

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA 2mg/0,625mg Compresse

### **2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 1,669 mg di perindopril come sale di sodio, equivalenti a 2 mg di perindopril ter-butilamina e 0,625 mg di indapamide

Eccipiente con effetto noto:

Ogni PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA 2mg/0,625mg compresse contiene 61,105 mg di lattosio anidro.

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

### **3 FORMA FARMACEUTICA**

Compresa.

Compresse di colore da bianco a crema, di forma oblunga, con una profonda incisione su ciascun lato. Da un lato dell'incisione, su entrambi i lati della compressa, è stampato il numero "2". La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

### **4 INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Ipertensione essenziale.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

La dose abituale è una compressa di PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA al giorno in dose singola, preferibilmente da assumere al mattino e prima di un pasto.

Qualora la pressione arteriosa non risultasse controllata dopo un mese di terapia, è possibile raddoppiare la dose.

*Anziano (vedere paragrafo 4.4).*

Il trattamento con PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA (2 mg perindopril + 0,625mg indapamide) deve essere avviato alla dose normale di una compressa di PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA al giorno.

*Pazienti con compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4)*

Nella compromissione grave della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min), il trattamento è controindicato.  
Nei pazienti con moderata compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina 30-60 ml/min), la dose massima deve essere di una compressa di PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENSA al giorno.

Nei pazienti con clearance della creatinina superiore o uguale a 60 ml/min non è necessaria alcuna regolazione della dose.

Gli abituali controlli medici comprenderanno un controllo frequente di creatinina e potassio.

*Pazienti con compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.3, 4.4 e 5.2)*

Il trattamento è controindicato nella compromissione epatica grave.  
Nei pazienti con compromissione moderata della funzionalità epatica non è necessaria alcuna regolazione della dose.

#### *Popolazione pediatrica*

PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENSA non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti, poiché non sono state stabilite l'efficacia e la tollerabilità di perindopril nei bambini e negli adolescenti, sia in monoterapia che in associazione.

Modo di somministrazione

Uso orale

### **4.3 Controindicazioni**

#### *Correlate a perindopril:*

- Ipersensibilità al principio attivo o a qualsiasi altro ACE-inibitore
  - Storia di angioedema (edema di Quincke) associato a precedente terapia con ACE-inibitori
  - Angioedema ereditario o idiopatico
  - Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di Perindopril e Indapamide Pensa con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

#### *Correlate a indapamide:*

- Ipersensibilità al principio attivo o a qualsiasi altro sulfamidico
- Grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min)
- Encefalopatia epatica
- Grave compromissione della funzionalità epatica
- Ipokaliemia
- Come regola generale, questo medicinale è sconsigliabile in associazione ad agenti non antiaritmici che causano torsione di punta (vedere paragrafo 4.5)
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

*Correlate a PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA:*

- Ipersensibilità a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1  
A causa della mancanza di esperienza terapeutica sufficiente, PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA non deve essere utilizzato in:

- pazienti dializzati
- pazienti con insufficienza cardiaca decompensata non trattata.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Avvertenze speciali

*Comuni a perindopril e indapamide:*

Per la combinazione a basso dosaggio di PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA non è stata dimostrata alcuna riduzione significativa delle reazioni farmacologiche avverse rispetto ai più bassi dosaggi approvati dei singoli monocomponenti, eccetto che per l'ipokaliemia (vedere paragrafo 4.8). Non è possibile escludere un aumento nella frequenza di reazioni idiosincriche se il paziente viene esposto simultaneamente a due farmaci antipertensivi a lui nuovi. Per minimizzare tale rischio il paziente deve essere mantenuto sotto stretto controllo medico.

*Litio:*

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

*Correlate a perindopril:*

*Neutropenia/ agranulocitosi:*

Nei pazienti in terapia con ACE-inibitori sono stati riferiti neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia.

Nei pazienti con una normale funzionalità renale e nessuna altra possibile complicazione, la neutropenia si presenta raramente.

Perindopril deve essere utilizzato con estrema cautela nei pazienti con collagenopatia vascolare, in terapia con immunosoppressori, allopurinolo o procainamide, o con un'associazione di tali possibili complicazioni, in particolar modo in caso di preesistente compromissione della funzionalità renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato gravi infezioni che in alcuni casi non hanno risposto a una terapia antibiotica intensiva. Se perindopril viene utilizzato in questi pazienti, si consiglia il controllo periodico della conta leucocitaria e i pazienti devono essere avvisati di riferire qualsiasi segno di infezione (per es. mal di gola, febbre).

*Ipersensibilità/Angioedema:*

Nei pazienti in terapia con inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE-inibitori), compreso perindopril, sono stati riferiti rari casi di angioedema di viso, arti, labbra, lingua, glottide e/o laringe. Ciò può presentarsi in qualsiasi momento del trattamento. In tali casi, perindopril deve essere sospeso immediatamente e deve essere avviato un controllo medico appropriato in

modo da assicurare la completa risoluzione dei sintomi prima di dimettere i pazienti. Nei casi in cui la tumefazione è rimasta limitata a viso e labbra la condizione si è generalmente risolta senza alcun trattamento, sebbene gli antistaminici si sono rivelati utili per l'alleviamento dei sintomi.

L'angioedema associato all'edema laringeo è potenzialmente fatale. In caso di coinvolgimento di lingua, glottide o laringe e potenziali cause di ostruzione delle vie aeree, è necessario somministrare immediatamente una terapia adatta, che potrebbe comprendere una soluzione di adrenalina 1:1000 (da 0,3 ml a 0,5 ml) per via sottocutanea e/o misure atte ad assicurare la pervietà delle vie aeree.

Nei pazienti di colore in cura con ACE-inibitori è stata riferita un'incidenza maggiore di angioedema rispetto ai pazienti non di colore.

I pazienti con storia di angioedema non correlato a terapia con ACE-inibitori durante la somministrazione di un ACE-inibitore possono presentare un aumento nel rischio di angioedema. (Vedere paragrafo 4.3.)

Nei pazienti in terapia con ACE-inibitori sono stati riferiti rari casi di angioedema intestinale. Tali pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non vi era storia di angioedema del viso e i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato per mezzo di procedure che comprendevano scansione TC addominale, ecografia o al momento dell'intervento chirurgico, e i sintomi si sono risolti dopo la sospensione della terapia con ACE-inibitore. L'angioedema intestinale dovrebbe essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti in terapia con ACE-inibitori che presentano dolore addominale.

#### *Reazioni anafilattoidi durante la terapia di desensibilizzazione:*

Sono stati riferiti casi isolati di pazienti colpiti da reazioni anafilattoidi notevoli e potenzialmente fatali durante la somministrazione di ACE-inibitori durante la terapia di desensibilizzazione al veleno degli imenotteri (api, vespe). Gli ACE-inibitori devono essere utilizzati con cautela nei pazienti allergici trattati con terapia di desensibilizzazione, ed evitati nei pazienti sottoposti a immunoterapia al veleno. Tuttavia, nei pazienti che necessitano sia di ACE-inibitori che di desensibilizzazione, tali reazioni possono essere prevenute con la temporanea sospensione dell'ACE-inibitore per almeno 24 ore prima del trattamento.

#### *Reazioni anafilattoidi durante LDL aferesi:*

In rari casi, durante l'aferesi delle LDL con destrano solfato i pazienti a cui vengono somministrati ACE-inibitori hanno avuto reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitori prima di ciascuna aferesi.

#### *Pazienti in emodialisi:*

Nei pazienti dializzati con membrane ad alto flusso (per es. AN 69®) e in terapia concomitante con un ACE-inibitore sono state riferite reazioni anafilattoidi. In questi pazienti è necessario prendere in considerazione la

possibilità di utilizzare un tipo differente di membrana per la dialisi o una classe diversa di farmaci antipertensivi.

*Diuretici risparmiatori di potassio, sali di potassio:*

L'associazione di perindopril, diuretici risparmiatori di potassio e sali di potassio non è solitamente raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

*Gravidanza:*

La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE-inibitore.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

*Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)*

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

*Correlate a indapamide:*

In caso di compromissione della funzionalità epatica, i diuretici tiazidici e similari possono causare encefalopatia epatica.

In caso di presentazione di encefalopatia epatica la somministrazione del diuretico deve essere immediatamente sospesa.

*Fotosensibilità:*

Con diuretici tiazidici e similari sono stati riferiti casi di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Nel caso si presentino reazioni di fotosensibilità durante il trattamento, si raccomanda la sua interruzione. Qualora si ritenga necessario somministrare nuovamente il diuretico, si raccomanda di proteggere le aree esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

*Precauzioni per l'uso*

*Comuni a perindopril e indapamide:*

*Compromissione della funzionalità renale:*

Nei casi di compromissione grave della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) il trattamento è controindicato.

In alcuni pazienti ipersensibili senza lesioni renali preesistenti apparenti e per i quali gli esami ematici renali hanno rilevato un'insufficienza della funzionalità renale, il trattamento deve essere interrotto e se possibile riavviato o a una dose più bassa o con un solo componente.

In questi pazienti, l'abituale follow-up medico comprenderà un frequente controllo di potassio e creatinina, dopo due settimane di trattamento e quindi ogni due mesi durante il periodo di stabilità terapeutica. L'insufficienza renale è stata riferita soprattutto in pazienti affetti da grave scompenso cardiaco o sottostante insufficienza renale con stenosi dell'arteria renale.

Il farmaco non viene solitamente raccomandato nei casi di stenosi bilaterale dell'arteria renale o con un singolo rene funzionante.

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

In presenza di deplezione sodica preesistente vi è il rischio di ipotensione improvvisa in particolare nei soggetti con stenosi dell'arteria renale. Pertanto, è necessario effettuare analisi sistematiche dei segni clinici di deplezione idrica ed elettrolitica, che potrebbe presentarsi con un episodio intercorrente di diarrea o vomito. In tali pazienti è necessario mantenere regolarmente sotto controllo gli elettroliti plasmatici.

Una marcata ipotensione potrebbe necessitare dell'effettuazione di un'infusione di soluzione salina isotonica per via endovenosa.

Un'ipotensione transitoria non rappresenta una controindicazione per il proseguimento della terapia. Dopo aver ristabilito un volume ematico e una pressione arteriosa soddisfacenti, è possibile riavviare la terapia sia a una dose ridotta che con uno solo dei due componenti.

#### *Livelli di potassio:*

L'associazione di perindopril e indapamide non impedisce l'avvio dell'ipokaliemia, in particolare nei pazienti diabetici o nei pazienti con insufficienza renale. Come con qualsiasi altro farmaco antipertensivo associato a un diuretico, è necessario mantenere regolarmente sotto controllo medico i livelli plasmatici di potassio.

#### *Correlate a perindopril:*

##### *Tosse:*

Con l'utilizzo di inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina è stata riferita la comparsa di tosse secca. Essa è caratterizzata dalla sua persistenza e dalla scomparsa alla sospensione della terapia.

In presenza di tale sintomo si deve prendere in considerazione un'eziologia iatrogena.

Qualora si continui a preferire la prescrizione di un inibitore dell'enzima convertitore dell'angiotensina, si può prendere in considerazione il proseguimento della terapia.

##### *Popolazione pediatrica:*

L'efficacia e tollerabilità di perindopril, sia in monoterapia che in associazione, nel bambino e nell'adolescente, non sono state stabilite.

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

È stata osservata una marcata stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, in particolare durante le deplezioni idriche ed elettrolitiche marcate (rigida dieta priva di sodio o prolungato trattamento diuretico), in pazienti la cui pressione arteriosa era inizialmente bassa, nei casi di stenosi dell'arteria renale, insufficienza cardiaca congestizia o cirrosi con edema e ascite.

Il blocco di tale sistema con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina potrebbe pertanto causare, in particolare al momento della prima somministrazione e durante le prime due settimane di trattamento, un'improvvisa caduta della pressione arteriosa e/o un innalzamento nei livelli plasmatici della creatinina, indice di insufficienza renale funzionale. Occasionalmente ciò può avere un'insorgenza acuta, sebbene rara, e un tempo di insorgenza variabile.

In tali casi, il trattamento deve essere avviato a una dose inferiore e la dose verrà quindi innalzata progressivamente.

*Anziano:*

Prima di avviare la terapia è necessario controllare la funzionalità renale e i livelli di potassio. La dose iniziale viene di conseguenza regolata conformemente alla risposta della pressione arteriosa, in particolar modo nei casi di deplezione idrica ed elettrolitica, al fine di evitare un'insorgenza improvvisa di ipotensione.

*Pazienti con aterosclerosi nota:*

Il rischio di ipotensione esiste per tutti i pazienti, ma si deve prestare particolare attenzione nei pazienti con malattia ischemica o insufficienza circolatoria cerebrale, con un avvio del trattamento ad una dose bassa.

*Iperensione renovascolare:*

Il trattamento dell'iperensione renovascolare è la rivascolarizzazione. Tuttavia, gli inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina possono apportare beneficio nei pazienti che presentano ipertensione renovascolare in attesa di chirurgia correttiva o quando non è possibile effettuare l'intervento chirurgico. Qualora PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA venga prescritto a pazienti con stenosi nota o sospetta dell'arteria renale, il trattamento deve essere avviato in ambito ospedaliero e a basso dosaggio, e funzionalità renale e i livelli di potassio devono essere mantenuti sotto controllo medico, poiché alcuni pazienti hanno sviluppato un'insufficienza renale funzionale che è scomparsa alla sospensione della terapia.

*Altre popolazioni a rischio:*

Nei pazienti con grave scompenso cardiaco (grado IV) o nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente (tendenza spontanea a un innalzamento dei livelli di potassio), il trattamento deve essere avviato sotto stretta supervisione medica 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 aggiunto al beta-bloccante.

#### *Pazienti diabetici:*

Durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore, nei pazienti diabetici trattati in precedenza con farmaci ipoglicemizzanti orali o insulina i livelli glicemici devono essere mantenuti sotto stretto controllo medico.

#### *Differenze etniche:*

Come per altri ACE-inibitori, perindopril sembrerebbe essere meno efficace nell'abbassamento della pressione arteriosa nei pazienti di colore che non nei bianchi, possibilmente a causa di una maggior prevalenza di stati di bassi livelli di renina nella popolazione ipertesa di colore.

#### *Chirurgia/Anestesia:*

Gli inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina possono causare ipotensione nei casi di anestesia, in particolare quando l'anestetico somministrato è un farmaco dalle potenziali proprietà ipotensive. Si raccomanda pertanto, ove possibile, di interrompere il trattamento con inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina a lunga durata d'azione come perindopril un giorno prima dell'intervento chirurgico.

#### *Stenosi della valvola aortica o mitralica / cardiomiopatia ipertrofica:*

Gli ACE-inibitori devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con un'ostruzione nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro.

#### *Insufficienza epatica:*

Raramente, gli ACE-inibitori sono stati associati a una sindrome che inizia con ittero colestatico e si evolve in necrosi epatica fulminante e (talvolta) decesso. Il meccanismo di tale sindrome è ancora ignoto. I pazienti in terapia con ACE-inibitori che sviluppano ittero o innalzamento marcato degli enzimi epatici devono sospendere l'ACE-inibitore ed essere sottoposti ad appropriato controllo medico (vedere paragrafo 4.8).

#### *Iperkaliemia:*

In alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, compreso perindopril, sono stati osservati degli innalzamenti nei livelli sierici di potassio. I fattori di rischio per lo sviluppo di iperkaliemia comprendono insufficienza renale, peggioramento della funzionalità renale, età (> 70 anni), diabete mellito, patologie intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e utilizzo concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (per es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio o quei pazienti che assumono altri farmaci associati a innalzamenti nei livelli di potassio sierico (per es. eparina). L'utilizzo di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, in particolar modo in pazienti con compromissione della funzionalità renale, può portare a un aumento significativo nei livelli sierici di potassio. L'iperkaliemia può causare aritmie serie e talvolta fatali. Qualora sia ritenuto appropriato l'utilizzo concomitante dei farmaci summenzionati, essi devono essere utilizzati con cautela e con controlli frequenti dei livelli sierici di potassio (vedere paragrafo 4.5).



### Correlate a indapamide:

#### *Equilibrio idrosalino:*

##### *Livelli di sodio:*

Dovrebbero essere analizzati prima di avviare la terapia, quindi controllati a intervalli regolari. Tutti i trattamenti diuretici possono causare una riduzione dei livelli di sodio, che potrebbe avere conseguenze gravi. La riduzione nei livelli di sodio inizialmente può essere asintomatica, quindi un'analisi regolare è essenziale. Le analisi devono essere effettuate con maggior frequenza nel paziente anziano e nel cirrotico (vedere paragrafo 4.8 e 4.9).

##### *Livelli di potassio:*

La deplezione di potassio con ipokaliemia è un rischio grave dei diuretici tiazidici e similari. Il rischio di insorgenza di riduzione dei livelli di potassio (< 3,4 mmol/l) deve essere prevenuto in alcune popolazioni ad alto rischio come pazienti anziani e/o denutriti, sia che assumano più medicinali o meno, nei pazienti cirrotici con edema e ascite, nei pazienti coronarici e nei pazienti con scompenso cardiaco.

In tali casi l'ipokaliemia innalza la tossicità cardiaca dei glicosidi cardiaci e il rischio di disturbi del ritmo.

Anche i soggetti che presentano un intervallo QT lungo sono a rischio, sia che l'origine sia congenita che iatrogena. L'ipokaliemia, come la bradicardia, agisce come fattore favorente l'insorgenza di gravi disturbi del ritmo cardiaco, in particolare la torsione di punta, che può essere fatale.

In tutti questi casi sono necessari controlli più frequenti dei livelli di potassio. La prima misurazione dei livelli plasmatici di potassio deve essere effettuata durante la prima settimana che segue l'avvio del trattamento.

Qualora si dovessero rilevare bassi livelli di potassio, è necessario apportare una correzione.

##### *Livelli di calcio:*

I diuretici tiazidici e similari possono ridurre l'escrezione urinaria di calcio e causare un innalzamento lieve e transitorio nei livelli plasmatici di calcio. Un innalzamento marcato dei livelli di calcio può essere correlato a un iperparatiroidismo non diagnosticato. In tali casi il trattamento deve essere interrotto prima di analizzare la funzionalità paratiroidea.

##### *Glucosio ematico:*

Il controllo della glicemia è importante per i pazienti diabetici, in particolar modo quando i livelli di potassio sono bassi.

##### *Acidi urici:*

Nei pazienti iperuricemici potrebbero aumentare gli attacchi di gotta.

##### *Funzionalità renale e diuretici:*

I diuretici tiazidici e similari sono pienamente efficaci solamente quando la funzionalità renale è normale o solo leggermente compromessa (livelli di creatinina inferiori a circa 25 mg/l, cioè 220 µmol/l per un adulto).

Nel paziente anziano il valore dei livelli plasmatici di creatinina deve essere regolato per tener conto di età, peso e sesso del paziente, conformemente alla formula Cockcroft:

$clcr = (140 - \text{età}) \times \text{peso corporeo} / 0,814 \times \text{livelli plasmatici di creatinina}$

ove: età espressa in anni

peso corporeo in kg

livelli plasmatici di creatinina in micromoli/l

Tale formula è adatta a un paziente anziano di sesso maschile e deve essere adattata al paziente di sesso femminile moltiplicando il risultato per 0,85.

L'ipovolemia, risultante dalla perdita di acqua e sodio causata dal diuretico all'avvio del trattamento, causa una riduzione della filtrazione glomerulare. Potrebbe causare un innalzamento nei livelli ematici di urea e di creatinina. Tale insufficienza transitoria della funzionalità renale non ha conseguenze avverse nei pazienti con funzionalità renale normale, ma potrebbe tuttavia peggiorare una compromissione renale preesistente.

#### *Atleti:*

Gli atleti devono essere informati del fatto che questo prodotto contiene un principio attivo che potrebbe causare una reazione positiva ai test antidoping.

#### *Eccipienti:*

PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA non deve essere somministrato a pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp o malassorbimento glucosio-galattosio.

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

### *Comuni a perindopril e indapamide:*

#### *Utilizzo concomitante non raccomandato:*

Litio: durante la somministrazione concomitante di litio e ACE-inibitori sono stati riferiti innalzamenti reversibili nelle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. L'utilizzo concomitante di diuretici tiazidici può causare un ulteriore innalzamento dei livelli di litio e aumenta il rischio di tossicità del litio con gli ACE-inibitori. L'uso di perindopril associato a indapamide e litio non è raccomandato, ma qualora tale associazione si rivelasse necessaria, è necessario effettuare un attento controllo dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

#### *Utilizzo concomitante che necessita di particolare attenzione:*

- Baclofen: potenziamento dell'effetto antipertensivo. Controllo di pressione arteriosa e funzionalità renale e se necessario regolazione della dose del farmaco antipertensivo.

- farmaci antinfiammatori non steroidei (compreso l'acido acetilsalicilico ad alte dosi): quando gli ACE-inibitori vengono somministrati in associazione a farmaci antinfiammatori non steroidei (per es. acido acetilsalicilico a dosaggi antinfiammatori, inibitori della COX-2, e FANS non selettivi), può presentarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. L'utilizzo concomitante di ACE-

inibitori e FANS può causare un aumento nel rischio di aggravamento della funzionalità renale, compresa possibile insufficienza renale acuta, e un innalzamento nei livelli di potassio sierico, in particolare nei pazienti con una cattiva funzionalità renale preesistente. L'associazione deve essere somministrata con cautela, in particolar modo nel paziente anziano. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve prestare attenzione al monitoraggio della funzionalità renale dopo l'avvio della terapia concomitante, e quindi al monitoraggio periodico.

*Utilizzo concomitante che necessita di attenzione:*

- Antidepressivi imipraminici (triciclici), neurolettici: Aumento dell'effetto antipertensivo e del rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo).
- Corticosteroidi, tetracosactide: Riduzione dell'effetto antipertensivo (ritenzione idrosalina causata dai corticosteroidi).
- altri farmaci antipertensivi: l'utilizzo di altri farmaci antipertensivi con perindopril/indapamide potrebbe causare un ulteriore effetto di riduzione della pressione arteriosa.

*Correlate a perindopril:*

*Utilizzo concomitante non raccomandato:*

- Diuretici risparmiatori di potassio (spironolattone, triamterene, in monoterapia o in associazione), potassio (sali): gli ACE-inibitori attenuano la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio come ad es. spironolattone, triamterene o amiloride, gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono causare innalzamenti significativi (potenzialmente fatali) nei livelli sierici di potassio. Qualora sia indicato l'utilizzo concomitante a causa di un'ipokaliemia dimostrata, essi devono essere utilizzati con cautela e con controlli frequenti dei livelli sierici di potassio ed ECG.

*Utilizzo concomitante che necessita di particolare attenzione:*

- Farmaci antidiabetici (insulina, sulfamidici ipoglicemizzanti): riferito con captopril ed enalapril.

L'utilizzo di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina può aumentare l'effetto ipoglicemizzante nei pazienti diabetici che assumono un trattamento con insulina o con sulfamidici ipoglicemizzanti. L'insorgenza degli episodi di ipoglicemia è molto rara (miglioramento della tolleranza al glucosio con risultante riduzione nella necessità di insulina).

*Utilizzo concomitante che necessita di attenzione:*

- Allopurinolo, farmaci citostatici o immunosoppressori, corticosteroidi per via sistemica o procainamide: La somministrazione concomitante con ACE-inibitori può causare un aumento nel rischio di leucopenia.
- Farmaci anestetici: Gli ACE-inibitori possono potenziare l'effetto ipotensivo di alcuni anestetici.
- Diuretici (tiazidici o diuretici dell'ansa): Un trattamento precedente con alte dosi di diuretici può causare, all'avvio della terapia con perindopril, una deplezione volumetrica e un rischio di ipotensione.

- Oro: In pazienti in terapia con sali d'oro iniettabile (sodio-aurotiomalato) e terapia associata con ACE-inibitori, compreso perindopril, raramente sono state riferite reazioni nitritoidi (i sintomi comprendono vasodilatazione al viso, nausea, vomito e ipotensione).

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).

### Correlate a indapamide:

#### *Utilizzo concomitante che necessita di particolare attenzione:*

- Farmaci che inducono torsione di punta: a causa del rischio di ipokaliemia, indapamide deve essere somministrato con cautela se associato a farmaci che inducono torsione di punta, come i farmaci antiaritmici di classe IA (chinidina, idrochinidina, disopiramide); farmaci antiaritmici di classe III (amiodarone, dofetilide, ibutilide, bretylium, sotalolo); alcuni neurolettici (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidi (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butirrofenoni (droperidolo, aloperidolo), altri neurolettici (pimozide); altre sostanze come bepridile, cisapride, difemanile, eritromicina IV, alofantrina, mizolastina, moxifloxacina, pentamidina, sparfloxacina, vincamina IV, metadone, astemizolo, terfenadina. Prevenzione e se necessario correzione dei bassi livelli di potassio: controllo dell'intervallo QT.

- Farmaci che riducono i livelli di potassio: amfotericina B (per via EV), glucocorticoidi e mineralocorticoidi (per via sistemica), tetracosactide, lassativi stimolanti: aumento nel rischio di riduzione dei livelli di potassio (effetto additivo). Controllo dei livelli di potassio, e se necessario loro correzione; è necessaria una cura particolare nei casi di trattamento con glicosidi cardiaci. È necessario utilizzare lassativi non stimolanti.

- Glicosidi cardiaci: bassi livelli di potassio favoriscono gli effetti tossici dei glicosidi cardiaci. Livelli di potassio ed EGC devono essere mantenuti sotto controllo medico e se necessario il trattamento deve essere ripensato.

#### *Utilizzo concomitante che necessita di attenzione:*

- Metformina: acidosi lattica dovuta alla metformina, causata da una possibile compromissione della funzionalità renale correlata ai diuretici, e in particolare ai diuretici dell'ansa. Non utilizzare la metformina quando i livelli plasmatici di creatinina superano 15 mg/l (135 micromoli/l) nell'uomo e 12 mg/l (110 micromoli/l) nella donna.

- Mezzo di contrasto iodato: nei casi di disidratazione causata dai diuretici, vi è un innalzamento nel rischio di insufficienza renale acuta, in particolare quando vengono utilizzate alte dosi di mezzo di contrasto iodato. La reidratazione deve essere effettuata prima di somministrare il composto iodato.

- Calcio (sali): rischio di innalzamento nei livelli di calcio a causa della ridotta eliminazione del calcio nelle urine.

- Ciclosporina: rischio di innalzamento nei livelli di creatinina senza alcuna modifica nei livelli circolanti di ciclosporina, perfino in assenza di deplezione idrosalina.

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

Considerato quali sono gli effetti dei singoli componenti in questa associazione farmacologica su gravidanza e allattamento, l'assunzione di PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA non è raccomandata durante il primo trimestre di gravidanza. PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza.

PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA è controindicato durante l'allattamento. Pertanto, è necessario decidere se sospendere l'allattamento o l'assunzione di PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA, tenendo conto dell'importanza di tale terapia per la madre.

*Gravidanza:*

*Correlate a 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 secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3 e 4.4)**

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia, non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.

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

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

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

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

*Correlate a indapamide:*

L'esposizione prolungata a tiazide durante il terzo trimestre di gravidanza può ridurre il volume plasmatico materno oltre che il flusso ematico uteroplacentare, e ciò potrebbe causare ischemia feto-placentare e ritardo nella crescita. Inoltre, a seguito di esposizione vicino al termine della gravidanza sono stati riferiti rari casi di ipoglicemia e trombocitopenia nei neonati.

*Allattamento:*

PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA è controindicato durante l'allattamento.

*Correlate a perindopril:*

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

*Correlate a indapamide:*

Indapamide viene escreto nel latte materno. Indapamide è strettamente simile ai diuretici tiazidici che sono stati associati, durante l'allattamento, a una riduzione o perfino soppressione dell'allattamento. Potrebbe presentarsi un'ipersensibilità ai farmaci sulfamidici, ipokaliemia e ittero nucleare.

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

*Correlati a perindopril, indapamide e PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA:*

I due principi attivi, singolarmente o in associazione in PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA, non possiedono alcuna influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari; tuttavia, in alcuni pazienti possono presentarsi singole reazioni correlate all'ipotensione, in particolare all'avvio della terapia o in associazione ad altri farmaci antipertensivi.

Pertanto la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari potrebbe risultare compromessa.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La somministrazione di perindopril inibisce l'asse renina-angiotensina-aldosterone e tende a ridurre la perdita di potassio causata da indapamide. Il due per cento dei pazienti in terapia con PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA riferisce ipokaliemia (livelli di potassio < 3,4 mmol/l).

Durante il trattamento sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati, classificati per frequenza:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ , < 1/10), non comune ( $\geq 1/1000$ , < 1/100), raro ( $\geq 1/10000$ , < 1/1000), molto raro (< 1/10000), non noto (dai dati disponibili non è possibile effettuare una stima).

Classificazione per Sistemi e Organi	Molto comuni	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Nessuno Noto
Patologie del sistema emolinfopoietico					Trombocitopenia, leucopenia/neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica, anemia emolitica. - L'anemia (vedere paragrafo 4.4) è stata riferita con inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina in circostanze specifiche (pazienti con trapianto di rene, pazienti sottoposti a emodialisi).	
Disturbi psichiatrici			Disturbi dell'umore o del sonno			
Patologie del sistema nervoso		Parestesia, cefalea, astenia, sensazione di capogiro, vertigini			Confusione	
Patologie dell'occhio		Disturbi del visus				
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Acufene				
Patologie vascolari		Ipotensione sia ortostatica che no (vedere paragrafo 4.4)				

Patologie cardiache					Aritmia, compresa bradicardia, tachicardia ventricolare, fibrillazione atriale, angina pectoris e infarto miocardico possibilmente secondario a eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Con l'utilizzo di inibitori dell'enzima convertitor e dell'angiotensina è stata riferita la comparsa di tosse secca. Essa è caratterizzata dalla sua persistenza e dalla scomparsa alla sospensione e della terapia. In presenza di tale sintomo si deve prendere in considerazione un'eziologia iatrogena. Dispnea	Broncospasmo		Polmonite eosinofila, rinite	



Patologie gastrointestinali		Stipsi, secchezza delle fauci, nausea, dolore epigastrico, anoressia, vomito, dolore addominale, disturbi del gusto, dispepsia, diarrea.			Pancreatite	
Patologie epatobiliari					Epatite, sia citolitica che colestatica (vedere paragrafo 4.4)	In caso di insufficienza epatica, esiste la possibilità di insorgenza di encefalopatia epatica (vedere paragrafo 4.3 e 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, prurito, eruzioni maculopapulari	- Angioedema di viso, arti, labbra, mucose, lingua, glottide e/o laringe, orticaria (vedere paragrafo 4.4) — Reazioni di ipersensibilità, soprattutto dermatologiche, in soggetti con predisposizione a reazioni allergiche e asmatiche. - Porpora, possibile		Eritema multiforme, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson. Sono stati riferiti casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	

			aggravamento di lupus eritematoso disseminato acuto preesistente			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Crampi				
Patologie renali e urinarie			Insufficienza renale		Insufficienza renale acuta	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Impotenza			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia	Sudorazione			

#### Esami diagnostici:

- deplezione di potassio con riduzioni particolarmente gravi nei livelli di potassio in alcune popolazioni a rischio (vedere paragrafo 4.4).
- Riduzione dei livelli di sodio con ipovolemia che causa disidratazione e ipotensione ortostatica.
- Innalzamento nei livelli ematici di acidi urici e glicemia durante la terapia.
- Lieve innalzamento nei livelli di urea e di creatinina plasmatica, reversibile alla sospensione del trattamento. Tale innalzamento è più frequente nei casi di stenosi dell'arteria renale, ipertensione arteriosa trattata con diuretici, insufficienza renale.
- Innalzamento dei livelli di potassio, solitamente transitori.

Raro: Innalzamento nei livelli plasmatici 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

## 4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio le reazioni avverse più probabili sono ipotensione, a volte associata a nausea, vomito, crampi, capogiri, sonnolenza, confusione mentale, oliguria che può progredire ad anuria (a causa dell'ipovolemia). Possono presentarsi disturbi dell'equilibrio idrosalino (bassi livelli di sodio o di potassio).

Le prime misure da intraprendere consistono in una rapida eliminazione dei prodotti ingeriti per mezzo di lavanda gastrica e/o somministrazione di carbone attivo, quindi nella ricostituzione dell'equilibrio idrosalino in un centro specializzato fino al ritorno alle condizioni normali.

In caso di presentazione di marcata ipotensione, questa può essere trattata ponendo il paziente in posizione supina con la testa rivolta verso il basso. Se necessario, è possibile somministrare un'infusione endovenosa di soluzione salina isotonica, o qualsiasi altro metodo per l'espansione volêmica.

Il perindoprilato, la forma attiva di perindopril, può essere dializzato (vedere paragrafo 5.2).

## 5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: perindopril e diuretici, codice ATC: C09BA04

PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA è un'associazione di sale di perindopril tert-butilamina, un inibitore dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE-inibitore), e indapamide, un diuretico clorosulfamidico. Le sue proprietà farmacologiche derivano da quelle di ciascun singolo componente assunto separatamente, oltre a quelle dovute all'azione sinergica additiva dei due prodotti in associazione.

#### Meccanismo d'azione

*Correlato a PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA:*

Gli effetti antipertensivi dei due singoli componenti si sommano sinergicamente in PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA.

#### *Correlato a perindopril:*

Perindopril è un inibitore dell'enzima convertitore 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 stimola la degradazione della bradichinina, una sostanza vasodilatatoria, in eptapeptide inattivo.

Ne consegue:

- una riduzione nella secrezione di aldosterone,
- un aumento dell'attività della renina plasmatica, perché l'aldosterone non esercita più il proprio feedback negativo,
- una riduzione nella resistenza vascolare periferica totale con un'azione

preferenziale verso il letto vascolare nei muscoli e nel rene, senza alcuna ritenzione idrosalina né tachicardia riflessa con il trattamento cronico.

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

Perindopril agisce per mezzo del proprio metabolita attivo, il perindoprilato. Gli altri metaboliti sono inattivi.

Perindopril riduce il carico di lavoro del cuore:

- per mezzo di un effetto vasodilatatorio venoso, causato probabilmente da modifiche nel metabolismo delle prostaglandine: riduzione del pre-carico,
- per mezzo della riduzione della resistenza periferica totale: riduzione del post-carico.

Gli studi effettuati sui pazienti con insufficienza cardiaca hanno evidenziato:

- un calo della pressione di riempimento ventricolare sinistra e destra,
- una riduzione della resistenza periferica vascolare totale,
- un aumento del flusso cardiaco e un miglioramento nell'indice cardiaco,
- un aumento dei flussi ematici regionali muscolari.

Anche i test da sforzo hanno evidenziato un miglioramento.

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.

*Correlato a indapamide:*

Indapamide è un derivato sulfamidico con un anello indolico, farmacologicamente correlato ai diuretici tiazidici. Indapamide inibisce il riassorbimento del sodio a livello del segmento corticale di diluizione. Aumenta l'escrezione urinaria del sodio e dei cloruri e, in minor quantità, l'escrezione di potassio e magnesio, aumentando così la diuresi ed esercitando un'azione antipertensiva.

#### Caratteristiche dell'azione antipertensiva

##### Correlate a PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA:

Nel paziente iperteso di qualunque età PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA esercita un effetto antipertensivo dose-dipendente sulla pressione arteriosa diastolica e sistolica sia in posizione coricata che eretta. Tale effetto antipertensivo permane per 24 ore. La riduzione nella pressione arteriosa è raggiunta in meno di un mese, senza tachifilassi; l'interruzione del trattamento non è accompagnata da fenomeni di rebound.

Durante le sperimentazioni cliniche, la somministrazione concomitante di perindopril e indapamide ha prodotto effetti antipertensivi di natura sinergica rispetto ciascun farmaco somministrato in monoterapia.

Non è stato studiato l'effetto della combinazione a dosaggio ridotto di PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA su morbilità e mortalità cardiovascolare.

PICXEL, una sperimentazione attiva controllata multicentrica, randomizzata, in doppio cieco ha valutato all'ecocardiografia l'effetto dell'associazione perindopril/indapamide sull'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) rispetto a enalapril in monoterapia.

In PICXEL, pazienti ipertesi con LVH (definita come indice di massa ventricolare sinistra (LVMI) > 120 g/m<sup>2</sup> nel paziente di sesso maschile e > 100 g/m<sup>2</sup> in quello di sesso femminile) sono stati randomizzati a perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg o a enalapril 10 mg una volta al giorno per un trattamento della durata di un anno. La dose è stata regolata conformemente al controllo della pressione arteriosa, fino a 8 mg di perindopril e 2,5 mg di indapamide o a 40 mg di enalapril una volta al giorno. Solamente il 34% dei soggetti ha continuato il trattamento con perindopril 2mg/indapamide 0,625mg (contro 20% con Enalapril 10mg).

Al termine del trattamento, l'indice LVMI presentava una riduzione significativamente maggiore nel gruppo perindopril/indapamide (-10,1 g/m<sup>2</sup>) rispetto al gruppo enalapril (-1,1 g/m<sup>2</sup>) in tutta la popolazione di pazienti randomizzati. La differenza tra gruppi per le modifiche dell'LVMI era di -8,3 (IC 95% (-11,5,-5,0), p < 0,0001).

Un effetto migliore sull'LVMI è stato ottenuto con dosi maggiori di perindopril/indapamide rispetto a quelle autorizzate per PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA.

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

##### Correlate a perindopril:

Perindopril è attivo per tutti i gradi di ipertensione arteriosa: da lieve a moderata a grave. Si osserva una riduzione nella pressione arteriosa sia sistolica che diastolica sia in clinostatismo che in ortostatismo.

Dopo una somministrazione unica, l'attività antipertensiva raggiunge il picco dopo 4 /6 ore e si mantiene per almeno 24 ore.

L'inibizione residua dell'enzima di conversione dell'angiotensina alla 24° ora è elevata ed è intorno all'80%.

Nei pazienti che rispondono, la normalizzazione della pressione arteriosa si raggiunge dopo un mese di trattamento e si mantiene senza tachifilassi.

La sospensione del trattamento non ha alcun effetto rebound sull'ipertensione.

Perindopril possiede proprietà vasodilatatorie e restauratrici delle qualità elastiche dei principali tronchi arteriosi, corregge le modifiche istomorfometriche della resistenza arteriosa e determina una riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra.

Se necessario, l'aggiunta di un diuretico tiazidico produce una sinergia additiva. L'associazione di un inibitore dell'enzima convertitore dell'angiotensina con un diuretico tiazidico riduce il rischio di ipokaliemia associato al diuretico in monoterapia.

#### *Correlate a indapamide:*

Indapamide in monoterapia possiede un effetto antipertensivo che dura per 24 ore. Tale effetto si presenta a dosi alle quali l'effetto diuretico è minimo.

La sua azione antipertensiva agisce per mezzo di un miglioramento nella compliance arteriosa e di una riduzione nella resistenza vascolare periferica totale e arteriolare.

Indapamide riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

Oltre una certa dose di diuretici tiazidici e similari l'effetto antipertensivo raggiunge un plateau, mentre gli effetti avversi continuano ad aumentare. In caso di inefficacia del trattamento non si deve aumentare la dose.

È stato inoltre dimostrato che nel paziente iperteso, sia a breve termine che a medio e lungo termine, indapamide:

- non possiede alcun effetto sul metabolismo lipidico: trigliceridi, colesterolo LDL e HDL,
- non possiede alcun effetto sul metabolismo dei carboidrati, anche nel paziente iperteso diabetico.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### *Correlate a PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA:*

La somministrazione associata di perindopril e indapamide non modifica le loro proprietà farmacocinetiche rispetto alla somministrazione separata.

#### *Correlate a perindopril:*

##### *Assorbimento*

A seguito di somministrazione per via orale, l'assorbimento di perindopril è rapido e il picco di concentrazione si raggiunge entro 1 ora.

##### *Distribuzione*

Il volume di distribuzione è di circa 0,2 l/kg per il perindoprilato libero. Il legame di perindoprilato alle proteine plasmatiche è del 20%, principalmente

all'enzima convertitore dell'angiotensina, ma è concentrazione-dipendente

#### Biotrasformazione

Perindopril è un profarmaco. Il ventisette per cento della dose somministrata di perindopril raggiunge il flusso ematico come metabolita attivo perindoprilato. Oltre al metabolita attivo perindoprilato, perindopril produce altri cinque metaboliti, tutti inattivi. Il picco di concentrazione plasmatica di perindoprilato si ottiene entro 3 / 4 ore.

Dato che l'ingestione di cibi riduce la conversione a perindoprilato, e quindi la sua biodisponibilità, i sali di perindopril tert-butilamina devono essere somministrati oralmente in una singola dose quotidiana al mattino prima dei pasti.

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

#### Eliminazione

L'emivita plasmatica di perindopril è di 1 ora.

Il perindoprilato viene eliminato nelle urine, e l'emivita finale della frazione libera è di circa 17 ore, con il raggiungimento dello steady-state entro 4 giorni.

L'eliminazione del perindoprilato è ridotta nell'anziano, come anche nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale. Nell'insufficienza renale è auspicabile una regolazione del dosaggio a seconda del grado di compromissione (clearance della creatinina).

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

Nel paziente cirrotico la cinetica di perindopril è modificata: la clearance epatica della molecola madre è ridotta della metà.

Tuttavia, la quantità di perindoprilato formatasi non viene ridotta e non è pertanto necessaria alcuna regolazione della dose (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

#### *Correlate a indapamide:*

##### *Assorbimento*

Indapamide viene assorbita in modo rapido e completo dal tratto digerente.

##### Distribuzione

Il picco plasmatico massimo viene raggiunto nell'uomo circa un'ora dopo la somministrazione orale del farmaco. Il legame con le proteine plasmatiche è del 79% circa.

##### Eliminazione

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

Nel paziente con insufficienza renale i parametri farmacocinetici restano invariati.

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

PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA ha una tossicità leggermente superiore a quella dei suoi componenti. Le manifestazioni renali non sembrano potenziate nel ratto. Tuttavia, l'associazione produce tossicità gastrointestinale nel cane e gli effetti tossici sulla madre sembrano maggiori nel ratto (rispetto a perindopril).

Tali effetti avversi si sono però manifestati a livelli di dosaggio corrispondenti a un margine di sicurezza molto elevato rispetto alle dosi terapeutiche utilizzate. Gli studi preclinici effettuati separatamente su perindopril e indapamide non hanno evidenziato alcun potenziale genotossico, cancerogeno o teratogeno.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio anidro  
Amido di mais  
Cellulosa microcristallina  
Talco  
Magnesio stearato (E470B)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

21 mesi

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

Non conservare ad una temperatura superiore a 30°C.

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

ALU-ALU/blister  
30 compresse per astuccio

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

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

Pensa Pharma S.p.A.  
Via Ippolito Rosellini, 12  
20124 Milano  
Italia

## **8 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**



"2 mg/0,625 mg compresse" 30 compresse in blister AL/AL - AIC n°  
040706018/M

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

30 maggio 2011

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA 4mg/1,25mg Compresse

### **2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 3,338 mg di perindopril come sale di sodio, equivalenti a 4 mg di perindopril ter-butilamina e 1,25 mg di indapamide

Eccipiente con effetto noto:

Ogni PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA 4mg/1,25mg compresse contiene 59,499 mg di lattosio anidro.

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

### **3 FORMA FARMACEUTICA**

Compresa.

Compresse di colore da bianco a crema, di forma oblunga, con una profonda incisione su ciascun lato. La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali

### **4 INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dell'ipertensione essenziale. PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA è indicato in pazienti la cui pressione arteriosa non viene adeguatamente controllata con il solo perindopril.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

Una compressa di PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA al giorno come dose singola, preferibilmente da assumere al mattino e prima di un pasto. Ove possibile si raccomanda la titolazione individuale dei componenti della dose. PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA 4mg/1,25mg compresse deve essere utilizzato quando la pressione arteriosa non viene controllata in modo adeguato con PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA 2 mg/0,625mg compresse (ove possibile). Ove sia clinicamente appropriato, è possibile prendere in considerazione un cambiamento diretto dalla monoterapia alla terapia con PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA 4mg/1,25mg compresse.

*Anziano (vedere paragrafo 4.4).*

Il trattamento con PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA (4 mg perindopril +

1,25mg indapamide) deve essere avviato dopo aver analizzato la risposta pressoria e la funzionalità renale.

*Pazienti con compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4)*

Nella compromissione grave della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min), il trattamento è controindicato.

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale moderata (clearance della creatinina 30-60 ml/min), si raccomanda di avviare il trattamento con il dosaggio adeguato dell'associazione libera.

Nei pazienti con clearance della creatinina superiore o uguale a 60 ml/min non è necessaria alcuna regolazione della dose.

Gli abituali controlli medici comprenderanno un controllo frequente di creatinina e potassio.

*Pazienti con compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.3, 4.4 e 5.2)*

Il trattamento è controindicato nella compromissione epatica grave.

Nei pazienti con compromissione moderata della funzionalità epatica non è necessaria alcuna regolazione della dose.

*Popolazione pediatrica*

PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti, poiché non sono state stabilite l'efficacia e la tollerabilità di perindopril nei bambini e negli adolescenti, sia in monoterapia che in associazione.

Modo di somministrazione

Uso orale

### **4.3 Controindicazioni**

*Correlate a perindopril:*

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

L'uso concomitante di Perindopril e Indapamide Pensa con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

*Correlate a indapamide:*

- Ipersensibilità al principio attivo o a qualsiasi altro sulfamidico
- Grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min)
- Encefalopatia epatica
- Grave compromissione della funzionalità epatica

- Ipokaliemia
- Come regola generale, questo medicinale è sconsigliabile in associazione ad agenti non antiaritmici che causano torsione di punta (vedere paragrafo 4.5)
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

*Correlate a PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA:*

- Ipersensibilità a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- A causa della mancanza di esperienza terapeutica sufficiente, PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA non deve essere utilizzato in:
- pazienti dializzati
  - pazienti con insufficienza cardiaca decompensata non trattata.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Avvertenze speciali

*Comuni a perindopril e indapamide:*

*Litio:*

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

*Correlate a perindopril:*

*Neutropenia/ agranulocitosi:*

Nei pazienti in terapia con ACE-inibitori sono stati riferiti neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia.

Nei pazienti con una normale funzionalità renale e nessuna altra possibile complicazione, la neutropenia si presenta raramente.

Perindopril deve essere utilizzato con estrema cautela nei pazienti con collagenopatia vascolare, in terapia con immunosoppressori, allopurinolo o procainamide, o con un'associazione di tali possibili complicazioni, in particolar modo in caso di preesistente compromissione della funzionalità renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato gravi infezioni che in alcuni casi non hanno risposto a una terapia antibiotica intensiva. Se perindopril viene utilizzato in questi pazienti, si consiglia il controllo periodico della conta leucocitaria e i pazienti devono essere avvisati di riferire qualsiasi segno di infezione (per es. mal di gola, febbre).

*Ipersensibilità/Angioedema:*

Nei pazienti in terapia con inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE-inibitori), compreso perindopril, sono stati riferiti rari casi di angioedema di viso, arti, labbra, lingua, glottide e/o laringe. Ciò può presentarsi in qualsiasi momento del trattamento. In tali casi, perindopril deve essere sospeso immediatamente e deve essere avviato un controllo medico appropriato in modo da assicurare la completa risoluzione dei sintomi prima di dimettere i pazienti. Nei casi in cui la tumefazione è rimasta limitata a viso e labbra la condizione si è generalmente risolta senza alcun trattamento, sebbene gli antistaminici si sono rivelati utili per l'alleviamento dei sintomi.

L'angioedema associato all'edema laringeo è potenzialmente fatale. In caso di coinvolgimento di lingua, glottide o laringe e potenziali cause di ostruzione delle vie aeree, è necessario somministrare immediatamente una terapia adatta, che potrebbe comprendere una soluzione di adrenalina 1:1000 (da 0,3 ml a 0,5 ml) per via sottocutanea e/o misure atte ad assicurare la pervietà delle vie aeree.

Nei pazienti di colore in cura con ACE-inibitori è stata riferita un'incidenza maggiore di angioedema rispetto ai pazienti non di colore.

I pazienti con storia di angioedema non correlato a terapia con ACE-inibitori durante la somministrazione di un ACE-inibitore possono presentare un aumento nel rischio di angioedema. (Vedere paragrafo 4.3.)

Nei pazienti in terapia con ACE-inibitori sono stati riferiti rari casi di angioedema intestinale. Tali pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non vi era storia di angioedema del viso e i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato per mezzo di procedure che comprendevano scansione TC addominale, ecografia o al momento dell'intervento chirurgico, e i sintomi si sono risolti dopo la sospensione della terapia con ACE-inibitore. L'angioedema intestinale dovrebbe essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti in terapia con ACE-inibitori che presentano dolore addominale.

#### *Reazioni anafilattoidi durante la terapia di desensibilizzazione:*

Sono stati riferiti casi isolati di pazienti colpiti da reazioni anafilattoidi notevoli e potenzialmente fatali durante la somministrazione di ACE-inibitori durante la terapia di desensibilizzazione al veleno degli imenotteri (api, vespe). Gli ACE-inibitori devono essere utilizzati con cautela nei pazienti allergici trattati con terapia di desensibilizzazione, ed evitati nei pazienti sottoposti a immunoterapia al veleno. Tuttavia, nei pazienti che necessitano sia di ACE-inibitori che di desensibilizzazione, tali reazioni possono essere prevenute con la temporanea sospensione dell'ACE-inibitore per almeno 24 ore prima del trattamento.

#### *Reazioni anafilattoidi durante LDL aferesi:*

In rari casi, durante l'aferesi delle LDL con destrano solfato i pazienti a cui vengono somministrati ACE-inibitori hanno avuto reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitori prima di ciascuna aferesi.

#### *Pazienti in emodialisi:*

Nei pazienti dializzati con membrane ad alto flusso (per es. AN 69®) e in terapia concomitante con un ACE-inibitore sono state riferite reazioni anafilattoidi. In questi pazienti è necessario prendere in considerazione la possibilità di utilizzare un tipo differente di membrana per la dialisi o una classe diversa di farmaci antipertensivi.

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

L'associazione di perindopril, diuretici risparmiatori di potassio e sali di potassio non è solitamente raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

#### *Gravidanza:*

La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

#### 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.*

#### *Correlate a indapamide:*

In caso di compromissione della funzionalità epatica, i diuretici tiazidici e simili possono causare encefalopatia epatica.

In caso di presentazione di encefalopatia epatica la somministrazione del diuretico deve essere immediatamente sospesa.

#### *Fotosensibilità:*

Con diuretici tiazidici e simili sono stati riferiti casi di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Nel caso si presentino reazioni di fotosensibilità durante il trattamento, si raccomanda la sua interruzione. Qualora si ritenga necessario somministrare nuovamente il diuretico, si raccomanda di proteggere le aree esposte al sole o ai raggi UVA artificiali.

#### Precauzioni per l'uso

##### Comuni a perindopril e indapamide:

#### *Compromissione della funzionalità renale:*

Nei casi di compromissione grave della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) il trattamento è controindicato.

In alcuni pazienti ipersensibili senza lesioni renali preesistenti apparenti e per i quali gli esami ematici renali hanno rilevato un'insufficienza della funzionalità renale, il trattamento deve essere interrotto e se possibile riavviato o a una

dose più bassa o con un solo componente.

In questi pazienti, l'abituale follow-up medico comprenderà un frequente controllo di potassio e creatinina, dopo due settimane di trattamento e quindi ogni due mesi durante il periodo di stabilità terapeutica. L'insufficienza renale è stata riferita soprattutto in pazienti affetti da grave scompenso cardiaco o sottostante insufficienza renale con stenosi dell'arteria renale.

Il farmaco non viene solitamente raccomandato nei casi di stenosi bilaterale dell'arteria renale o con un singolo rene funzionante.

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

In presenza di deplezione sodica preesistente vi è il rischio di ipotensione improvvisa (in particolare nei soggetti con stenosi dell'arteria renale). Pertanto, è necessario effettuare analisi sistematiche dei segni clinici di deplezione idrica ed elettrolitica, che potrebbe presentarsi con un episodio intercorrente di diarrea o vomito. In tali pazienti è necessario mantenere regolarmente sotto controllo gli elettroliti plasmatici.

Una marcata ipotensione potrebbe necessitare dell'effettuazione di un'infusione di soluzione salina isotonica per via endovenosa.

Un'ipotensione transitoria non rappresenta una controindicazione per il proseguimento della terapia. Dopo aver ristabilito un volume ematico e una pressione arteriosa soddisfacenti, è possibile riavviare la terapia sia a una dose ridotta che con uno solo dei due componenti.

#### *Livelli di potassio:*

L'associazione di perindopril e indapamide non impedisce l'avvio dell'ipokaliemia, in particolare nei pazienti diabetici o nei pazienti con insufficienza renale. Come con qualsiasi altro farmaco antipertensivo associato a un diuretico, è necessario mantenere regolarmente sotto controllo medico i livelli plasmatici di potassio.

#### Correlate a perindopril:

##### *Tosse:*

Con l'utilizzo di inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina è stata riferita la comparsa di tosse secca. Essa è caratterizzata dalla sua persistenza e dalla scomparsa alla sospensione della terapia.

In presenza di tale sintomo si deve prendere in considerazione un'eziologia iatrogena.

Qualora si continui a preferire la prescrizione di un inibitore dell'enzima convertitore dell'angiotensina, si può prendere in considerazione il proseguimento della terapia.

##### *Popolazione pediatrica:*

L'efficacia e tollerabilità di perindopril, sia in monoterapia che in associazione, nel bambino e nell'adolescente non sono state stabilite.

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

È stata osservata una marcata stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, in particolare durante le deplezioni idriche ed elettrolitiche

marcate (rigida dieta priva di sodio o prolungato trattamento diuretico), in pazienti la cui pressione arteriosa era inizialmente bassa, nei casi di stenosi dell'arteria renale, insufficienza cardiaca congestizia o cirrosi con edema e ascite.

Il blocco di tale sistema con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina potrebbe pertanto causare, in particolare al momento della prima somministrazione e durante le prime due settimane di trattamento, un'improvvisa caduta della pressione arteriosa e/o un innalzamento nei livelli plasmatici della creatinina, indice di insufficienza renale funzionale.

Occasionalmente ciò può avere un'insorgenza acuta, sebbene rara, e un tempo di insorgenza variabile.

In tali casi, il trattamento deve essere avviato a una dose inferiore e la dose verrà quindi innalzata progressivamente.

#### *Anziano:*

Prima di avviare la terapia è necessario controllare la funzionalità renale e i livelli di potassio. La dose iniziale viene di conseguenza regolata conformemente alla risposta della pressione arteriosa, in particolar modo nei casi di deplezione idrica ed elettrolitica, al fine di evitare un'insorgenza improvvisa di ipotensione.

#### *Pazienti con aterosclerosi nota:*

Il rischio di ipotensione esiste per tutti i pazienti, ma si deve prestare particolare attenzione nei pazienti con malattia ischemica o insufficienza circolatoria cerebrale, con un avvio del trattamento ad una dose bassa.

#### *Ipertensione renovascolare:*

Il trattamento dell'ipertensione renovascolare è la rivascolarizzazione. Tuttavia, gli inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina possono apportare beneficio nei pazienti che presentano ipertensione renovascolare in attesa di chirurgia correttiva o quando non è possibile effettuare l'intervento chirurgico. Qualora PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENSA venga prescritto a pazienti con stenosi nota o sospetta dell'arteria renale, il trattamento deve essere avviato in ambito ospedaliero e a basso dosaggio, e funzionalità renale e i livelli di potassio devono essere mantenuti sotto controllo medico, poiché alcuni pazienti hanno sviluppato un'insufficienza renale funzionale che è scomparsa alla sospensione della terapia.

#### *Altre popolazioni a rischio:*

Nei pazienti con grave scompenso cardiaco (grado IV) o nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente (tendenza spontanea a un innalzamento dei livelli di potassio), il trattamento deve essere avviato sotto stretta supervisione medica 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 aggiunto al beta-bloccante.

#### *Pazienti diabetici:*

Durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore, nei pazienti diabetici trattati in precedenza con farmaci ipoglicemizzanti orali o insulina i livelli glicemici devono essere mantenuti sotto stretto controllo medico.



#### *Differenze etniche:*

Come per altri ACE-inibitori, perindopril sembrerebbe essere meno efficace nell'abbassamento della pressione arteriosa nei pazienti di colore che non nei bianchi, possibilmente a causa di una maggior prevalenza di stati di bassi livelli di renina nella popolazione ipertesa di colore.

#### *Chirurgia/ Anestesia:*

Gli inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina possono causare ipotensione nei casi di anestesia, in particolare quando l'anestetico somministrato è un farmaco dalle potenziali proprietà ipotensive. Si raccomanda pertanto, ove possibile, di interrompere il trattamento con inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina a lunga durata d'azione come perindopril un giorno prima dell'intervento chirurgico.

#### *Stenosi della valvola aortica o mitralica / cardiomiopatia ipertrofica:*

Gli ACE-inibitori devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con un'ostruzione nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro.

#### *Insufficienza epatica:*

Raramente, gli ACE-inibitori sono stati associati a una sindrome che inizia con ittero colestatico e si evolve in necrosi epatica fulminante e (talvolta) decesso. Il meccanismo di tale sindrome è ancora ignoto. I pazienti in terapia con ACE-inibitori che sviluppano ittero o innalzamento marcato degli enzimi epatici devono sospendere l'ACE-inibitore ed essere sottoposti ad appropriato controllo medico (vedere paragrafo 4.8).

#### *Iperkaliemia:*

In alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, compreso perindopril, sono stati osservati degli innalzamenti nei livelli sierici di potassio. I fattori di rischio per lo sviluppo di iperkaliemia comprendono insufficienza renale, peggioramento della funzionalità renale, età (> 70 anni), diabete mellito, patologie intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e utilizzo concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (per es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; o quei pazienti che assumono altri farmaci associati ad innalzamenti nei livelli di potassio sierico (per es. eparina). L'utilizzo di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, in particolar modo in pazienti con compromissione della funzionalità renale, può portare a un aumento significativo nei livelli sierici di potassio. L'iperkaliemia può causare aritmie serie e talvolta fatali. Qualora sia ritenuto appropriato l'utilizzo concomitante dei farmaci summenzionati, essi devono essere utilizzati con cautela e con controlli frequenti dei livelli sierici di potassio (vedere paragrafo 4.5).

#### *Correlate a indapamide:*

#### *Equilibrio idrosalino:*

#### *Livelli di sodio:*

Dovrebbero essere analizzati prima di avviare la terapia, quindi controllati a intervalli regolari. Tutti i trattamenti diuretici possono causare una riduzione dei livelli di sodio, che potrebbe avere conseguenze gravi. La riduzione nei livelli di sodio inizialmente può essere asintomatica, quindi un'analisi regolare è essenziale. Le analisi devono essere effettuate con maggior frequenza nel paziente anziano e nel cirrotico (vedere paragrafo 4.8 e 4.9).

#### *Livelli di potassio:*

La deplezione di potassio con ipokaliemia è un rischio grave dei diuretici tiazidici e similari. Il rischio di insorgenza di riduzione dei livelli di potassio (< 3,4 mmol/l) deve essere prevenuto in alcune popolazioni ad alto rischio come pazienti anziani e/o denutriti, sia che assumano più medicinali o meno, nei pazienti cirrotici con edema e ascite, nei pazienti coronarici e nei pazienti con scompenso cardiaco.

In tali casi l'ipokaliemia innalza la tossicità cardiaca dei glicosidi cardiaci e il rischio di disturbi del ritmo.

Anche i soggetti che presentano un intervallo QT lungo sono a rischio, sia che l'origine sia congenita che iatrogena. L'ipokaliemia, come la bradicardia, agisce come fattore favorente l'insorgenza di gravi disturbi del ritmo cardiaco, in particolare la torsione di punta, che può essere fatale.

In tutti questi casi sono necessari controlli più frequenti dei livelli di potassio. La prima misurazione dei livelli plasmatici di potassio deve essere effettuata durante la prima settimana che segue l'avvio del trattamento.

Qualora si dovessero rilevare bassi livelli di potassio, è necessario apportare una correzione.

#### *Livelli di calcio:*

I diuretici tiazidici e similari possono ridurre l'escrezione urinaria di calcio e causare un innalzamento lieve e transitorio nei livelli plasmatici di calcio. Un innalzamento marcato dei livelli di calcio può essere correlato a un iperparatiroidismo non diagnosticato. In tali casi il trattamento deve essere interrotto prima di analizzare la funzionalità paratiroidea.

#### *Glucosio ematico:*

Il controllo della glicemia è importante per i pazienti diabetici, in particolar modo quando i livelli di potassio sono bassi.

#### *Acidi urici:*

Nei pazienti iperuricemici potrebbero aumentare gli attacchi di gotta.

#### *Funzionalità renale e diuretici:*

I diuretici tiazidici e similari sono pienamente efficaci solamente quando la funzionalità renale è normale o solo leggermente compromessa (livelli di creatinina inferiori a circa 25 mg/l, cioè 220 µmol/l per un adulto).

Nel paziente anziano il valore dei livelli plasmatici di creatinina deve essere regolato per tener conto di età, peso e sesso del paziente, conformemente alla formula Cockcroft:

$clcr = (140 - \text{età}) \times \text{peso corporeo} / 0,814 \times \text{livelli plasmatici di creatinina}$

ove: età espressa in anni

peso corporeo in kg

livelli plasmatici di creatinina in micromoli/l

Tale formula è adatta a un paziente anziano di sesso maschile e deve essere adattata al paziente di sesso femminile moltiplicando il risultato per 0,85.

L'ipovolemia, risultante dalla perdita di acqua e sodio causata dal diuretico all'avvio del trattamento, causa una riduzione della filtrazione glomerulare. Potrebbe causare un innalzamento nei livelli ematici di urea e di creatinina. Tale insufficienza transitoria della funzionalità renale non ha conseguenze avverse nei pazienti con funzionalità renale normale, ma potrebbe tuttavia peggiorare una compromissione renale preesistente.

*Atleti:*

Gli atleti devono essere informati del fatto che questo prodotto contiene un principio attivo che potrebbe causare una reazione positiva ai test antidoping.

*Eccipienti:*

PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA non deve essere somministrato a pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi di Lapp o malassorbimento glucosio-galattosio.

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

Comuni a perindopril e indapamide:

*Utilizzo concomitante non raccomandato:*

Litio: durante la somministrazione concomitante di litio e ACE-inibitori sono stati riferiti innalzamenti reversibili nelle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. L'utilizzo concomitante di diuretici tiazidici può causare un ulteriore innalzamento dei livelli di litio e aumenta il rischio di tossicità del litio con gli ACE-inibitori. L'uso di perindopril associato a indapamide e litio non è raccomandato, ma qualora tale associazione si rivelasse necessaria, è necessario effettuare un attento controllo dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

*Utilizzo concomitante che necessita di particolare attenzione:*

- Baclofen: potenziamento dell'effetto antipertensivo. Controllo di pressione arteriosa e funzionalità renale e se necessario regolazione della dose del farmaco antipertensivo.

- farmaci antinfiammatori non steroidei (compreso l'acido acetilsalicilico ad alte dosi): quando gli ACE-inibitori vengono somministrati in associazione a farmaci antinfiammatori non steroidei (per es. acido acetilsalicilico a dosaggi antinfiammatori, inibitori della COX-2, e FANS non selettivi), può presentarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. L'utilizzo concomitante di ACE-inibitori e FANS può causare un aumento nel rischio di aggravamento della funzionalità renale, compresa possibile insufficienza renale acuta, e un innalzamento nei livelli di potassio sierico, in particolare nei pazienti con una cattiva funzionalità renale preesistente. L'associazione deve essere somministrata con cautela, in particolar modo nel paziente anziano. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve prestare attenzione al

monitoraggio della funzionalità renale dopo l'avvio della terapia concomitante, e quindi al monitoraggio periodico.

*Utilizzo concomitante che necessita di attenzione:*

- Antidepressivi imipraminici (triciclici), neurolettici: Aumento dell'effetto antipertensivo e del rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo).
- Corticosteroidi, tetracosactide: Riduzione dell'effetto antipertensivo (ritenzione idrosalina causata dai corticosteroidi).
- altri farmaci antipertensivi: l'utilizzo di altri farmaci antipertensivi con perindopril/indapamide potrebbe causare un ulteriore effetto di riduzione della pressione arteriosa.

Correlate a perindopril:

*Utilizzo concomitante non raccomandato:*

- Diuretici risparmiatori di potassio (spironolattone, triamterene, in monoterapia o in associazione), potassio (sali): gli ACE-inibitori attenuano la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio come ad es. spironolattone, triamterene o amiloride, gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono causare innalzamenti significativi (potenzialmente fatali) nei livelli sierici di potassio. Qualora sia indicato l'utilizzo concomitante a causa di una ipokaliemia dimostrata, essi devono essere utilizzati con cautela e con controlli frequenti dei livelli sierici di potassio ed ECG.

*Utilizzo concomitante che necessita di particolare attenzione:*

- Farmaci antidiabetici (insulina, sulfamidici ipoglicemizzanti): riferito con captopril ed enalapril.

L'utilizzo di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina può aumentare l'effetto ipoglicemizzante nei pazienti diabetici che assumono un trattamento con insulina o con sulfamidici ipoglicemizzanti. L'insorgenza degli episodi di ipoglicemia è molto rara (miglioramento della tolleranza al glucosio con risultante riduzione nella necessità di insulina).

*Utilizzo concomitante che necessita di attenzione:*

- Allopurinolo, farmaci citostatici o immunosoppressori, corticosteroidi per via sistemica o procainamide: la somministrazione concomitante con ACE-inibitori può causare un aumento nel rischio di leucopenia.
- Farmaci anestetici: gli ACE-inibitori possono potenziare l'effetto ipotensivo di alcuni anestetici.
- Diuretici (tiazidici o diuretici dell'ansa): Un trattamento precedente con alte dosi di diuretici può causare, all'avvio della terapia con perindopril, una deplezione volumetrica e un rischio di ipotensione.
- Oro: In pazienti in terapia con sali d'oro iniettabile (sodio-aurotiomalato) e terapia associata con ACE-inibitori, compreso perindopril, raramente sono state riferite reazioni nitritoidi (i sintomi comprendono vasodilatazione al viso, nausea, vomito e ipotensione).

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).

#### Correlate a indapamide:

##### *Utilizzo concomitante che necessita di particolare attenzione:*

- Farmaci che inducono torsione di punta: a causa del rischio di ipokaliemia, indapamide deve essere somministrato con cautela se associato a farmaci che inducono torsione di punta, come i farmaci antiaritmici di classe IA (chinidina, idrochinidina, disopiramide); farmaci antiaritmici di classe III (amiodarone, dofetilide, ibutilide, bretylium, sotalolo); alcuni neurolettici (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidi (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butirrofenoni (droperidolo, aloperidolo), altri neurolettici (pimozide); altre sostanze come bepridile, cisapride, difemanile, eritromicina IV, alofantrina, mizolastina, moxifloxacina, pentamidina, sparfloxacina, vincamina IV, metadone, astemizolo, terfenadina. Prevenzione e se necessario correzione dei bassi livelli di potassio: controllo dell'intervallo QT.

- Farmaci che riducono i livelli di potassio: amfotericina B (per via EV), glucocorticoidi e mineralocorticoidi (per via sistemica), tetracosactide, lassativi stimolanti: Aumento nel rischio di riduzione dei livelli di potassio (effetto additivo). Controllo dei livelli di potassio, e se necessario loro correzione; è necessaria una cura particolare nei casi di trattamento con glicosidi cardiaci. È necessario utilizzare lassativi non stimolanti.

- Glicosidi cardiaci: bassi livelli di potassio favoriscono gli effetti tossici dei glicosidi cardiaci. Livelli di potassio ed ECG devono essere mantenuti sotto controllo medico e se necessario il trattamento deve essere ripensato.

##### *Utilizzo concomitante che necessita di attenzione:*

- Metformina: acidosi lattica dovuta alla metformina, causata da una possibile compromissione della funzionalità renale correlata ai diuretici, e in particolare ai diuretici dell'ansa. Non utilizzare la metformina quando i livelli plasmatici di creatinina superano 15 mg/l (135 micromoli/l) nell'uomo e 12 mg/l (110 micromoli/l) nella donna.

- Mezzo di contrasto iodato: nei casi di disidratazione causata dai diuretici, vi è un innalzamento nel rischio di insufficienza renale acuta, in particolare quando vengono utilizzate alte dosi di mezzo di contrasto iodato. La reidratazione deve essere effettuata prima di somministrare il composto iodato.

- Calcio (sali): rischio di innalzamento nei livelli di calcio a causa della ridotta eliminazione del calcio nelle urine.

- Ciclosporina: rischio di innalzamento nei livelli di creatinina senza alcuna modifica nei livelli circolanti di ciclosporina, perfino in assenza di deplezione idrosalina.

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

Considerato quali sono gli effetti dei singoli componenti in questa associazione farmacologica su gravidanza e allattamento, l'assunzione di PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA non è raccomandata durante il primo trimestre di gravidanza. PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza.

PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA è controindicato durante l'allattamento. Pertanto, è necessario decidere se sospendere l'allattamento o l'assunzione di PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA, tenendo conto dell'importanza di tale terapia per la madre.

*Gravidanza:*

*Correlate a 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 secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3 e 4.4)**

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia, non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE-inibitore.

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

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

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

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

*Correlate a indapamide:*

L'esposizione prolungata a tiazide durante il terzo trimestre di gravidanza può ridurre il volume plasmatico materno oltre che il flusso ematico uteroplacentare, e ciò potrebbe causare ischemia feto-placentare e ritardo nella crescita. Inoltre, a seguito di esposizione vicino al termine della gravidanza sono stati riferiti rari casi di ipoglicemia e trombocitopenia nei neonati.

#### Allattamento:

PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA è controindicato durante l'allattamento.

#### Correlate a perindopril:

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

#### Correlate a indapamide:

Indapamide viene escreto nel latte materno. Indapamide è strettamente simile ai diuretici tiazidici che sono stati associati, durante l'allattamento, a una riduzione o perfino soppressione dell'allattamento. Potrebbe presentarsi un'ipersensibilità ai farmaci sulfamidici, ipokaliemia e ittero nucleare.

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

#### Correlati a perindopril, indapamide e PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA:

I due principi attivi, singolarmente o in associazione in PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA, non possiedono alcuna influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari; tuttavia, in alcuni pazienti possono presentarsi singole reazioni correlate all'ipotensione, in particolare all'avvio della terapia o in associazione ad altri farmaci antipertensivi.

Pertanto la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari potrebbe risultare compromessa.

### 4.8 Effetti indesiderati

La somministrazione di perindopril inibisce l'asse renina-angiotensina-aldosterone e tende a ridurre la perdita di potassio causata da indapamide. Il quattro per cento dei pazienti in terapia con PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA riferisce ipokaliemia (livelli di potassio < 3,4 mmol/l).

Durante il trattamento sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati, classificati per frequenza:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10000$ ), non noto (dai dati disponibili non è possibile effettuare una stima).

Classificazioni per Sistemi e Organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Nessuno Noto
Patologie del					Trombocitopenia, leucopenia/neutr	

sistema emolinfopoietico					openia, agranulocitosi, anemia aplastica, anemia emolitica. - L'anemia (vedere paragrafo 4.4) è stata riferita con inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina in circostanze specifiche (pazienti con trapianto di rene, pazienti sottoposti a emodialisi).	
Disturbi psichiatrici			Disturbi dell'umore o del sonno			
Patologie del sistema nervoso		Parestesia, cefalea, astenia, sensazione di capogiro, vertigini			Confusione	
Patologie dell'occhio		Disturbi del visus				
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Acufene				
Patologie vascolari		Ipotensione sia ortostatica che no (vedere paragrafo 4.4)				
Patologie cardiache					Aritmia, compresa bradicardia, tachicardia ventricolare,	



					fibrillazione atriale, angina pectoris e infarto miocardico possibilmente secondario a eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Con l'utilizzo di inibitori dell'enzima convertitore e dell'angiotensina è stata riferita la comparsa di tosse secca. Essa è caratterizzata dalla sua persistenza e dalla scomparsa alla sospensione della terapia. In presenza di tale sintomo si deve prendere in considerazione un'eziologia iatrogena. Dispnea	Broncospasmo		Polmonite eosinofila, rinite	
Patologie gastrointestinali		Stipsi, secchezza delle fauci, nausea,			Pancreatite	

		dolore epigastrico, anoressia, vomito, dolore addominale, disturbi del gusto, dispepsia, diarrea.				
Patologie epatobiliari					Epatite, sia citolitica che colestatica (vedere paragrafo 4.4)	In caso di insufficienza epatica, esiste la possibilità di insorgenza di encefalopatia epatica (vedere paragrafo 4.3 e 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, prurito, eruzioni maculopapulari	- Angioedema di viso, arti, labbra, mucose, lingua, glottide e/o laringe, orticaria (vedere paragrafo 4.4) — Reazioni di ipersensibilità, soprattutto dermatologiche, in soggetti con predisposizione a reazioni allergiche e asmatiche. - Porpora, possibile aggravamento di lupus eritematoso disseminato		Eritema multiforme, necrosi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson. Sono stati riferiti casi di reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	

			acuto preesistente			
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Crampi				
Patologie renali e urinarie			Insufficienza renale		Insufficienza renale acuta	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Impotenza			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia	Sudorazione			

#### Esami diagnostici:

- deplezione di potassio con riduzioni particolarmente gravi nei livelli di potassio in alcune popolazioni a rischio (vedere paragrafo 4.4).
- Riduzione dei livelli di sodio con ipovolemia che causa disidratazione e ipotensione ortostatica.
- Innalzamento nei livelli ematici di acidi urici e glicemia durante la terapia.
- Lieve innalzamento nei livelli di urea e di creatinina plasmatica, reversibile alla sospensione del trattamento. Tale innalzamento è più frequente nei casi di stenosi dell'arteria renale, ipertensione arteriosa trattata con diuretici, insufficienza renale.
- Innalzamento dei livelli di potassio, solitamente transitori.

Raro: Innalzamento nei livelli plasmatici 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

## 4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio le reazioni avverse più probabili sono ipotensione, a volte associata a nausea, vomito, crampi, capogiri, sonnolenza, confusione mentale, oliguria che può progredire ad anuria (a causa dell'ipovolemia). Possono presentarsi disturbi dell'equilibrio idrosalino (bassi livelli di sodio o di potassio).

Le prime misure da intraprendere consistono in una rapida eliminazione dei prodotti ingeriti per mezzo di lavanda gastrica e/o somministrazione di carbone attivo, quindi nella ricostituzione dell'equilibrio idrosalino in un centro specializzato fino al ritorno alle condizioni normali.

In caso di presentazione di marcata ipotensione, questa può essere trattata ponendo il paziente in posizione supina con la testa rivolta verso il basso. Se necessario, è possibile somministrare un'infusione endovenosa di soluzione salina isotonica, o qualsiasi altro metodo per l'espansione volêmica.

Il perindoprilato, la forma attiva di perindopril, può essere dializzato (vedere paragrafo 5.2).

## 5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: perindopril e diuretici, codice ATC: C09BA04

PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA è un'associazione di sale di perindopril tert-butilamina, un inibitore dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE-inibitore), ed indapamide, un diuretico clorosulfamidico. Le sue proprietà farmacologiche derivano da quelle di ciascun singolo componente assunto separatamente, oltre a quelle dovute all'azione sinergica additiva dei due prodotti in associazione.

#### Meccanismo d'azione

*Correlate a PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA:*

Gli effetti antipertensivi dei due singoli componenti si sommano sinergicamente in PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA.

#### *Correlate a perindopril:*

Perindopril è un inibitore dell'enzima convertitore 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 stimola la degradazione della bradichinina, una sostanza vasodilatatoria, in eptapeptide inattivo.

Ne consegue:

- una riduzione nella secrezione di aldosterone,
- un aumento dell'attività della renina plasmatica, perché l'aldosterone non esercita più il proprio feedback negativo,
- una riduzione nella resistenza vascolare periferica totale con un'azione

preferenziale verso il letto vascolare nei muscoli e nel rene, senza alcuna ritenzione idrosalina né tachicardia riflessa con il trattamento cronico. L'azione antipertensiva di perindopril si presenta anche nei pazienti con concentrazioni di renina basse o normali.

Perindopril agisce per mezzo del proprio metabolita attivo, il perindoprilato. Gli altri metaboliti sono inattivi.

Perindopril riduce il carico di lavoro del cuore:

- per mezzo di un effetto vasodilatatorio venoso, causato probabilmente da modifiche nel metabolismo delle prostaglandine: riduzione del pre-carico,
- per mezzo della riduzione della resistenza periferica totale: riduzione del post-carico.

Gli studi effettuati sui pazienti con insufficienza cardiaca hanno evidenziato:

- un calo della pressione di riempimento ventricolare sinistra e destra,
- una riduzione della resistenza periferica vascolare totale,
- un aumento del flusso cardiaco e un miglioramento nell'indice cardiaco,
- un aumento dei flussi ematici regionali muscolari.

Anche i test da sforzo hanno evidenziato un miglioramento.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

*Correlate a indapamide:*

Indapamide è un derivato sulfamidico con un anello indolico,

farmacologicamente correlato ai diuretici tiazidici. Indapamide inibisce il riassorbimento del sodio a livello del segmento corticale di diluizione. Aumenta l'escrezione urinaria del sodio e dei cloruri e, in minor quantità, l'escrezione di potassio e magnesio, aumentando così la diuresi ed esercitando un'azione antipertensiva.

#### Caratteristiche dell'azione antipertensiva

*Correlate a PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA:*

Nel paziente iperteso di qualunque età PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA esercita un effetto antipertensivo dose-dipendente sulla pressione arteriosa diastolica e sistolica sia in posizione coricata che eretta. Tale effetto antipertensivo permane per 24 ore. La riduzione nella pressione arteriosa è raggiunta in meno di un mese, senza tachifilassi; l'interruzione del trattamento non è accompagnata da fenomeni di rebound.

Durante le sperimentazioni cliniche, la somministrazione concomitante di perindopril e indapamide ha prodotto effetti antipertensivi di natura sinergica rispetto ciascun farmaco somministrato in monoterapia.

PICXEL, una sperimentazione attiva controllata multicentrica, randomizzata, in doppio cieco ha valutato all'ecocardiografia l'effetto dell'associazione perindopril/indapamide sull'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) rispetto a enalapril in monoterapia.

In PICXEL, pazienti ipertesi con LVH (definita come indice di massa ventricolare sinistra (LVMI) > 120 g/m<sup>2</sup> nel paziente di sesso maschile e > 100 g/m<sup>2</sup> in quello di sesso femminile) sono stati randomizzati a perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg o a enalapril 10 mg una volta al giorno per un trattamento della durata di un anno. La dose è stata regolata conformemente al controllo della pressione arteriosa, fino a 8 mg di perindopril e 2,5 mg di indapamide o a 40 mg di enalapril una volta al giorno. Solamente il 34% dei soggetti ha continuato il trattamento con perindopril 2mg/indapamide 0,625mg (contro 20% con Enalapril 10mg).

Al termine del trattamento, l'indice LVMI presentava una riduzione significativamente maggiore nel gruppo perindopril/indapamide (-10,1 g/m<sup>2</sup>) rispetto al gruppo enalapril (-1,1 g/m<sup>2</sup>) in tutta la popolazione di pazienti randomizzati.

La differenza tra gruppi per le modifiche dell'LVMI era di -8,3 (IC 95% (-11,5,-5,0), p < 0,0001).

Un effetto migliore sull'LVMI è stato ottenuto con dosi maggiori di perindopril/indapamide rispetto a quelle autorizzate per PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA.

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

#### *Correlate a perindopril:*

Perindopril è attivo per tutti i gradi di ipertensione arteriosa: da lieve a moderata a grave. Si osserva una riduzione nella pressione arteriosa sia

sistolica che diastolica sia in clinostatismo che in ortostatismo.

Dopo una somministrazione unica, l'attività antipertensiva raggiunge il picco dopo 4 /6 ore e si mantiene per almeno 24 ore.

L'inibizione residua dell'enzima di conversione dell'angiotensina alla 24° ora è elevata ed è intorno all'80%.

Nei pazienti che rispondono, la normalizzazione della pressione arteriosa si raggiunge dopo un mese di trattamento e si mantiene senza tachifilassi.

La sospensione del trattamento non ha alcun effetto rebound sull'ipertensione.

Perindopril possiede proprietà vasodilatatorie e restauratrici delle qualità elastiche dei principali tronchi arteriosi, corregge le modifiche istomorfometriche della resistenza arteriosa e determina una riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra.

Se necessario, l'aggiunta di un diuretico tiazidico produce una sinergia additiva. L'associazione di un inibitore dell'enzima convertitore dell'angiotensina con un diuretico tiazidico riduce il rischio di ipokaliemia associato al diuretico in monoterapia.

#### *Correlate a indapamide:*

Indapamide in monoterapia possiede un effetto antipertensivo che dura per 24 ore. Tale effetto si presenta a dosi alle quali l'effetto diuretico è minimo.

La sua azione antipertensiva agisce per mezzo di un miglioramento nella compliance arteriosa e di una riduzione nella resistenza vascolare periferica totale e arteriolare.

Indapamide riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

Oltre una certa dose di diuretici tiazidici e similari l'effetto antipertensivo raggiunge un plateau, mentre gli effetti avversi continuano ad aumentare. In caso di inefficacia del trattamento non si deve aumentare la dose.

È stato inoltre dimostrato che nel paziente iperteso, sia a breve termine che a medio e lungo termine, indapamide:

- non possiede alcun effetto sul metabolismo lipidico: trigliceridi, colesterolo LDL e HDL,
- non possiede alcun effetto sul metabolismo dei carboidrati, anche nel paziente iperteso diabetico.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### *Correlate a PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENSA:*

La somministrazione associata di perindopril e indapamide non modifica le loro proprietà farmacocinetiche rispetto alla somministrazione separata.

#### *Correlate a perindopril:*

##### *Assorbimento*

A seguito di somministrazione per via orale, l'assorbimento di perindopril è rapido e il picco di concentrazione si raggiunge entro 1 ora.

##### *Distribuzione*

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

### Biotrasformazione

Perindopril è un profarmaco. Il ventisette per cento della dose somministrata di perindopril raggiunge il flusso ematico come metabolita attivo perindoprilato. Oltre al metabolita attivo perindoprilato, perindopril produce altri cinque metaboliti, tutti inattivi. Il picco di concentrazione plasmatica di perindoprilato si ottiene entro 3 /4 ore.

Dato che l'ingestione di cibi riduce la conversione a perindoprilato, e quindi la sua biodisponibilità, i sali di perindopril tert-butilamina devono essere somministrati oralmente in una singola dose quotidiana al mattino prima dei pasti.

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

### Eliminazione

L'emivita plasmatica di perindopril è di 1 ora

Il perindoprilato viene eliminato nelle urine, e l'emivita finale della frazione libera è di circa 17 ore, con il raggiungimento dello steady-state entro 4 giorni.

L'eliminazione del perindoprilato è ridotta nell'anziano, come anche nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale. Nell'insufficienza renale è auspicabile una regolazione del dosaggio a seconda del grado di compromissione (clearance della creatinina).

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

Nel paziente cirrotico la cinetica di perindopril è modificata: la clearance epatica della molecola madre è ridotta della metà.

Tuttavia, la quantità di perindoprilato formatasi non viene ridotta e non è pertanto necessaria alcuna regolazione della dose (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

### *Correlate a indapamide:*

#### Assorbimento

Indapamide viene assorbita in modo rapido e completo dal tratto digerente.

#### Distribuzione

Il picco plasmatico massimo viene raggiunto nell'uomo circa un'ora dopo la somministrazione orale del farmaco. Il legame con le proteine plasmatiche è del 79% circa.

#### Eliminazione

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

Nel paziente con insufficienza renale i parametri farmacocinetici restano invariati.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

PERINDOPRIL E INDAPAMIDE PENZA ha una tossicità leggermente superiore a quella dei suoi componenti. Le manifestazioni renali non sembrano potenziate nel ratto.

Tuttavia, l'associazione produce tossicità gastrointestinale nel cane e gli effetti



tossici sulla madre sembrano maggiori nel ratto (rispetto a perindopril). Tali effetti avversi si sono però manifestati a livelli di dosaggio corrispondenti a un margine di sicurezza molto elevato rispetto alle dosi terapeutiche utilizzate. Gli studi preclinici effettuati separatamente su perindopril e indapamide non hanno evidenziato alcun potenziale genotossico, cancerogeno o teratogeno.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio anidro  
Amido di mais  
Cellulosa microcristallina  
Talco  
Magnesio stearato (E470B)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

18 mesi

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

Non conservare a una temperatura superiore a 25 °C.

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

ALU-ALU/blister  
30 compresse per astuccio

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

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

Pensa Pharma S.p.A.  
Via Ippolito Rosellini, 12  
20124 Milano  
Italia

## **8 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

"4 mg/1,25 mg compresse" 30 compresse in blister AL/AL - AIC n°

040706020/M

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

30 maggio 2011

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco