e/o insufficienza renale (in caso di insufficienza cardiaca, deplezione idro-elettrolitica, ecc...)

Nel corso di marcate deplezioni idroelettrolitiche (dieta con forte restrizione di sodio o trattamento diuretico prolungato) è stata osservata una notevole stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone in pazienti con pressione inizialmente bassa, in casi di stenosi dell'arteria renale, di insufficienza cardiaca congestizia o di cirrosi con edema e ascite.

Il blocco di questo sistema da parte di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina può perciò causare, soprattutto alla prima assunzione e nel corso delle prime due settimane di trattamento, un brusco calo della pressione sanguigna e/o un aumento della creatinina plasmatica, segno di un'insufficienza renale funzionale. Quest'ultima può essere occasionalmente ad insorgenza acuta, benché si verifichi raramente e dopo un intervallo di tempo variabile.

In questi casi, il trattamento deve essere iniziato con una dose più bassa, con incrementi progressivi.

Anziani

La funzione renale e i livelli di potassio devono essere controllati prima dell'inizio del trattamento. La dose iniziale viene successivamente aggiustata in base alla risposta pressoria, specialmente in caso di deplezione di liquidi ed elettroliti, per evitare la comparsa di improvvisa ipotensione.

Pazienti con aterosclerosi nota

Il rischio di ipotensione esiste in tutti i pazienti, ma è richiesta cautela particolare nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica o insufficienza circolatoria cerebrale, e pertanto devono iniziare il trattamento con una dose bassa.

Ipertensione nefrovascolare

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

Se viene prescritto Perindopril e Indapamide Mylan a pazienti con stenosi dell'arteria renale accertata o sospetta, il trattamento deve essere iniziato in ambiente ospedaliero e a dose bassa, monitorando la funzione renale e i livelli di potassio, perché alcuni pazienti hanno sviluppato un'insufficienza renale funzionale rivelatasi reversibile con l'interruzione della terapia.

Altre popolazioni a rischio

Nei pazienti con insufficienza cardiaca grave (stadio IV) o nei pazienti affetti da diabete mellito insulina-dipendente (tendenza spontanea all'innalzamento dei livelli di potassio), il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico con una dose iniziale ridotta. Il trattamento con beta-bloccanti nei pazienti ipertesi con insufficienza coronarica non deve essere interrotto: l'ACE inibitore deve essere associato al beta-bloccante.

Pazienti diabetici

I livelli glicemici devono essere attentamente monitorati nei pazienti diabetici precedentemente trattati con antidiabetici orali o insulina, e più precisamente durante il primo mese di trattamento con un ACE inibitore.

Differenze etniche

Come per altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, il perindopril è apparentemente meno efficace nell'abbassare la pressione sanguigna nei pazienti neri rispetto ai non neri, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di stati di bassi livelli di renina nella popolazione nera ipertesa.

Chirurgia/anestesia

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina possono causare ipotensione in caso di anestesia, specie se l'anestetico somministrato possiede un potenziale ipotensivo.

Si raccomanda pertanto, se possibile, di interrompere il trattamento con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina a lunga durata d'azione, come il perindopril, un giorno prima dell'intervento chirurgico.

Stenosi della valvola aortica o mitrale/cardiomiopatia ipertrofica

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

Insufficienza epatica

Raramente, gli ACE inibitori sono stati associati a una sindrome che si manifesta prima come ittero colestatico per progredire poi in necrosi epatica fulminante e (talvolta) decesso. Il meccanismo d'azione di questa sindrome non è noto. I pazienti in trattamento con ACE inibitori che sviluppano ittero o con un marcato innalzamento degli enzimi epatici, devono interrompere l'assunzione dell'ACE inibitore ed essere seguiti appropriatamente nel periodo di follow-up (vedere paragrafo 4.8).

Potassio sierico

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. Tuttavia, nei pazienti con una funzione renale compromessa e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori di potassio, trimetoprim o cotrimoxazolo, noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo, e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina, si può verificare iperkaliemia. 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 (vedere paragrafo 4.5).

Relative all'indapamide

Equilibrio di acqua ed elettroliti

a) Livelli di sodio

Essi devono essere controllati prima di iniziare il trattamento, e successivamente ad intervalli regolari. Tutti i trattamenti diuretici possono causare una riduzione dei livelli di sodio che può avere serie conseguenze. La riduzione dei livelli di sodio può essere inizialmente asintomatica, perciò è indispensabile eseguire controlli regolari. Questi controlli devono essere ancora più frequenti nei pazienti anziani e cirrotici (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

b) Livelli di potassio

La deplezione di potassio con ipokaliemia rappresenta il rischio maggiore dei diuretici tiazidici e analoghi. Il rischio di insorgenza di bassi livelli di potassio (<3,4 mmol/l) deve essere prevenuto in alcune popolazioni ad

alto rischio quali gli anziani e/o i soggetti denutriti - che stiano o meno ricevendo terapie multiple, i pazienti cirrotici con edema e ascite, i coronaropatici e i pazienti con insufficienza cardiaca.

In questi casi, infatti, l'ipokaliemia aumenta la tossicità cardiaca dei glicosidi cardiaci e il rischio di aritmie.

Soggetti che presentano un intervallo QT lungo (di origine sia congenita sia iatrogena), sono a rischio. L'ipokaliemia, come pure la bradicardia, agiscono da fattori che favoriscono la comparsa di gravi disturbi del ritmo cardiaco, in particolare torsioni di punta, che possono avere esiti fatali.

Tutti questi casi richiedono controlli più frequenti dei livelli di potassio. Il primo controllo dei livelli plasmatici di potassio deve essere effettuato nel corso della prima settimana di trattamento.

Se si accertano bassi livelli di potassio è necessaria la correzione.

c) Livelli di calcio

I diuretici tiazidici e analoghi possono ridurre l'escrezione urinaria del calcio e provocare un aumento leggero e transitorio dei livelli plasmatici di calcio. Una marcata ipercalcemia può essere correlata ad un iperparatiroidismo non diagnosticato. In questo caso il trattamento deve essere interrotto prima di indagare la funzione paratiroidea.

Glicemia

Nei pazienti diabetici è importante controllare i livelli ematici di glucosio, specie in presenza di bassi livelli di potassio.

Acido urico

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

Funzione renale e diuretici

I diuretici tiazidici e analoghi sono pienamente efficaci solo se la funzione renale è normale o solo lievemente compromessa (livelli di creatinina inferiori approssimativamente a 25 mg/l, ovvero 220 μmol/l nell'adulto).

Nei soggetti anziani, il valore dei livelli plasmatici di creatinina deve essere aggiustato in relazione all'età, al peso e al sesso del paziente, secondo la formula di Cockcroft:

$$cl_{cr} = (140 - \text{età}) \times \text{peso corporeo} / 0,814 \times \text{livello plasmatico di creatinina}$$

con: età espressa in anni
peso corporeo in kg
livello plasmatico di creatinina espresso in micromol/l

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

L'ipovolemia, dovuta alla perdita di acqua e di sodio causate dal diuretico all'inizio del trattamento, provoca una riduzione della filtrazione glomerulare. Ciò può risultare in un aumento dell'urea ematica e dei livelli di creatinina. Questa insufficienza renale funzionale transitoria non induce conseguenze negative nei pazienti con funzione renale normale, ma può aggravare una compromissione renale pre-esistente.

Atleti

Gli atleti devono essere informati del fatto che questo medicinale contiene un principio attivo che può indurre una reazione positiva ai test di controllo per il doping.

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario:

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono insorgenza acuta di ridotta acutezza visiva o dolore oculare e si manifestano generalmente entro poche ore o settimane dall'inizio del farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario è di interrompere l'assunzione del farmaco il più rapidamente possibile. Potrebbe essere necessario prendere in considerazione trattamenti medici o chirurgici rapidi se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alla sulfonamide o alla penicillina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Comuni a perindopril e indapamide

Uso concomitante non raccomandato

Litio

Sono stati segnalati incrementi reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità durante la somministrazione concomitante di litio e ACE inibitori. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può accrescere ulteriormente i livelli di litio e potenziarne così il rischio di tossicità con gli ACE inibitori. L'uso dell'associazione perindopril e indapamide con il litio non è raccomandata, ma se tale combinazione si rivela necessaria, deve essere effettuato un controllo rigoroso dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

Usoconcomitante che richiede particolare cautela

Baclofene

Potenziamento dell'effetto antipertensivo. È necessario controllare la pressione arteriosa e la funzionalità renale, e adattare la posologia dell'antipertensivo, se necessario.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (incluso acido acetilsalicilico ad alte dosi)

La somministrazione simultanea di ACE inibitori e farmaci antinfiammatori non steroidei (per es. acido acetilsalicilico a dosi antinfiammatorie, inibitori della COX-2 e FANS non selettivi) può causare un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può aumentare il rischio di deterioramento della funzione renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta, e innalzare i livelli di potassio, specie in pazienti con preesistente funzione renale ridotta. L'associazione deve essere somministrata con cautela, specie negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati, e la funzione renale monitorata dall'inizio della terapia e successivamente a intervalli regolari.

Uso concomitante che richiede una certa cautela

Antidepressivi imipramina-simili (triciclici), neurolettici

Potenziamento dell'effetto antipertensivo e aumento del rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo).

Corticosteroidi, tetracosactide

Riduzione dell'effetto antiipertensivo (ritenzione idrosalina dovuta ai corticosteroidi).

Altri antipertensivi

L'uso di altri medicinali antipertensivi con perindopril/indapamide può risultare in un ulteriore effetto di abbassamento della pressione sanguigna.

Relative al perindopril

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema

L'uso concomitante di ACE-inibitori con sacubitril/valsartan è controindicato in quanto aumenta il 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 determinare 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 si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con Perindopril e Indapamide Mylan 2,5 mg/0,625 mg e Perindopril e Indapamide Mylan 5 mg/1,25 mg si può sviluppare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori di potassio (come spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono determinare aumenti significativi del potassio sierico. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare Perindopril e Indapamide Mylan 2,5 mg/0,625 mg e Perindopril e Indapamide Mylan 5 mg/1,25 mg 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 Perindopril e Indapamide Mylan 2,5 mg/0,625 mg e Perindopril e Indapamide Mylan 5 mg/1,25 mg 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.

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.

Uso concomitante che richiede particolare cautela

Agenti antidiabetici (insulina, ipoglicemizzanti sulfonamidici)

Segnalato con captopril ed enalapril.

- L'uso degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina può aumentare l'effetto ipoglicemico nei diabetici trattati con insulina o con ipoglicemizzanti sulfonamidici. L'insorgenza di episodi ipoglicemici è molto rara (miglioramento della tolleranza al glucosio con conseguente riduzione della necessità di insulina).

Uso concomitante che richiede una certa cautela

Allopurinolo, citostatici o immunosoppressori, corticosteroidi sistemici o procainamide

La somministrazione concomitante di questi farmaci e di ACE inibitori può causare un incremento del rischio di leucopenia.

Farmaci anestetici

Gli ACE inibitori possono potenziare gli effetti ipotensivi di alcuni anestetici.

Diuretici (tiazidici o diuretici dell'ansa)

Il trattamento antecedente con alte dosi di diuretici può portare a deplezione del volume plasmatico con rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con perindopril.

Oro

Reazioni di tipo nitritoide (sintomi che includono arrossamento del volto, nausea, vomito e ipotensione) sono state osservate raramente nei pazienti in terapia con oro iniettabile (sodio aurotiomalato) ed uso concomitante di ACE inibitori, incluso il perindopril.

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

Relative all'indapamide

Uso concomitante che richiede particolare cautela

Farmaci che possono indurre torsioni di punta

A causa del rischio di ipokaliemia, l'indapamide deve essere somministrata con cautela quando viene usata in associazione a medicinali che possono indurre torsioni di punta, come gli antiaritmici di classe IA (chinidina, idrochinidina, disopiramide); gli antiaritmici di classe III (amiodarone, dofetilide, ibutilide, bretilio, sotalolo); alcuni neurolettici (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina); le benzamidi (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride); i butirrofenoni (droperidolo, aloperidolo); altri neurolettici (pimozide); altre sostanze come bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina per via endovenosa, alofantrina, mizolastina, moxifloxacina, pentamidina, sparfloxacina, vincamina per via endovenosa, metadone, astemizolo, terfenadina. Prevenzione dell'ipokaliemia e relativa correzione, se necessario: monitoraggio dell'intervallo QT.

Farmaci che abbassano il livello di potassio

Amfotericina B (per via endovenosa), gluco- e mineralocorticoidi (per via sistemica), tetracosactide, lassativi stimolanti: aumento del rischio di ipokaliemia (effetto additivo). Monitorare i livelli di potassio e correggerli, se necessario; è richiesta particolare attenzione in caso di trattamento con glicosidi da digitale. Devono essere usati lassativi non stimolanti.

Glicosidi cardiaci

L'ipokaliemia favorisce gli effetti tossici dei glicosidi cardiaci. È necessario controllare i livelli di potassio ed eseguire ECG, riconsiderando il trattamento, se necessario.

Uso concomitante che richiede una certa cautela

Metformina

Acidosi lattica dovuta alla metformina causata da un'eventuale insufficienza renale funzionale legata ai diuretici, più specificamente ai diuretici dell'ansa. Non utilizzare la metformina se i livelli di creatinina plasmatica superano 15 mg/l (135 micromol/l) nell'uomo e 12 mg/l (110 micromol/l) nella donna.

Mezzi di contrasto iodati

In caso di disidratazione provocata dai diuretici, sussiste un aumentato rischio di insufficienza renale acuta, in particolare quando vengono usate alte dosi di mezzi di contrasto iodati. È necessario provvedere alla reidratazione prima della somministrazione del mezzo iodato.

Calcio (sali)

Rischio di ipercalcemia dovuto a riduzione dell'eliminazione del calcio per via urinaria.

Ciclosporina

Rischio di aumento dei livelli di creatinina senza variazione dei livelli di ciclosporina in circolo, anche in assenza di deplezione idrosalina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Perindopril e Indapamide Mylan non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza a causa degli effetti dovuti ai componenti singoli che costituiscono questa associazione.

Perindopril e Indapamide Mylan è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza.

Raccomandazioni relative al perindopril

L'uso di ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di ACE inibitori è controindicato durante il 2° ed il 3° trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica non ha fornito considerazioni conclusive in merito al rischio di effetti teratogeni a seguito di esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza; tuttavia, un leggero aumento di tale rischio non può essere escluso. Quindi, a meno che il trattamento con ACE inibitori non sia considerato indispensabile, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono utilizzare trattamenti antipertensivi alternativi, che abbiano un profilo di sicurezza accertato per l'uso in gravidanza. Non appena diagnosticata la gravidanza, il trattamento con gli ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se opportuno, devono essere iniziate idonee terapie alternative.

È noto che l'esposizione agli ACE inibitori durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza induce fetotossicità (funzione renale ridotta, oligoidramnios, ritardo nella formazione delle ossa del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se si è verificata esposizione ad ACE inibitori dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzione renale e del cranio.

I neonati le cui madri hanno assunto ACE inibitori devono essere strettamente controllati per l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Raccomandazioni relative all'indapamide

L'esposizione prolungata alle tiazidi durante il terzo trimestre di gravidanza, può ridurre il volume plasmatico materno e il flusso sanguigno uteroplacentare, che può causare ischemia feto-placentare e ritardo della crescita. Inoltre, sono stati segnalati rari casi di ipoglicemia e trombocitopenia nei neonati a seguito dell'esposizione poco prima della nascita.

Allattamento

Perindopril e Indapamide Mylan è controindicato durante l'allattamento. **Dovrà quindi essere effettuata una scelta se smettere di allattare o sospendere Perindopril e Indapamide Mylan, tenendo in considerazione l'importanza di questa terapia per la madre.**

Poiché non sono disponibili informazioni riguardo l'uso del perindopril durante l'allattamento, l'uso del perindopril non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con profili di sicurezza meglio accertati durante l'allattamento, soprattutto nell'allattamento al seno di un neonato o di un prematuro.

L'indapamide è escreta nel latte umano. L'indapamide è strettamente correlata ai diuretici tiazidici, che sono stati associati, durante l'allattamento al seno, a una riduzione, o addirittura alla soppressione della secrezione latte. Può verificarsi ipersensibilità ai derivati della sulfonamide, ipokaliemia e ittero nucleare.

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

Relativi a perindopril, indapamide e a Perindopril e Indapamide Mylan

Né i due principi attivi, né la loro associazione, hanno influenza diretta sulla prontezza di riflessi, ma in alcuni pazienti possono verificarsi reazioni individuali, associate al calo della pressione, soprattutto all'inizio del trattamento o in associazione con un altro farmaco antipertensivo.

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

4.8 Effetti indesiderati

La somministrazione di perindopril inibisce il sistema renina-angiotensina-aldosterone e tende a ridurre la perdita di potassio indotta dall'indapamide. Il 2% dei pazienti trattati con Perindopril e Indapamide Mylan 2,5 mg/0,625 mg ha riportato ipokaliemia (livello di potassio <3,4 mmol/l). Il 4% dei pazienti in trattamento con Perindopril e Indapamide Mylan 5 mg/1,25 mg ha riportato ipokaliemia (livello di potassio <3,4 mmol/l).

I seguenti effetti indesiderati possono verificarsi durante il trattamento, e classificati in base alle seguenti classi di 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 dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro:

- Trombocitopenia, leucopenia/neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica, anemia emolitica.
- È stata segnalata anemia (vedere paragrafo 4.4) in circostanze specifiche a seguito di somministrazione di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (in pazienti che avevano subito un trapianto di rene o sottoposti ad emodialisi).

Disturbi psichiatrici

Non comune: disturbi dell'umore o del sonno.

Patologie del sistema nervoso

Comune:

parestesia, cefalea, astenia, capogiri, vertigini.

Molto raro:

confusione.

Patologie dell'occhio

Comune: disturbi visivi.

Non nota: effusione coroidale

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: tinnito.

Patologie vascolari

Comune:

ipotensione, ortostatica e non (vedere paragrafo 4.4).

Patologie cardiache

Molto raro: aritmie, incluse bradicardia, tachicardia ventricolare, fibrillazione atriale, angina pectoris e infarto miocardico, eventualmente secondario a eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune:

con l'utilizzo degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stata segnalata la comparsa di tosse secca. È caratterizzata da persistenza e da scomparsa alla sospensione del trattamento. In presenza di questi sintomi, deve essere presa in considerazione una eziologia iatrogena.

Dispnea.

Non comune: broncospasmo.

Molto raro: polmonite eosinofila, rinite.

Patologie gastrointestinali

Comune: stipsi, secchezza delle fauci, nausea, dolore epigastrico, anoressia, vomito, dolori addominali, disgeusia, dispepsia, diarrea.

Molto raro: pancreatite.

Patologie epatobiliari

Molto raro:

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

Non nota: in caso di insufficienza epatica, esiste la possibilità di comparsa di encefalopatia epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune:

eruzione cutanea, prurito, eruzioni maculopapulose.

Non comune:

- Edema angioneurotico al viso, alle estremità, alle labbra, alle membrane mucose, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe, orticaria (vedere paragrafo 4.4).
- Reazioni di ipersensibilità, prevalentemente dermatologiche, in soggetti con predisposizione a manifestazioni allergiche ed asmatiche.
- Porpora.
- Possibile peggioramento di un lupus eritematoso acuto sistemico preesistente.

Raro: aggravamento della psoriasi.

Molto raro:

eritema multiforme, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Steven Johnson.

Sono stati riportati casi di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune:

crampi muscolari.

Patologie renali e urinarie

Non comune: insufficienza renale.

Molto raro:

insufficienza renale acuta.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune:
impotenza.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: astenia.
Non comune:
sudorazione.

Esami diagnostici

- Deplezione di potassio con ipokaliemia particolarmente grave in alcune popolazioni a rischio (vedere paragrafo 4.4).
- Riduzione dei livelli di sodio con ipovolemia che provoca disidratazione e ipotensione ortostatica.
- Innalzamento dei livelli di acido urico e glucosio ematico durante il trattamento.
- Leggero aumento dei livelli di urea e della creatinina plasmatica, reversibile alla sospensione del trattamento. Questo aumento si osserva più frequentemente in caso di stenosi dell'arteria renale, ipertensione arteriosa trattata con diuretici, insufficienza renale.
- Aumento dei livelli di potassio, generalmente transitorio.

Raro:
innalzamento dei livelli di calcio.

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

L'effetto indesiderato più probabile, in caso di sovradosaggio, è l'ipotensione, talvolta associata a nausea, vomito, crampi muscolari, vertigini, sonnolenza, confusione mentale ed oliguria, che può progredire fino all'anuria (a causa dell'ipovolemia). Possono sopraggiungere anche disturbi dell'equilibrio idrosalino (iponatriemia, ipokaliemia).

Trattamento

Le prime misure da prendere consistono nella rapida eliminazione del(i) prodotto(i) ingerito(i) tramite lavanda gastrica e/o somministrazione di carbone attivo, ripristino dell'equilibrio idro-elettrolitico fino alla normalizzazione presso un centro specializzato.

Se si verifica una marcata ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina, con la testa in posizione più bassa. Se necessario, può essere effettuata un'infusione endovenosa di soluzione fisiologica isotonica oppure si può utilizzare qualunque altro metodo di espansione volemica.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: perindopril e diuretici, Codice ATC: C09BA04.

Perindopril e Indapamide Mylan è un'associazione di perindopril sale di arginina, un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, e indapamide, un diuretico clorosulfamoilico. Le sue proprietà

farmacologiche derivano da quelle di ognuno dei suoi componenti presi separatamente, che si aggiungono alle proprietà dovute all'azione sinergica dei due prodotti associati.

Meccanismo d'azione farmacologia

Relativo a Perindopril e Indapamide Mylan

Perindopril e Indapamide Mylan compresse un'ulteriore sinergia degli effetti antipertensivi dei due componenti.

Relativo al perindopril

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

Di conseguenza si ottiene:

- una riduzione della secrezione di aldosterone,
- un aumento dell'attività della renina plasmatica, poiché l'aldosterone non esercita più un feedback negativo,
- una riduzione delle resistenze vascolari periferiche totali, con un'azione preferenziale a livello dei vasi muscolari e renali, non accompagnata da ritenzione idrosalina o da tachicardia riflessa, durante il trattamento cronico.

L'azione antipertensiva del perindopril si verifica anche in pazienti con concentrazioni di renina basse o normali.

Il perindopril agisce attraverso il suo metabolita attivo, il perindoprilato. Gli altri metaboliti sono inattivi.

Il perindopril riduce il carico di lavoro del cuore:

- con un effetto vasodilatatore sulle vene, verosimilmente dovuto a un cambiamento del metabolismo delle prostaglandine: riduzione del pre-carico,
- con una riduzione delle resistenze vascolari periferiche totali: riduzione del post-carico.

Gli studi condotti in pazienti con insufficienza cardiaca hanno evidenziato:

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

Anche le prove da sforzo risultano migliorate.

Relativo all'indapamide

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

Caratteristiche dell'azione antipertensiva

Relative a Perindopril e Indapamide Mylan

Nei pazienti ipertesi di qualunque età, questo medicinale esercita un effetto antipertensivo dose-dipendente sulla pressione arteriosa diastolica e sistolica in posizione sia supina sia eretta. Questo effetto antipertensivo

persiste per 24 ore. La riduzione della pressione arteriosa viene raggiunta in meno di un mese, senza tachifilassi; l'interruzione del trattamento non produce fenomeni di rimbalzo. La somministrazione concomitante di perindopril e indapamide nel corso di studi clinici ha prodotto effetti antipertensivi di tipo sinergico rispetto ai due prodotti somministrati separatamente.

[Perindopril e Indapamide Mylan 2 mg/0,625 mg]

L'effetto dell'associazione Perindopril e Indapamide Mylan 2 mg/0,625 mg a basse dosi sulla morbilità e mortalità cardiovascolare non è stato studiato.

Uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato e attivo, il PICXEL, ha valutato tramite ecocardiografia l'effetto dell'associazione perindopril/indapamide sulla ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) confrontandolo con enalapril in monoterapia.

Nello studio PICXEL, i pazienti ipertesi con IVS (definita come indice di massa ventricolare sinistra (IMVS) $>120 \text{ g/m}^2$ nell'uomo e $>100 \text{ g/m}^2$ nella donna) sono stati assegnati casualmente al trattamento con perindopril terbutilamina 2 mg (equivalente a 2,5 mg di perindopril arginina)/indapamide 0,625 mg o con enalapril 10 mg una volta al giorno per un trattamento della durata di un anno. La dose è stata adattata in base al controllo della pressione arteriosa, fino a una dose di perindopril terbutilamina pari a 8 mg (equivalente a 10 mg di perindopril arginina) e indapamide 2,5 mg oppure enalapril 40 mg una volta al giorno. Solo il 34% dei soggetti sono rimasti in trattamento con perindopril terbutilamina 2 mg (equivalente a 2,5 mg di perindopril arginina)/indapamide 0,625 mg (rispetto a 20% con enalapril 10 mg).

Alla fine del trattamento, l'IMVS riportava una riduzione significativamente maggiore nel gruppo trattato con perindopril/indapamide ($-10,1 \text{ g/m}^2$) rispetto a quello trattato con enalapril ($-1,1 \text{ g/m}^2$) in tutta la popolazione di pazienti randomizzati. La differenza tra gruppi osservata per l'IMVS era pari a $-8,3$ (95% CI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

Un effetto migliore sull'IMVS è stato raggiunto con dosi di perindopril/indapamide superiori rispetto a quelle autorizzate per questo prodotto.

Per quanto riguarda la pressione arteriosa, le differenze medie tra gruppi stimate nei pazienti randomizzati sono risultate pari a $-5,8 \text{ mm Hg}$ (95% CI $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) rispettivamente per la pressione arteriosa sistolica e $-2,3 \text{ mm Hg}$ (95% CI $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$) per quella diastolica, in favore del gruppo trattato con perindopril/indapamide.

Relative al perindopril

Il perindopril è attivo in tutti gli stadi dell'ipertensione: da lieve a moderata fino a grave. La riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica è stata osservata sia in posizione supina sia in quella eretta.

L'attività antipertensiva dopo un'unica somministrazione è massima tra 4 e 6 ore e si mantiene per 24 ore.

L'inibizione residua dell'enzima di conversione dell'angiotensina alla 24esima ora è elevata, approssimativamente pari all'80%.

Nei pazienti che rispondono alla terapia, la normalizzazione pressoria si raggiunge dopo un mese di trattamento e viene mantenuta in assenza di tachifilassi.

La sospensione del trattamento non ha effetti di rimbalzo sull'ipertensione.

Il perindopril ha proprietà vasodilatatrici, ristabilisce l'elasticità dei tronchi arteriosi principali, corregge le modifiche istomorfometriche delle resistenze arteriose e determina una riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra.

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

L'associazione di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina e di un diuretico tiazidico riduce il rischio di ipokaliemia associata all'uso del diuretico in monoterapia.

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

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

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

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

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

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

Relative all'indapamide

L'indapamide, in monoterapia, produce un effetto antipertensivo che persiste per 24 ore. Tale effetto si verifica a dosi alle quali le proprietà diuretiche sono minime. La sua azione antipertensiva è proporzionale al miglioramento della compliance arteriosa e alla riduzione della resistenza vascolare periferica totale e arteriolare. L'indapamide riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

Quando viene superata una certa dose di diuretici tiazidici e analoghi, l'effetto antipertensivo raggiunge un plateau, mentre gli effetti indesiderati continuano ad aumentare. Se il trattamento si rivela inefficace, la dose non deve essere aumentata.

Inoltre, è stato dimostrato che nel breve, medio e lungo termine, nei pazienti ipertesi, l'indapamide:

- non produce effetti sul metabolismo lipidico: trigliceridi, colesterolo LDL e HDL,
- non produce effetti sul metabolismo glucidico, anche nei pazienti diabetici ipertesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Relative a Perindopril e Indapamide Mylan

La co-somministrazione di perindopril e indapamide non modifica le proprietà farmacocinetiche rispetto ad una somministrazione separata.

Relative al perindopril

Assorbimento

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

Il perindopril è un profarmaco. Il 27% della dose somministrata di perindopril raggiunge il circolo ematico nella forma del suo metabolita attivo, il perindoprilato. Oltre al perindoprilato, il perindopril produce altri cinque metaboliti, tutti inattivi. La concentrazione plasmatica di picco del perindoprilato viene raggiunta in 3-4 ore.

Poiché l'assunzione di cibo diminuisce la quantità di perindoprilato prodotta e quindi la sua biodisponibilità, il perindopril arginina deve essere somministrato per via orale in dose unica giornaliera al mattino prima di un pasto.

Distribuzione

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

Eliminazione

Il perindoprilato viene eliminato per via urinaria e l'emivita terminale della frazione libera è di circa 17 ore, raggiungendo lo stato stazionario entro 4 giorni. L'eliminazione del perindoprilato è ridotta negli anziani, come pure nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale. È auspicabile un aggiustamento del dosaggio in caso di insufficienza renale, in base alla gravità della disfunzione (clearance della creatinina).

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

La cinetica del perindopril risulta modificata nei pazienti cirrotici: la clearance epatica della molecola madre è ridotta della metà. Tuttavia, la quantità di perindoprilato prodotta non è ridotta, e quindi non è necessario un adattamento della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Linearità/Non linearità

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

Relative all'indapamide

Assorbimento

L'indapamide è assorbita rapidamente e totalmente dal tratto digestivo. Il livello plasmatico di picco si raggiunge nell'uomo circa un'ora dopo la somministrazione orale del prodotto.

Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche è pari al 79%.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione è compresa tra 14 e 24 ore (in media 18 ore). La somministrazione ripetuta non provoca fenomeni di accumulo. L'eliminazione avviene prevalentemente per via urinaria (70% della dose) e fecale (22%) sotto forma di metaboliti inattivi.

I parametri farmacocinetici non sono modificati nei pazienti con insufficienza renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Perindopril e Indapamide Mylan ha una tossicità leggermente superiore a quella dei suoi componenti. Le manifestazioni a livello renale non sembrano potenziate nel ratto. Tuttavia, l'associazione induce tossicità a carico dell'apparato gastrointestinale nel cane e un aumento degli effetti tossici sulla madre nel ratto (rispetto al perindopril).

Questi effetti indesiderati, però, si sono manifestati a dosi che corrispondono a un margine di sicurezza molto marcato rispetto a quello delle dosi utilizzate in terapia.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Silice colloidale idrofobica
Lattosio monoidrato
Magnesio stearato
Maltodestrine
Povidone (K 30)
Sodio amido glicolato

Film di rivestimento (Opadry AMB Bianco OY-B-28920):

Lecitina (Soia) (E322)
Polivinil alcol – Parte idrolizzata
Talco (E553b)
Titanio diossido (E171)
Gomma lantana (E415)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo prima apertura del flacone: 6 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione in flacone HDPE (confezione di vendita) consistente in un flacone di HDPE bianco con un tappo di PP bianco opaco e disseccante. Confezione da 30 compresse rivestite con film.

Confezione in blister saldato a freddo (Poliamide/AL/LDPE disseccante – HDPE)/AL.
Confezioni da 10, 14, 30, 60, 90 e 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

041100013 - " 2,5 MG/0,625 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 10 COMPRESSE IN BLISTER
PA/AL/LDPE-HDPE/AL
041100025 - " 2,5 MG/0,625 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 14 COMPRESSE IN BLISTER
PA/AL/LDPE-HDPE/AL
041100037 - " 2,5 MG/0,625 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 30 COMPRESSE IN BLISTER
PA/AL/LDPE-HDPE/AL
041100049 - " 2,5 MG/0,625 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 60 COMPRESSE IN BLISTER
PA/AL/LDPE-HDPE/AL
041100052 - " 2,5 MG/0,625 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 90 COMPRESSE IN BLISTER
PA/AL/LDPE-HDPE/AL
041100064 - " 2,5 MG/0,625 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 100 COMPRESSE IN
BLISTER PA/AL/LDPE-HDPE/AL
041100090 - " 2,5 MG/0,625 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 30 COMPRESSE IN
FLACONE HDPE
041100153 - " 5 MG/1,25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 30 COMPRESSE IN FLACONE
HDPE
041100191 - " 5 MG/1,25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 10 COMPRESSE IN BLISTER
PA/AL/LDPE-HDPE/AL
041100203 - " 5 MG/1,25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 14 COMPRESSE IN BLISTER
PA/AL/LDPE-HDPE/AL
041100215 - " 5 MG/1,25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 30 COMPRESSE IN BLISTER
PA/AL/LDPE-HDPE/AL
041100227 - " 5 MG/1,25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 60 COMPRESSE IN BLISTER
PA/AL/LDPE-HDPE/AL
041100239 - " 5 MG/1,25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 90 COMPRESSE IN BLISTER
PA/AL/LDPE-HDPE/AL
041100241 - " 5 MG/1,25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 100 COMPRESSE IN BLISTER
PA/AL/LDPE-HDPE/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Novembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO