

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Perindopril e Indapamide TecniGen 4 mg/1,25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 4 mg di perindopril *tert*-butilamina e 1,25 mg di indapamide.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 61,530 mg di lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse a forma di capsula di colore bianco, con una linea di incisione su entrambi i lati, con impresso "+" su entrambi i lati della linea di incisione e lisce sul lato opposto.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale. Perindopril e Indapamide TecniGen 4 mg/1,25 mg compresse è indicato per i pazienti la cui pressione sanguigna non viene adeguatamente controllata con perindopril da solo (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

(vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)

Perindopril e Indapamide TecniGen 4 mg/1,25 mg al giorno in dose singola, da assumere preferibilmente al mattino e prima del pasto.

Quando possibile, è raccomandato l'adeguamento della dose individuale con ciascun componente.

Perindopril e Indapamide TecniGen 4 mg/1,25 mg compresse deve essere usato quando la pressione sanguigna non viene adeguatamente controllata con Perindopril e Indapamide TecniGen 2 mg/0,625 mg compresse (dove disponibile). Quando clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia a Perindopril e Indapamide TecniGen 4 mg/1,25 mg compresse.

Anziani (vedere paragrafo 4.4)

Il trattamento deve essere iniziato dopo aver considerato la risposta pressoria e la funzione renale.

Pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4)

Il trattamento è controindicato in caso di grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min).

Nei pazienti con moderata insufficienza renale (clearance della creatinina compresa tra 30-60 ml/min) si raccomanda di iniziare il trattamento con una dose adeguata dei singoli componenti dell'associazione.

Non è necessario modificare la dose nei pazienti con clearance della creatinina uguale o superiore a 60 ml/min.

I consueti controlli medici devono includere il controllo frequente della creatinina e del potassio.

Pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2)

Il trattamento è controindicato in caso di grave insufficienza epatica.

Non è necessario modificare la dose nei pazienti con moderata insufficienza epatica.

Popolazione pediatrica

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

Perindopril e Indapamide TecniGen 4 mg/1,25 mg non deve essere somministrato a bambini e adolescenti.

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

Relative a perindopril

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

Relative a indapamide

- Ipersensibilità a indapamide o a qualsiasi altra sulfonamide.
- Grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min).
- Encefalopatia epatica.
- Grave insufficienza epatica.
- Ipotassiemia.
- Come regola generale, deve essere evitata l'associazione di questo farmaco con farmaci antiaritmici che provocano torsioni di punta (vedere paragrafo 4.5).
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Relative a Perindopril e Indapamide TecniGen 4 mg/1,25 mg

- Ipersensibilità a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

A causa della mancanza di dati terapeutici sufficienti, Perindopril e Indapamide TecniGen 4 mg/1,25 mg non deve essere impiegato in:

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali

Comuni a perindopril e indapamide

Litio

La somministrazione di litio con l'associazione di perindopril e indapamide deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

Relative a perindopril

Neutropenia/agranulocitosi

Neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia, sono state osservate in pazienti in trattamento con ACE inibitori.

Raramente, si manifesta neutropenia in pazienti con funzione renale normale e privi di altre complicanze.

Perindopril deve essere usato con estrema cautela in pazienti con collagenopatie vascolari, in terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo o procainamide o con una combinazione di tali complicanze, specialmente se in presenza di una preesistente insufficienza della funzione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato gravi infezioni che in alcuni casi non rispondevano a una intensiva terapia antibiotica. Se perindopril viene usato in tali pazienti, è consigliato il monitoraggio periodico della conta dei globuli bianchi e si deve raccomandare ai pazienti di riferire qualsiasi segno di infezione (es. mal di gola, febbre).

Ipersensibilità/angioedema

Raramente, in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso perindopril, sono stati evidenziati angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe.

Tali reazioni possono manifestarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. In questi casi, il trattamento con perindopril deve essere immediatamente interrotto e deve essere iniziato un appropriato monitoraggio al fine di assicurare la completa risoluzione dei sintomi prima di dimettere il paziente. Nei casi in cui il gonfiore è confinato al viso e alle labbra, la condizione si risolve generalmente senza trattamento, sebbene gli antistaminici siano risultati utili per dare sollievo ai sintomi.

L'angioedema associato a edema della laringe può essere fatale. Quando c'è un coinvolgimento di lingua, glottide o laringe che può portare ad una ostruzione delle vie aeree, deve essere rapidamente intrapresa una terapia appropriata, che può includere la somministrazione per via sottocutanea di una soluzione di adrenalina a 1:1000 (da 0,3 ml a 0,5 ml) e/o opportune misure terapeutiche per assicurare la pervietà delle vie aeree del paziente.

E' stata osservata una maggiore incidenza di angioedema nei pazienti di razza nera in trattamento con ACE inibitori rispetto ai pazienti non neri.

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

Raramente, in pazienti trattati con ACE inibitori è stato osservato angioedema intestinale. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non vi erano precedenti di angioedema del viso e i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema era stato diagnosticato con procedure che includevano Tomografia Computerizzata (TC) addominale, ultrasuoni o durante un intervento chirurgico, e i sintomi venivano risolti dopo la sospensione del trattamento con ACE inibitori. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti trattati con ACE inibitori che presentano dolore addominale.

Reazioni anafilattoidi durante il trattamento di desensibilizzazione

Sono stati segnalati casi isolati di reazioni anafilattoidi prolungate e rischiose per la vita in pazienti in terapia con ACE inibitori sottoposti a trattamento desensibilizzante a causa di punture di imenotteri (api, vespe).

Gli ACE inibitori devono essere impiegati con cautela in pazienti allergici desensibilizzati e non devono essere utilizzati in pazienti sottoposti a immunoterapia contro il veleno di insetti. Tuttavia, nei

pazienti che necessitano sia del trattamento con ACE inibitori che della terapia desensibilizzante, tali reazioni possono essere prevenute sospendendo temporaneamente l'ACE inibitore almeno 24 ore prima di intraprendere il trattamento desensibilizzante.

Reazioni anafilattoidi durante LDL aferesi

Raramente, i pazienti in terapia con ACE inibitori hanno manifestato reazioni anafilattoidi rischiose per la vita durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destran-solfato. Tali reazioni possono essere evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE inibitori prima di sottoporre il paziente ad ogni trattamento di aferesi.

Pazienti in emodialisi

Sono state osservate reazioni anafilattoidi in pazienti dializzati con membrane ad alto flusso (per es. AN 69R) mentre erano in trattamento con ACE inibitori. In tali pazienti deve essere preso in considerazione l'uso di un altro tipo di membrana per la dialisi o una diversa classe di farmaci antiipertensivi.

Diuretici risparmiatori di potassio, sali di potassio.

L'associazione di perindopril e diuretici risparmiatori di potassio o sali di potassio deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Gravidanza

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 antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per il loro 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).

Relative a indapamide

In caso di compromissione epatica, i diuretici tiazidici e i diuretici analoghi delle tiazidi possono provocare encefalopatia epatica.

In questi casi, la somministrazione del diuretico deve essere immediatamente interrotta.

Fotosensibilità

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

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario

Sulfamidici, o derivati dei sulfamidici, possono causare una reazione idiosincratca con conseguente effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. Il glaucoma ad angolo chiuso acuto non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il

trattamento primario è quello di interrompere la somministrazione del farmaco più rapidamente possibile. Potrebbero essere necessari trattamenti medici o chirurgici tempestivi se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma ad angolo chiuso acuto possono includere un pregresso con sulfamidici o allergia alla penicillina.

Potassio plasmatico

L'accertamento di un'ipokaliemia ne richiede la correzione. L'ipokaliemia riscontrata in associazione con una bassa concentrazione sierica di magnesio può essere refrattaria al trattamento a meno che non venga corretto il magnesio sierico.

Magnesio plasmatico

I diuretici tiazidici e affini, inclusa indapamide, possono aumentare l'escrezione urinaria di magnesio, che può provocare ipomagnesemia (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Precauzioni per l'uso

Comuni per perindopril e per indapamide

Insufficienza renale

Il trattamento è controindicato in caso di grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min).

In alcuni pazienti ipertesi senza apparenti e preesistenti lesioni renali, per i quali gli esami del sangue relativi ai valori renali evidenziano una insufficienza renale funzionale, il trattamento deve essere interrotto ed eventualmente ripreso con posologia ridotta oppure con uno solo dei suoi componenti.

In tali pazienti i consueti controlli medici devono prevedere un monitoraggio frequente del potassio e della creatinina dopo due settimane di trattamento e successivamente ogni 2 mesi nel periodo di stabilità terapeutica. Insufficienza renale è stata osservata principalmente nei pazienti con grave insufficienza cardiaca o insufficienza renale di base, compresa la stenosi dell'arteria renale.

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

Ipotensione e deplezione idrica ed elettrolitica

Esiste il rischio di improvvisa ipotensione in presenza di una preesistente deplezione di sodio (in particolare in pazienti con stenosi dell'arteria renale). Pertanto, devono essere condotti controlli regolari per i segni clinici di deplezione idrica ed elettrolitica, che può manifestarsi con un episodio intercorrente di diarrea o di vomito.

In tali pazienti deve essere effettuato un controllo regolare degli elettroliti plasmatici.

Una marcata ipotensione può richiedere l'esecuzione di una infusione endovenosa di soluzione fisiologica.

Una ipotensione transitoria non costituisce controindicazione alla prosecuzione del trattamento. Una volta ricostituiti il volume ematico e una pressione arteriosa soddisfacenti, sarà possibile riprendere il trattamento con dose ridotta oppure con uno solo dei suoi componenti.

Potassiemia

L'associazione di perindopril e indapamide non previene l'insorgenza di una ipopotassiemia, soprattutto nei pazienti diabetici o con insufficienza renale. Come per ogni altro antiipertensivo in associazione con un diuretico, deve essere effettuato un controllo regolare dei livelli plasmatici di potassio.

Eccipienti

Perindopril e Indapamide TecniGen 4 mg/1,25 mg non deve essere somministrato a pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio.

Relative a perindopril

Tosse

Con l'uso degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stata osservata la comparsa di tosse secca. Questa tosse è caratterizzata da persistenza e scompare dopo interruzione del trattamento. In presenza di questo sintomo si deve considerare una possibile eziologia iatrogena. Nel caso in cui la prescrizione di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina sia tuttavia preferita, si può considerare di continuare il trattamento.

Bambini e adolescenti

Nei bambini e negli adolescenti, l'efficacia e la tollerabilità del perindopril, solo o in associazione, non sono state stabilite.

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

E' stata osservata una marcata stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone in particolare nel corso di marcate deplezioni di acqua ed elettroliti (dieta a stretto regime iposodico o trattamento diuretico prolungato) in pazienti con bassa pressione arteriosa iniziale, in caso di stenosi dell'arteria renale, di insufficienza cardiaca congestizia o di cirrosi con edema e ascite.

Il blocco di questo sistema con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina può pertanto provocare, soprattutto dopo la prima assunzione e nel corso delle prime due settimane di trattamento, un improvviso calo pressorio e/o un innalzamento della creatinina plasmatica, segni di un'insufficienza renale funzionale. Quest'ultima può occasionalmente avere un esordio acuto, benché si verifichi raramente e dopo un intervallo di tempo variabile.

In questi casi, il trattamento deve essere iniziato con una dose più bassa e aumentata progressivamente.

Pazienti anziani

Prima dell'inizio del trattamento devono essere controllate la funzione renale e i livelli di potassio. La dose iniziale deve essere successivamente adattata in funzione della risposta pressoria, in particolare in caso di deplezione idrica ed elettrolitica, per evitare la comparsa di improvvisa ipotensione.

Pazienti con aterosclerosi accertata

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

Iperensione nefrovascolare

Il trattamento dell'iperensione arteriosa nefrovascolare è la rivascolarizzazione. Tuttavia, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina possono recare giovamento ai pazienti affetti da ipertensione nefrovascolare in attesa di un intervento chirurgico correttivo o quando un tale intervento non sia possibile.

Se Perindopril e Indapamide TecniGen 4 mg/1,25 mg è prescritto a pazienti con stenosi dell'arteria renale accertata o sospetta, il trattamento deve allora essere iniziato in ambiente ospedaliero, a bassa dose e sotto stretto controllo della funzione renale e dei livelli di potassio, poiché alcuni pazienti hanno sviluppato un'insufficienza renale funzionale, rivelatasi reversibile con l'interruzione del trattamento.

Altre popolazioni a rischio

Nei pazienti con insufficienza cardiaca grave (stadio IV) o nei pazienti diabetici con diabete mellito insulino-dipendente (tendenza spontanea alla iperpotassiemia), il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico e con una dose iniziale ridotta. Nei pazienti ipertesi con insufficienza coronarica il trattamento con beta-bloccanti non deve essere interrotto: l'ACE inibitore deve essere associato al beta-bloccante.

Pazienti diabetici

Nei pazienti diabetici precedentemente trattati con antidiabetici orali o insulina, i livelli glicemici devono essere attentamente monitorati, particolarmente durante il primo mese di trattamento con un ACE inibitore.

Differenze etniche

Come per altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, perindopril sembra essere apparentemente meno efficace nel ridurre la pressione sanguigna in soggetti di razza nera rispetto ai soggetti di razza non nera, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di una condizione di bassi livelli di renina nella popolazione ipertesa di razza nera.

Chirurgia / anestesia

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina possono causare ipotensione in caso di anestesia, specialmente quando l'anestetico somministrato possiede una potenziale azione ipotensiva. Quando possibile, bisogna dunque interrompere il trattamento con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina a lunga durata d'azione, come perindopril, il giorno prima dell'intervento chirurgico.

Stenosi della valvola aortica o mitralica / cardiomiopatia ipertrofica

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

Insufficienza epatica

In rari casi, gli ACE inibitori sono stati associati a una sindrome che inizia con ittero colestatico e progredisce verso una necrosi epatica fulminante e (talvolta) morte. Il meccanismo d'azione di tale sindrome non è noto. I pazienti in trattamento con ACE inibitori che sviluppano ittero o un marcato incremento degli enzimi epatici devono interrompere l'assunzione dell'ACE inibitore e ricevere una appropriata assistenza medica (vedere paragrafo 4.8).

Iperpotassiemia

In alcuni pazienti trattati con ACE inibitori, incluso perindopril, è stato osservato un innalzamento dei livelli sierici di potassio.

I pazienti con fattori di rischio per la comparsa di iperpotassiemia comprendono quelli con insufficienza renale, peggioramento della funzione renale, età (> 70 anni), diabete mellito, eventi intercorrenti – in particolare stati di disidratazione - scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (per es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; oppure i pazienti che assumono altri farmaci associati a un aumento dei livelli sierici di potassio (per es. eparina). L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, specie in pazienti con funzione renale compromessa, può portare a un significativo incremento del potassio sierico. L'iperpotassiemia può causare aritmia grave, talvolta fatale. Se l'uso concomitante degli agenti sopra riportati viene ritenuto appropriato, è necessario usarli con cautela, monitorando frequentemente i livelli sierici di potassio (vedere paragrafo 4.5).

Relative a indapamide

Equilibrio idrico e bilanciamento elettrolitico

Livelli di sodio

I livelli di sodio devono essere controllati prima di iniziare il trattamento e in seguito a intervalli regolari.

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

Livelli di potassio

La deplezione di potassio con ipopotassiemia rappresenta il rischio maggiore del trattamento con diuretici tiazidici e diuretici analoghi delle tiazidi.

Il rischio di insorgenza di ipopotassiemia (< 3,4 mmol/l) deve essere prevenuta in alcune popolazioni ad alto rischio quali soggetti anziani e/o soggetti malnutriti, sottoposti a trattamento politerapico o meno, pazienti cirrotici con edema e ascite, coronaropatici e i pazienti con insufficienza cardiaca.

In tali casi, infatti, l'ipopotassiemia aumenta la tossicità cardiaca dei glicosidi cardiaci e il rischio di disturbi del ritmo cardiaco.

Anche i soggetti con intervallo QT lungo, di origine sia congenita che iatrogena, sono a rischio.

L'ipopotassiemia, come pure la bradicardia, agisce da fattore predisponente l'insorgenza di gravi disturbi del ritmo cardiaco, in particolare torsioni di punta, che possono avere esiti fatali.

In tutti questi casi sono necessari controlli più frequenti dei livelli di potassio. Il primo controllo dei livelli di potassio plasmatico deve essere effettuato nel corso della prima settimana di trattamento.

Se si accertano bassi livelli di potassio, è necessario correggerli.

Livelli di calcio

I diuretici tiazidici e i diuretici analoghi delle tiazidi possono ridurre l'escrezione urinaria del calcio e provocare un moderato e transitorio aumento dei livelli plasmatici di calcio. Livelli marcatamente elevati di calcio possono essere associati a un iperparatiroidismo non diagnosticato. In questi casi il trattamento deve essere interrotto prima di controllare la funzione paratiroidea.

Glicemia

Nei pazienti diabetici è importante effettuare il controllo dei livelli ematici di glucosio soprattutto in presenza di ipopotassiemia.

Acido urico

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

Funzione renale e diuretici

I diuretici tiazidici e i diuretici analoghi delle tiazidi sono pienamente efficaci solamente quando la funzione renale è normale o poco danneggiata (nell'adulto, livelli di creatinina inferiori approssimativamente a 25 mg/l, ovvero 220 µmol/l).

Nei soggetti anziani, il valore dei livelli plasmatici di creatinina deve essere corretto tenendo conto dell'età, del peso e del sesso del paziente, secondo la formula di Cockcroft:

$C1_{cr} = (140 - \text{età}) \times \text{peso corporeo} / 0,814 \times \text{livello plasmatico di creatinina}$

con:

età espressa in anni

peso corporeo espresso in kg

livello plasmatico di creatinina espresso in micromol/l.

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

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

Atleti

Gli atleti devono essere informati del fatto che questo medicinale contiene un principio attivo che può indurre una reazione positiva ai tests di controllo antidoping.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Comuni per perindopril e indapamide

Uso concomitante che deve essere evitato

Litio: sono stati osservati aumenti reversibili delle concentrazioni plasmatiche di litio e della sua tossicità durante la somministrazione concomitante di litio e ACE inibitori. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare ulteriormente i livelli di litio e aumentare il rischio di tossicità da litio con ACE inibitori. L'utilizzo dell'associazione di perindopril e indapamide con litio deve essere

evitata, ma se tale associazione dovesse rivelarsi necessaria, deve essere effettuato un controllo rigoroso della litiemia (vedere paragrafo 4.4).

Usi concomitanti che necessitano di particolari precauzioni di impiego

- Baclofen: Potenziamiento dell'effetto antiipertensivo. Controllo della pressione arteriosa e della funzione renale e, se necessario, adattamento della dose dell'antiipertensivo.
- Farmaci antiinfiammatori non steroidei (incluso acido acetilsalicilico ad alte dosi): quando farmaci ACE-inibitori vengono somministrati contemporaneamente agli antiinfiammatori non steroidei (es. acido acetilsalicilico, a regimi di dosaggio antinfiammatorio, inibitori di COX-2 e FANS non selettivi) può verificarsi una riduzione dell'effetto antiipertensivo. L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può causare un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta, e un aumento dei livelli di potassio sierico, specialmente in pazienti con preesistente insufficienza renale. L'associazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e la funzione renale deve essere monitorata dall'inizio della terapia concomitante e, successivamente, a intervalli regolari.

Uso concomitante da tenere sotto stretta osservazione

- Antidepressivi imipramino-simili (triciclici), neurolettici: aumento dell'effetto antiipertensivo e aumentato rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo).
- Corticosteroidi, tetracosactide: riduzione dell'effetto antiipertensivo (ritenzione idrosalina provocata dai corticosteroidi)
- Altri farmaci antiipertensivi: l'uso di altri farmaci antiipertensivi con perindopril/indapamide potrebbe indurre un ulteriore effetto di abbassamento della pressione sanguigna.

Relative a perindopril

Uso concomitante da evitare

- Diuretici risparmiatori di potassio (spironolattone, triamterene, soli o in associazione), potassio (sali): gli ACE inibitori diminuiscono la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio, ad esempio spironolattone, triamterene o amiloride, gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono comportare significativi aumenti dei livelli di potassio (potenzialmente letale). Se è prescritto l'uso concomitante di tali farmaci per la presenza di ipopotassiemia documentata, gli stessi devono essere assunti con cautela e con un frequente monitoraggio dei livelli di potassio e tramite ECG.

Uso concomitante che necessita di particolare attenzione

- Farmaci antidiabetici (insulina, ipoglicemizzanti sulfonamidici): descritti per captopril ed enalapril. L'uso degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina può provocare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante nei soggetti diabetici trattati con insulina o con ipoglicemizzanti sulfonamidici. La comparsa di episodi ipoglicemici è molto rara (miglioramento della tolleranza al glucosio con conseguente riduzione del fabbisogno di insulina).

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).

Uso concomitante da tenere sotto stretta osservazione

- Allopurinolo, farmaci citostatici o immunosoppressori, corticosteroidi sistemici o procainamide: la somministrazione concomitante con ACE inibitori può causare un incremento del rischio di leucopenia.
- Farmaci anestetici: gli ACE inibitori possono potenziare gli effetti ipotensivi di alcuni farmaci anestetici.

- Diuretici (tiazidi o diuretici dell'ansa): un precedente trattamento con alte dosi di diuretici può comportare una deplezione del volume e un rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con perindopril.
- Oro: nei pazienti in terapia con oro iniettabile (sodio aurotiomalato) e uso concomitante di ACE inibitori incluso perindopril, sono state osservate rare reazioni di tipo nitritioide (sintomi che includono arrossamento del viso, nausea, vomito e ipotensione).

Relative a indapamide

- *Usi concomitanti che necessitano di particolari precauzioni* Farmaci che provocano torsioni di punta: a causa del rischio di ipokaliemia, indapamide deve essere somministrata con cautela quando è in associazione a
 - farmaci che inducono torsioni di punta come gli antiaritmici di classe IA (chinidina, idrochinidina, disopiramide);
 - gli antiaritmici di classe III (amiodarone, dofetilide, ibutilide, bretilio, sotalolo);
 - alcuni neurolettici (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidi (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butirrofenoni (droperidolo, aloperidolo), altri neurolettici (pimozide);
 - altre sostanze quali bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina e.v., alofantrina, mizolastina, moxifloxacina, pentamidina, sparfloxacina, vincamina e.v., metadone, astemizolo, terfenadina. Prevenire l'ipopotassiemia e, se necessario, correggerla: controllo dell'intervallo QT.
 - Farmaci che abbassano il livello di potassio: amfotericina B (via e.v.), glucocorticoidi e mineralcorticoidi (via sistemica), tetracosactide, lassativi stimolanti: aumento del rischio di ipopotassiemia (effetto additivo). Monitorare i livelli di potassio e, se necessario, correggerli; è richiesta particolare attenzione in caso di trattamento con glicosidi cardiaci. Devono essere usati lassativi non stimolanti.
 - Glicosidi cardiaci: l'ipopotassiemia favorisce gli effetti tossici dei glicosidi cardiaci. E' necessario controllare i livelli di potassio ed eseguire ECG, riconsiderando il trattamento, se necessario.

Usi concomitanti da tenere sotto osservazione

- Metformina: acidosi lattica dovuta alla metformina scatenata da una eventuale insufficienza renale funzionale correlata ai diuretici, in particolare ai diuretici dell'ansa. Non utilizzare metformina se i livelli di creatinina plasmatica superano i 15 mg/litro (135 micromol/litro) nell'uomo e 12 mg/litro (110 micromol/litro) nella donna.
- Mezzi di contrasto iodati: in caso di disidratazione provocata dai diuretici, esiste un aumento del rischio di insufficienza renale acuta, in particolare quando vengono somministrate alte dosi di mezzi di contrasto iodati. Deve essere eseguita una reidratazione prima della somministrazione del mezzo iodato.
- Calcio (sali): rischio di ipercalcemia dovuto alla ridotta eliminazione del calcio per via urinaria.
- Ciclosporina: rischio di aumento della creatinemia senza variazione dei livelli circolanti di ciclosporina, anche in assenza di deplezione idrica e salina.
- Preparazioni con digitalici: la riduzione dei livelli di potassio e/o di magnesio favorisce predisporre agli effetti tossici dei digitalici. È necessario il controllo dei livelli di potassio, magnesio e dell'ECG e, se necessario, riconsiderare il trattamento.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

A causa degli effetti dei singoli componenti di questo medicinale di associazione su gravidanza e allattamento, Perindopril e Indapamide TecniGen 4 mg/1,25 mg deve essere evitato durante il primo trimestre di gravidanza. Perindopril e Indapamide TecniGen 4 mg/1,25 mg è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza.

Perindopril e Indapamide TecniGen 4 mg/1,25 mg è controindicato durante l'allattamento. Pertanto deve essere presa una decisione in merito all'interruzione dell'allattamento o all'interruzione

dell'assunzione di Perindopril e Indapamide TecniGen 4 mg/1,25 mg tenendo in considerazione l'importanza della terapia per la madre.

Gravidanza

Relativa a perindopril

L'uso di ACE inibitori deve essere evitato 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 paragrafi 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 di tale rischio. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che il proseguimento della terapia con un ACE inibitore non sia considerato essenziale. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa.

E' noto che l'esposizione agli ACE inibitori durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (funzione renale ridotta, oligoidramnios, ritardo dell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione a un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, deve essere effettuato un controllo ecografico della funzione renale e del cranio.

I neonati le cui madri hanno assunto ACE inibitori devono essere tenuti sotto stretta osservazione per quanto riguarda l'ipotensione (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

Relativa a indapamide

L'esposizione prolungata ai diuretici tiazidici durante il terzo trimestre di gravidanza può ridurre il volume plasmatico materno e il flusso sanguigno uteroplacentare, con conseguente ischemia fetoplacentare e ritardo della crescita. Inoltre, sono stati osservati rari casi di ipoglicemia e trombocitopenia in neonati esposti poco prima della nascita.

Allattamento

Perindopril e Indapamide TecniGen 4 mg/1,25 mg è controindicato durante l'allattamento.

Relativo a perindopril

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di perindopril durante l'allattamento, il perindopril non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con profili di sicurezza meglio comprovati per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

Relativo a indapamide

Indapamide è escreta nel latte materno umano. Indapamide è strettamente correlata ai diuretici tiazidici la cui azione, durante l'allattamento al seno, è stata associata a una riduzione o addirittura alla soppressione della secrezione del latte materno. Può verificarsi ipersensibilità ai sulfonamido-derivati, ipopotassiemia e ittero nucleare.

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

Relativi a perindopril, indapamide e perindopril e indapamide 4 mg/1,25 mg

Né i due principi attivi, né perindopril e indapamide 4 mg/1,25 mg modificano lo stato di vigilanza, ma in alcuni pazienti possono verificarsi reazioni individuali, associate al calo della pressione, soprattutto all'inizio del trattamento o in associazione con un altro farmaco antiipertensivo.

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

4.8 Effetti indesiderati

La somministrazione di perindopril inibisce il sistema dell'asse renina-angiotensina-aldosterone e tende a ridurre la perdita di potassio indotta dall'indapamide. Nel 4% dei pazienti in trattamento con perindopril e indapamide 4 mg/1,25 mg si è manifestata ipopotassiemia (livelli di potassio < 3,4 mmol/l).

I seguenti effetti indesiderati potrebbero verificarsi durante il trattamento e vengono divisi per classe di frequenza come segue:

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro:

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

Patologie endocrine

Raro: sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH).

Disturbi psichiatrici

Non comuni: disturbi dell'umore e del sonno, depressione.

Patologie del sistema nervoso

Comune: parestesia, cefalea, capogiri, vertigini.

Molto raro: stato confusionale.

Non nota: sincope.

Patologie dell'occhio

Comune: disturbi della vista.

Non nota: effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma acuto secondario ad angolo chiuso.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Comune: tinnito.

Patologie vascolari

Comune: ipotensione ortostatica e non (vedere paragrafo 4.4).

Non nota: Fenomeno di Raynaud.

Raro: rossore.

Patologie cardiache

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

Non nota: torsioni di punta (potenzialmente fatali) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: è stata osservata tosse secca con l'uso di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, caratterizzata dalla sua persistenza e dalla sua scomparsa a seguito dell'interruzione del trattamento. In presenza di tali sintomi deve essere presa in considerazione una eziologia iatrogena. Dispnea.

Non comune: broncospasmo.

Molto raro: polmonite eosinofila, rinite.

Patologie gastrointestinali

Comune: stipsi, secchezza delle fauci, nausea, dolore addominale, disgeusia, dispepsia, diarrea.

Molto raro: pancreatite.

Patologie epatobiliari

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

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea, prurito, eruzioni maculopapulari.

Non comune:

- Angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, delle mucose, della lingua, della glottide e/o della laringe, orticaria (vedere paragrafo 4.4).
- Reazioni di ipersensibilità, soprattutto dermatologiche, in soggetti con una predisposizione alle reazioni allergiche e asmatiche.
- Porpora.
- Possibile peggioramento di un pre-esistente lupus eritematoso con disseminazione acuta.

Molto raro: Eritema multiforme, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Steven Johnson.

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

Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa

Comune: crampi muscolari.

Patologie renali ed urinarie

Non comune: insufficienza renale.

Raro: anuria/oliguria, insufficienza renale acuta.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune: impotenza, disfunzione erettile.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: astenia.

Non comune: sudorazione.

Esami diagnostici

Non nota

- Elettrocardiogramma QT prolungato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- Innalzamento dei livelli ematici di acido urico e glucosio durante il trattamento.
- Livelli elevati degli enzimi epatici.
- Leggero aumento dell'urea e della creatinina plasmatica, reversibile alla sospensione del trattamento. Tale aumento si osserva più frequentemente in caso di stenosi dell'arteria renale, ipertensione arteriosa trattata con diuretici, insufficienza renale.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: ipokaliemia (vedere paragrafo 4.4).

Non comune: iponatremia.

Raro: ipercalcemia, ipocloremia, ipomagnesemia.

Non nota:

- Aumento dei livelli di potassio, generalmente transitorio.
- Iponatriemia con ipovolemia che provoca disidratazione e ipotensione ortostatica.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Durante gli studi clinici di fase I e III che hanno confrontato indapamide 1,5 mg e 2,5 mg, l'analisi dei livelli di potassio plasmatico ha mostrato un effetto dose-dipendente dell'indapamide:

- Indapamide 1.5 mg: concentrazioni plasmatiche di potassio <3,4 mmol/l sono state osservate nel 10% dei pazienti e concentrazioni <3,2 mmol/l nel 4% dei pazienti dopo 4-6 settimane di trattamento. Dopo 12 settimane di trattamento, la riduzione media del potassio nel sangue era di 0,23 mmol/l.
- Indapamide 2.5 mg: concentrazioni plasmatiche di potassio <3,4 mmol/l sono state osservate nel 25% dei pazienti e concentrazioni <3,2 mmol/l nel 10% dei pazienti dopo 4-6 settimane di trattamento. Dopo 12 settimane di trattamento, la riduzione media del potassio nel sangue era di 0,41 mmol/l.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

La reazione avversa più ricorrente, in caso di sovradosaggio, è l'ipotensione, talvolta associata a nausea, vomito, crampi, capogiri, sonnolenza, confusione mentale, oliguria che può progredire fino all'anuria (a causa dell'ipovolemia). Possono verificarsi anche disturbi dell'equilibrio idrico e salino (iponatriemia, ipopotassiemia).

Le prime misure da intraprendere consistono nella rapida eliminazione del(i) prodotto(i) ingerito(i) tramite lavanda gastrica e/o somministrazione di carbone attivo, quindi passare alla reintegrazione dei fluidi e alla reintroduzione dell'equilibrio elettrolitico fino alla normalizzazione, il tutto presso un centro specializzato.

In caso di marcata ipotensione, questa può essere trattata ponendo il paziente in posizione supina, con la testa in posizione più bassa. Se necessario può essere effettuata un'infusione endovenosa di soluzione salina isotonica o qualunque altro mezzo di espansione volemica.

Il perindoprilato, metabolita attivo di perindopril, può essere dializzato (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori, combinazioni, perindopril e diuretici, Codice ATC: C09BA04.

Perindopril e Indapamide TecniGen 4 mg/1,25 mg è un'associazione di perindopril sale di tert-butilamina, un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, e indapamide, un diuretico clorosulfonamidico. Le sue proprietà farmacologiche derivano da quelle di ognuno dei suoi componenti considerati separatamente, cui vanno ad aggiungersi le proprietà dovute all'azione sinergica dei due prodotti in associazione.

Meccanismo dell'azione farmacologica

Relativo all'associazione perindopril e indapamide 4 mg/1,25 mg

L'associazione perindopril e indapamide 4 mg/1,25 mg produce un effetto additivo sinergico degli effetti antiipertensivi dei due componenti.

Relativo a perindopril

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

Di conseguenza si verifica:

- una riduzione della secrezione di aldosterone

- un aumento dell'attività della renina plasmatica, poiché l'aldosterone non esercita più un feed-back negativo
- una riduzione delle resistenze vascolari periferiche totali con un'azione preferenziale a livello della muscolatura del letto vascolare e renale, non accompagnata da una ritenzione idrosalina o da tachicardia riflessa, durante trattamento cronico.

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

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

Perindopril riduce il carico di lavoro del cuore:

- attraverso un effetto vasodilatatore sui vasi venosi, probabilmente dovuto ad un cambiamento del metabolismo delle prostaglandine: riduzione del pre-carico
- attraverso una riduzione delle resistenze periferiche totali: riduzione del post-carico.

Gli studi condotti in pazienti con insufficienza cardiaca hanno evidenziato:

- una riduzione della pressione di riempimento ventricolare destra e sinistra
- una riduzione delle resistenze vascolari periferiche totali
- un aumento della gittata cardiaca e un miglioramento dell'indice cardiaco
- un aumento del flusso ematico muscolare regionale.

Anche le prove da sforzo risultano migliorate.

Relativo a indapamide

Indapamide è un derivato sulfonamidico con un anello indolico, farmacologicamente correlato al gruppo dei diuretici tiazidici. Indapamide inibisce il riassorbimento di sodio a livello del segmento corticale di diluizione. Aumenta l'escrezione urinaria di sodio e cloruri e, in misura minore, l'escrezione di potassio e di magnesio, aumentando in questo modo il volume di urina ed esercitando un'azione antiipertensiva.

Caratteristiche dell'azione antiipertensiva

Relative all'associazione perindopril e indapamide 4 mg/1,25 mg

Nei pazienti ipertesi di qualunque età, l'associazione perindopril e indapamide 4 mg/1,25 mg esercita un effetto antiipertensivo dose-dipendente sulla pressione arteriosa diastolica e sistolica sia in posizione supina che eretta. Questo effetto antiipertensivo persiste per 24 ore. La riduzione della pressione arteriosa viene raggiunta in meno di un mese, senza tachifilassi; l'interruzione del trattamento non produce fenomeni di rimbalzo. Nel corso di studi clinici, la somministrazione concomitante di perindopril e indapamide ha prodotto una sinergia degli effetti antiipertensivi, rispetto ai due prodotti somministrati separatamente.

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

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

Alla fine del trattamento, nell'intera popolazione dei pazienti randomizzati, l'IMVS è diminuito significativamente nel gruppo trattato con perindopril/indapamide ($-10,1 \text{ g/m}^2$) rispetto al gruppo trattato con enalapril ($-1,1 \text{ g/m}^2$). La differenza tra gruppi osservata per l'IMVS era pari a $-8,3$ (95% CI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

Un effetto migliore sull'IMVS è stato raggiunto con dosi di perindopril/indapamide superiori rispetto a quelle autorizzate per perindopril e indapamide 2 mg/0,625 mg e perindopril e indapamide 4 mg/1,25 mg.

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

Relative a perindopril

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

L'attività antiipertensiva è massima tra 4 e 6 ore dopo un'unica somministrazione, e permane per più di 24 ore.

C'è un alto livello di blocco residuo dell'enzima di conversione dell'angiotensina a 24 ore, approssimativamente pari all'80%.

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

L'interruzione del trattamento non comporta fenomeni di rimbalzo sull'ipertensione.

Perindopril possiede proprietà vasodilatatrici, ristabilisce l'elasticità dei principali tronchi arteriosi, corregge le modifiche istomorfologiche delle resistenze arteriose e determina una riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra.

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

L'associazione di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina e di un diuretico tiazidico riduce il rischio di ipopotassiemia causata dal diuretico in monoterapia.

Relative a indapamide

L'indapamide, in monoterapia, produce un effetto antiipertensivo che perdura per 24 ore. Tale effetto si verifica a dosi alle quali l'azione diuretica è minima.

La sua azione antiipertensiva è proporzionale al miglioramento della pervietà arteriosa e alla riduzione delle resistenze vascolari totali e di quelle periferiche e arteriolari.

Indapamide riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

Oltre una certa dose di diuretici tiazidici e diuretici analoghi delle tiazidi, l'effetto antiipertensivo raggiunge un plateau, con un successivo aumento continuo degli effetti indesiderati. Se il trattamento si rivela inefficace, la dose non deve essere aumentata.

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

- non produce effetti sul metabolismo dei lipidi: trigliceridi, colesterolo LDL e HDL,
- non produce effetti sul metabolismo dei glucidi, anche nei pazienti diabetici ipertesi.

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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Relative all'associazione perindopril e indapamide 4 mg/1,25 mg

La somministrazione concomitante di perindopril e indapamide non modifica i parametri farmacocinetici dei singoli componenti assunti separatamente.

Relative a perindopril

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

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

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

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

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

Perindoprilato viene eliminato per via urinaria e l'emivita terminale della frazione libera è di circa 17 ore, raggiungendo lo stato stazionario entro 4 giorni.

L'eliminazione di perindoprilato è ridotta nei soggetti anziani, come pure nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale. È auspicabile un adattamento della dose in caso di insufficienza renale, in base alla gravità della insufficienza (clearance della creatinina).

La clearance di perindoprilato attraverso la dialisi è di 70 ml/min.

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

Relative a indapamide

L'indapamide è assorbita rapidamente e totalmente dal tratto digerente.

Nell'uomo, il picco massimo di concentrazione plasmatica è raggiunto circa un'ora dopo l'assunzione per via orale del medicinale.

La percentuale di legame con le proteine plasmatiche è del 79%.

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

I parametri farmacocinetici non cambiano nei pazienti con insufficienza renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'associazione perindopril e indapamide 4 mg/1,25 mg ha una tossicità leggermente superiore a quella dei suoi singoli componenti. Nel ratto, le manifestazioni renali non sembrano potenziate. Tuttavia, l'associazione produce una tossicità gastrointestinale nel cane e, nel ratto, gli effetti tossici sulla madre, sembrano essere aumentati (rispetto a perindopril).

Tuttavia, tali effetti avversi si sono però manifestati a dosi elevate, notevolmente superiori rispetto a quelle utilizzate in terapia.

Relativi a perindopril

Negli studi di tossicità cronica orale (ratto e scimmia) l'organo bersaglio è il rene, con danno reversibile.

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

Gli studi di tossicità riproduttiva (ratto, topo, coniglio e scimmia) non mostrano segni di embriotossicità o teratogenicità.

Tuttavia, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, come classe, hanno mostrato di indurre effetti avversi nello stadio finale dello sviluppo fetale, con morte del feto ed effetti congeniti nei roditori e nel coniglio: sono state osservate lesioni renali e un aumento della mortalità peri- e post-natale.

Non è stata osservata cancerogenicità negli studi a lungo termine nel ratto e nel topo.

Relativi a indapamide

Le dosi più alte somministrate per via orale alle differenti specie animali (da 40 a 8000 volte la dose terapeutica) hanno mostrato una esacerbazione delle proprietà diuretiche di indapamide. I principali sintomi dell'intossicazione durante gli studi di tossicità acuta con somministrazione endovenosa o intraperitoneale di indapamide sono correlati all'azione farmacologica di indapamide, per esempio bradipnea e vasodilatazione periferica.

Indapamide non ha evidenziato proprietà mutageniche o cancerogene.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina

Lattosio monoidrato

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Perindopril e Indapamide TecniGen 4 mg/1,25 mg compresse è contenuto in blister bianchi in OPA/Alluminio, in confezioni da 30 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TECNIGEN S.r.l.

Via Galileo Galilei, 40

20092 Cinisello Balsamo (MI)

Italia.

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

042603023 - "4 mg +1,25 mg compresse" 30 compresse in blister OPA/Al.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06/02/2015.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2021.