

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. Denominazione del medicinale

Perindopril e Indapamide Mylan Generics Italia 2 mg/0.625 mg compresse  
Perindopril e Indapamide Mylan Generics Italia 4 mg/1.25 mg compresse

### 2. Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni compressa contiene 2 mg di perindopril tert-butilamina (equivalenti a 1.669 mg di perindopril) e 0.625 mg di indapamide. Ciascuna compressa di Perindopril e Indapamide Mylan Generics Italia 2 mg/0.625 mg contiene 27.525 mg di lattosio anidro.

Ogni compressa contiene 4 mg di perindopril tert-butilamina (equivalenti a 3.338 mg di perindopril) e 1.25 mg di indapamide. Ciascuna compressa di Perindopril e Indapamide Mylan Generics Italia 4 mg/1.25 mg contiene 55.050 mg di lattosio anidro.

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

### 3. Forma farmaceutica

Compressa.

Perindopril e Indapamide Mylan Generics Italia 2 mg/0.625 mg si presenta in compresse bianche, a forma di capsula, biconvesse, con impresso "P" a sinistra e "TI" a destra della linea di incisione su di un lato della compressa e "M" a sinistra e "1" a destra della linea di incisione sull'altro lato della compressa.

Perindopril e Indapamide Mylan Generics Italia 4 mg/1.25 mg si presenta in compresse bianche, a forma di capsula, biconvesse, con impresso "PTI" su di un lato della compressa e "M2" sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due dosi equivalenti.

### 4. Informazioni cliniche

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Perindopril e Indapamide Mylan Generics Italia 2 mg/0.625 mg è indicato nell'ipertensione essenziale.

Perindopril e Indapamide Mylan Generics Italia 4 mg/1.25 mg è indicato nell'ipertensione essenziale nei pazienti la cui pressione sanguigna non sia stata adeguatamente controllata con il solo perindopril.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose abituale è 1 compressa di Perindopril e Indapamide Mylan Generics Italia 2 mg/0.625 mg al giorno in un'unica dose, da assumere preferibilmente al mattino e prima di un pasto.

Se la pressione sanguigna non risulta controllata dopo un mese di trattamento, la dose può essere raddoppiata.

Una compressa di Perindopril e Indapamide Mylan Generics Italia 4 mg/1.25 mg al giorno in un'unica dose, da assumere preferibilmente al mattino e prima di un pasto.

Quando possibile, è raccomandata una titolazione della dose individuale con i componenti. Perindopril e Indapamide Mylan Generics Italia 4 mg/1.25 mg deve essere utilizzato nel caso in cui la pressione sanguigna

non sia adeguatamente controllata da Perindopril e Indapamide Mylan Generics Italia 2 mg/0.625 mg (quando disponibile). Quando clinicamente appropriato, può essere considerata una sostituzione diretta dalla monoterapia a Perindopril e Indapamide Mylan Generics Italia 4 mg/1.25 mg.

*Anziani (vedere paragrafo 4.4)*

Il trattamento deve essere iniziato con la dose normale di 1 compressa di Perindopril e Indapamide Mylan Generics Italia 2 mg/0.625 mg al giorno. Il trattamento con Perindopril e Indapamide Mylan Generics Italia 4 mg/1.25 mg deve essere iniziato dopo aver considerato 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), la dose massima deve essere 1 compressa di Perindopril e Indapamide Mylan Generics Italia 2 mg/0.625 mg compresse 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*

La sicurezza e l'efficacia di perindopril tert-butilamina/indapamide nella popolazione pediatrica non sono state ancora stabilite.

Perindopril e Indapamide Mylan Generics Italia 2 mg/0.625 e Perindopril e Indapamide Mylan Generics Italia 4 mg/1.25 non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti.

Modo di somministrazione

Uso orale.

### **4.3 Controindicazioni**

*Relative al perindopril:*

- Ipersensibilità al perindopril o ad un qualsiasi altro ACE inibitore;
- Anamnesi di angioedema (edema di Quincke) associato a precedente terapia con ACE inibitori;
- Angioedema ereditario o idiopatico;
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4. e 4.6).

*Relative all'indapamide:*

- Ipersensibilità all'indapamide o ad una qualsiasi altra sulfonamide;
- 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 Generics Italia compresse:*

- Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).

In mancanza di esperienze terapeutiche sufficienti, Perindopril e Indapamide Mylan Generics Italia 2 mg/0.625 e Perindopril e Indapamide Mylan Generics Italia 4 mg/1.25 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 Generics Italia 2 mg/0.625 mg**

Con l'associazione a basso dosaggio di Perindopril e Indapamide Mylan Generics Italia 2 mg/0.625 mg compresse 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 idiosincriche 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 di 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/edema angioneurotico:

Raramente in pazienti trattati con inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina, incluso il perindopril è stata riportata la comparsa di edema angioneurotico 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 antiistaminici siano stati utili per dare sollievo ai sintomi.

L'edema angioneurotico 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.

E' stata riportata una maggiore incidenza di edema nei pazienti neri trattati con ACE inibitori rispetto ai pazienti non neri.

I pazienti con precedenti di edema 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.

#### *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 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 antiipertensivi.

#### *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).

#### *Gravidanza:*

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 antiipertensiva 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).

#### *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 dal sole o dai 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 farmaco 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 antiipertensivo associato a un diuretico, deve essere effettuato un regolare controllo dei livelli plasmatici di potassio.

#### *Eccipienti:*

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

### Relative al perindopril:

#### *Tosse:*

E' 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.

#### *Popolazione pediatrica:*

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 idroelettrolitica, ecc...):*

Nel corso di marcate deplezioni idroelettrolitiche (dieta priva 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.

#### *Iperensione nefrovascolare:*

Il trattamento dell'iperensione 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 Generics Italia 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).

#### *Iperkaliemia:*

In alcuni pazienti trattati con ACE inibitori, incluso il perindopril, è stato osservato un innalzamento dei livelli sierici di potassio. I fattori di rischio per la comparsa di iperkaliemia includono insufficienza renale, peggioramento della funzione renale, età (>70 anni), diabete mellito, eventi intercorrenti – in particolare stati di disidratazione - scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (per es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti salini contenenti potassio; oppure nel caso di pazienti che assumono altri farmaci associati a un aumento dei livelli sierici di potassio (per es. eparina). L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti salini contenenti potassio, specie in pazienti con funzione renale compromessa, può causare un significativo incremento del potassio sierico. L'iperkaliemia può causare aritmie gravi, talvolta fatali. Se l'uso concomitante degli agenti sopra riportati viene ritenuto appropriato, essi devono essere usati con cautela, e con un monitoraggio frequente del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

#### *Relative all'indapamide:*

##### *Equilibrio di acqua ed elettroliti:*

###### *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).

###### *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.

###### *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.

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

### Comuni a perindopril e indapamide:

#### *Uso concomitante sconsigliato:*

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).

#### *Uso concomitante che richiede particolare cautela*

- Baclofen: potenziamento dell'effetto antiipertensivo. È necessario controllare la pressione arteriosa e la funzionalità renale, e adattare la posologia dell'antiipertensivo, se necessario.
- Farmaci antiinfiammatori non steroidei (incluso l'acido acetilsalicilico ad alte dosi): la somministrazione simultanea di ACE inibitori e farmaci antiinfiammatori non steroidei (per es. acido acetilsalicilico a dosi antiinfiammatorie, inibitori della COX-2 e FANS non selettivi) può causare un'attenuazione dell'effetto antiipertensivo. 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 antiipertensivo e aumento del rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo).
- Corticosteroidi, tetracosactide: Riduzione dell'effetto antiipertensivo (ritenzione idrosalina dovuta ai corticosteroidi).
- Altri antiipertensivi: L'uso di altri farmaci antiipertensivi con perindopril/indapamide può risultare in un ulteriore effetto di abbassamento della pressione sanguigna.



### Relative al perindopril:

#### *Uso concomitante non raccomandato:*

- Diuretici risparmiatori di potassio (spironolattone, triamterene, da solo o in associazione), potassio (sali): gli ACE inibitori attenuano la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio, per es. spironolattone, triamterene o amiloride, gli integratori di potassio o i sostituti salini contenenti potassio, possono causare una significativa iperkaliemia (potenzialmente letale). Se l'uso concomitante risultasse comunque indicato a fronte di un'ipokaliemia documentata, è necessario usare cautela durante la somministrazione ed effettuare frequenti controlli del potassio sierico e dell'ECG.

#### *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 (uso sistemico) 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 nitritoidi (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.

### 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**

Dati gli effetti dei componenti individuali in questa associazione sulla gravidanza e l'allattamento, Perindopril e Indapamide Mylan Generics Italia non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza. Perindopril e Indapamide Mylan Generics Italia è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza.

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

#### **Gravidanza**

##### **Raccomandazioni relative al perindopril:**

**L'uso di ACE inibitori non è consigliato 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 antiipertensivi 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 fetoplacentare 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 Generics Italia è controindicato durante l'allattamento.

##### **Raccomandazioni relative al perindopril:**

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.

##### **Raccomandazioni relative all'indapamide:**

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 Generics Italia:

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 antiipertensivo.

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 4% dei pazienti trattati con Perindopril e Indapamide Mylan Generics Italia 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 noto (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 del metabolismo e della nutrizione*

Raro:

- Ipercalcemia.

Non noto:

- Deplezione di potassio con riduzione dei livelli di potassio particolarmente gravi in alcuni pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).
- Aumento dei livelli di potassio, generalmente transitori.
- Iponatriemia con ipovolemia responsabile della disidratazione e ipotensione ortostatica.

*Disturbi psichiatrici*

Non comune:

- Disturbi dell'umore o del sonno.

*Patologie del sistema nervoso*

Comune

- Parestesia, cefalea, astenia, capogiri, vertigini.

Molto raro

- Confusione.

Non noto

- Sincope.

*Patologie dell'occhio*

Comune:

- Disturbi visivi.

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

##### Comune:

- Tinnito.

#### *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).

##### Non noto:

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

#### *Patologie vascolari*

##### Comune:

- Ipotensione, ortostatica e non (vedere paragrafo 4.4).

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

##### Comune:

- Con l'utilizzo degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stata segnalata la comparsa di tosse secca. E' 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, dolore addominale, disgeusia, dispepsia, diarrea.

##### Molto raro:

- Pancreatite.

#### *Patologie epatobiliari*

##### Molto raro:

- Epatite, sia citolitica sia colestatica (vedere paragrafo 4.4).

##### Non noto:

- 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.

##### 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*

##### Non noto:

- Prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- Innalzamento dei livelli di glucosio ematico e acido urico durante il trattamento.
- Lieve 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 degli enzimi epatici.

## **4.9 Sovradosaggio**

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).

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 idroelettrolitico 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 Generics Italia è una associazione di perindopril sale di tert-butilamina, un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, e indapamide, un diuretico clorosulfamioilico. 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**

#### **Relativo a Perindopril e Indapamide Mylan Generics Italia**

Perindopril e Indapamide Mylan Generics Italia produce un'ulteriore sinergia degli effetti antiipertensivi 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 antiipertensiva 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 antiipertensiva.

### **Effetti farmacodinamici**

#### **Relativi a Perindopril e Indapamide Mylan Generics Italia**

Nei pazienti ipertesi di qualunque età, questo medicinale esercita un effetto antiipertensivo dose-dipendente sulla pressione arteriosa diastolica e sistolica in posizione sia supina sia eretta. Questo effetto antiipertensivo 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 antiipertensivi di tipo sinergico rispetto ai due prodotti somministrati separatamente.

L'effetto dell'associazione Perindopril e Indapamide Mylan Generics Italia 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 2 mg/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 pari a 8 mg e indapamide 2,5 mg oppure enalapril 40 mg una volta al giorno. Solo il 34% dei soggetti sono rimasti in trattamento con perindopril 2 mg/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.

#### Relativi 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 antiipertensiva 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.

#### Relativi all'indapamide

L'indapamide, in monoterapia, produce un effetto antiipertensivo che persiste per 24 ore. Tale effetto si verifica a dosi alle quali le proprietà diuretiche sono minime.

La sua azione antiipertensiva 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 antiipertensivo 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 Generics Italia

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

#### Relative al perindopril

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 tert-butilamina deve essere somministrato per via orale in dose unica giornaliera al mattino prima di un pasto.

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

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.

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).

#### Relative all'indapamide

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

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 Generics Italia 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**

Silice colloidale idrofobica

Lattosio anidro

Magnesio stearato

Cellulosa microcristallina

Sodio idrogeno carbonato



## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

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

Blister OPA/Al/PVC-Al e blister PVC/Aclar-Al.

Confezioni da 30, 90 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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**

042145019 - "2MG/0.625 MG COMPRESSE " 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
042145021 - "2MG/0.625 MG COMPRESSE " 90 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
042145033 - "2MG/0.625 MG COMPRESSE " 100 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
042145045 - "2MG/0.625 MG COMPRESSE " 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/AL  
042145058 - "2MG/0.625 MG COMPRESSE " 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/AL  
042145060 - "2MG/0.625 MG COMPRESSE " 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/AL  
042145072 - "4MG/1.25 MG COMPRESSE " 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
042145084 - "4MG/1.25 MG COMPRESSE " 90 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
042145096 - "4MG/1.25 MG COMPRESSE " 100 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
042145108 - "4MG/1.25 MG COMPRESSE " 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/AL  
042145110 - "4MG/1.25 MG COMPRESSE " 90 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/AL  
042145122 - "4MG/1.25 MG COMPRESSE " 100 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/AL

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

**Novembre 2012**

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

**Novembre 2012**