

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

NB:

QUESTO SPC È QUELLO PRECEDENTEMENTE ANNESSO ALLA DECISIONE DELLA COMMISSIONE RIGUARDO QUESTO DEFERIMENTO PER ARBITRATO. IL TESTO ERA QUELLO VALIDO ALL'EPOCA.

ESSO NON È SUCCESSIVAMENTE MANTENUTO O AGGIORNATO DA PARTE DELL'EMEA, E POTREBBE PERCIÒ NON RAPPRESENTARE IL TESTO ATTUALE.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

< COVERSYL e marchi correlati (vedere allegato I) > <dosaggio>, compresse.
[da implementare localmente]

2. OMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

< COVERSYL e marchi correlati > 2 mg : perindopril tert-butilamina mg 2, equivalenti a mg 1,669

< COVERSYL e marchi correlati > 4 mg: perindopril tert-butilamina mg 4, equivalenti a mg 3,338 di perindopril.

Una compressa contiene:

perindopril tert-butilamina mg 2, equivalenti a mg 1,669 di perindopril

perindopril tert-butilamina mg 4, equivalenti a mg 3,338 di perindopril.

[da implementare localmente]

Per gli eccipienti vedere il paragrafo 6.1

2. FORMA FARMACEUTICA

Comprese

[da implementare localmente]

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

Trattamento dell'ipertensione

Insufficienza cardiaca

Trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Si raccomanda di somministrare <COVERSYL e marchi correlati> in una dose singola giornaliera al mattino prima di un pasto.

La posologia deve essere individualizzata in base al profilo del paziente (vedi paragrafo 4.4 : “Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego”) e alla risposta pressoria.

Ipertensione

<COVERSYL e marchi correlati> può essere usato in monoterapia o in associazione con altre classi di antiipertensivi.

La posologia iniziale raccomandata è di 4 mg in un'unica somministrazione al mattino.

Nei pazienti con forte stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (in particolare ipertensione renovascolare, deplezione idrosalina, scompenso cardiaco o ipertensione grave) si può verificare una diminuzione eccessiva della pressione arteriosa in seguito all'assunzione della dose iniziale.

In questi pazienti si raccomanda di iniziare il trattamento alla posologia di 2 mg e sotto controllo medico.

Dopo un mese di trattamento la posologia può essere aumentata fino a 8 mg in un'unica assunzione quotidiana.

Si può avere ipotensione sintomatica in seguito all'inizio della terapia con <COVERSYL e marchi correlati>; ciò è più probabile che si verifichi in pazienti che sono al momento trattati con diuretici. Dunque, si raccomanda cautela, dato che questi pazienti possono presentare deplezione idrosalina.

Ove possibile, il diuretico deve essere interrotto 2 o 3 giorni prima di iniziare il trattamento con <COVERSYL e marchi correlati> (vedi paragrafo 4.4: “*Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego*”).

Nei pazienti ipertesi in cui il diuretico non può essere sospeso, il trattamento con <COVERSYL e marchi correlati> deve essere iniziato alla posologia di 2 mg. La funzionalità renale e la potassemia devono essere tenute sotto controllo.

La posologia di <COVERSYL e marchi correlati> deve essere successivamente adattata in funzione della risposta pressoria. Ove richiesto, il trattamento diuretico può essere reintrodotta.

Nei pazienti anziani il trattamento deve essere iniziato alla posologia di 2 mg che, se necessario, può essere progressivamente aumentata a 4 mg dopo un mese di trattamento e quindi a 8 mg in base alla funzione renale (vedere la tabella sottostante)

Insufficienza cardiaca congestizia

Si raccomanda che il trattamento con <COVERSYL e marchi correlati>, generalmente in associazione con un diuretico non risparmiatore di potassio e/o con digossina e/o con un beta-bloccante, sia istituito sotto stretto controllo medico alla posologia iniziale consigliata di 2 mg assunti al mattino.

Tale posologia può essere aumentata, se tollerata, fino a 4 mg in un'unica assunzione giornaliera, con incrementi posologici di 2 mg ad intervalli non inferiori alle 2 settimane. Gli aggiustamenti posologici devono avvenire in base alla risposta clinica individuale del paziente.

Nell'insufficienza cardiaca grave e in altri pazienti considerati a rischio elevato (pazienti con funzionalità renale compromessa e che presentano una alterazione degli elettroliti, pazienti trattati contemporaneamente con diuretici e/o con vasodilatatori), il trattamento deve essere iniziato sotto attento controllo medico (vedere paragrafo 4.4: “*Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego*”).

Nei pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica p.e. pazienti con deplezione salina con o senza iponatriemia, pazienti ipovolemici o pazienti in trattamento con dosi massive di diuretici si deve procedere, ove possibile, a una correzione di tali fattori prima di iniziare la terapia con <COVERSYL e marchi correlati>.

La pressione arteriosa, la funzione renale e le concentrazioni plasmatiche di potassio devono essere controllate attentamente sia prima che durante il trattamento con <COVERSYL e marchi correlati> (vedere paragrafo 4.4: “*Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego*”).

Adattamento della posologia nell'insufficienza renale

Nei pazienti affetti da insufficienza renale la posologia deve essere adattata in base alla clearance della creatinina come delineato nella sottostante tabella I:

tabella I: aggiustamento della posologia nell'insufficienza renale

<i>clearance della creatinina (ml/min)</i>	<i>posologia raccomandata</i>
$Cl_{CR} \geq 60$	4 mg al giorno
$30 < Cl_{CR} < 60$	2 mg al giorno
$15 < Cl_{CR} < 30$	2 mg a giorni alterni
pazienti emodializzati*	
$Cl_{CR} < 15$	2 mg il giorno della dialisi

* La clearance di dialisi del perindoprilato è di 70 ml/min. Nei pazienti in emodialisi, la dose deve essere somministrata dopo la dialisi.

Adattamento della posologia nell'insufficienza epatica

Nei pazienti affetti da insufficienza epatica non è richiesto alcun adattamento della posologia (vedere paragrafi 4.4: “*Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego*” e 5.2: “*Proprietà farmacocinetiche*”).

Uso pediatrico

L'efficacia e la sicurezza di impiego non sono state studiate nei bambini. Pertanto l'uso in pediatria è sconsigliato.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al perindopril, a qualcuno degli eccipienti o a qualunque altro ACE inibitore;
- Antecedente di angioedema correlato a precedente terapia con ACE inibitori;
- Angioedema ereditario o idiopatico;
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6: “*Gravidanza e allattamento*”)

4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego

Ipotensione

Gli ACE inibitori possono provocare una caduta della pressione arteriosa.

Raramente è stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata ed è più probabile che si manifesti in pazienti ipovolemici, p.e. in seguito a un trattamento diuretico, a un regime alimentare a ridotto contenuto di sale, a dialisi, a diarrea o vomito, o affetti da grave ipertensione renino-dipendente (vedere paragrafo 4.5: “*Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione*”). Ipotensione sintomatica è stata osservata in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, associata o meno a insufficienza renale. Ciò è più probabile che avvenga in pazienti affetti da un'insufficienza cardiaca di grado severo, come rispecchiato dalla somministrazione di dosi elevate di diuretici dell'ansa, dall'iponatriemia o dalla compromissione renale funzionale. L'inizio del trattamento e gli adattamenti posologici devono essere accuratamente controllati nei pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.2: “*Posologia e modo di somministrazione*” e 4.8: “*Effetti indesiderati*”).

Analoghe considerazioni valgono per i pazienti con cardiopatia ischemica o disturbi cerebrovascolari nei quali una eccessiva caduta della pressione arteriosa può portare a un infarto miocardico o a un evento cerebrovascolare.

Se dovesse manifestarsi ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve essere somministrata una infusione endovenosa di soluzione fisiologica. La comparsa di un'ipotensione transitoria non rappresenta una controindicazione alla somministrazione di ulteriori dosi, che generalmente può avvenire senza difficoltà dopo aumento della pressione arteriosa per espansione della volemia.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e con pressione arteriosa normale o bassa, si può verificare un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa sistemica in seguito alla somministrazione di <COVERSYL e marchi correlati>. Tale effetto è previsto e generalmente non costituisce motivo di sospensione del trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può rendersi necessaria una riduzione della posologia o l'interruzione del trattamento con <COVERSYL e marchi correlati>.

Stenosi delle valvole aortica e mitrale/cardiomiopatia ipertrofica

Al pari degli altri ACE inibitori, <COVERSYL e marchi correlati> deve essere somministrato con cautela in pazienti con stenosi della valvola mitrale e ostruzione del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro, quali la stenosi aortica o la cardiomiopatia ipertrofica.

Insufficienza renale

Nei casi di insufficienza renale (clearance della creatinina < 60 ml/min.) la posologia iniziale del perindopril deve essere adattata in funzione della clearance della creatinina del paziente (vedere paragrafo 4.2: “*Posologia e modo di somministrazione*”) e successivamente in funzione della risposta del paziente al trattamento.

In questi pazienti un regolare controllo del potassio e della creatinina devono far parte della pratica medica corrente (vedere paragrafo 4.8: “*Effetti indesiderati*”).

Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, l'ipotensione conseguente all'inizio della terapia con ACE inibitori può determinare una ulteriore compromissione della funzione renale. In tale situazione è stata riferita insufficienza renale acuta generalmente reversibile.

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in rene funzionalmente unico trattati con ACE inibitori è stato osservato un aumento dell'azotemia e della creatinina plasmatica, generalmente reversibile all'arresto del trattamento. Ciò è probabile soprattutto in pazienti con insufficienza renale. La contemporanea presenza di ipertensione renovascolare aumenta il rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale.

In questi pazienti il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico con posologie ridotte e accuratamente titolate. Poiché il trattamento con diuretici può contribuire all'istaurarsi di quanto sopra descritto, la somministrazione di diuretici deve essere interrotta e la funzione renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con <COVERSYL e marchi correlati>.

In alcuni pazienti ipertesi senza apparente malattia renovascolare pregressa, è stato riscontrato un aumento generalmente lieve e transitorio dell'azotemia e della creatinina plasmatica, soprattutto quando <COVERSYL e marchi correlati> è stato somministrato in concomitanza a un diuretico. Ciò è più probabile che si verifichi in pazienti con preesistente compromissione renale. Una riduzione della posologia e/o una sospensione del diuretico e/o di <COVERSYL e marchi correlati> potrebbero rendersi necessarie.

Pazienti in emodialisi

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

Trapianto di rene

Non vi sono esperienze sulla somministrazione di <COVERSYL e marchi correlati> in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene.

Ipersensibilità/angioedema

Un angioedema al volto, alle estremità, alle labbra, alle mucose, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe è stato raramente riscontrato in pazienti trattati con ACE inibitori, incluso <COVERSYL e marchi correlati> (vedere paragrafo 4.8: “*Effetti indesiderati*”). Ciò può verificarsi in qualunque momento durante la terapia. In questi casi <COVERSYL e marchi correlati> deve essere immediatamente sospeso e il paziente tenuto sotto osservazione fino a completa risoluzione dei sintomi. Nel caso di edema limitato al volto e alle labbra l'evoluzione è stata generalmente regressiva in assenza di trattamento, sebbene gli antistaminici siano stati utili nell'alleviare i sintomi.

L'angioedema associato a un edema laringeo può essere fatale. Qualora vi sia un interessamento della lingua, della glottide o della laringe che possa provocare l'ostruzione delle vie aeree deve essere rapidamente adottata una terapia di emergenza. In tal caso si deve prevedere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree.

Il paziente deve essere posto sotto stretto controllo fino a completa e prolungata scomparsa dei sintomi.

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina provocano angioedema con maggiore frequenza nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti di altre razze.

Pazienti con antecedente di angioedema non correlato al trattamento con ACE inibitori possono presentare un rischio maggiore di comparsa di angioedema quando trattati con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.3: “Controindicazioni”).

Reazioni anafilattoidi durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL)

Raramente in pazienti in trattamento con ACE inibitori sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con adsorbimento su dextran solfato sono stati riportati casi di reazioni anafilattoidi a rischio di vita per il soggetto. Queste reazioni possono essere prevenute sospendendo temporaneamente il trattamento con l'ACE inibitore prima di ogni aferesi.

Reazioni anafilattiche durante trattamento di desensibilizzazione

In pazienti in terapia con ACE inibitori sottoposti a un trattamento desensibilizzante (p.e. veleno di imenotteri) sono stati riportati casi di reazioni anafilattoidi. Negli stessi pazienti tali reazioni sono state prevenute sospendendo temporaneamente il trattamento con ACE inibitori, ma sono ricomparse in seguito a riesposizione accidentale del paziente.

Insufficienza epatica

Raramente, il trattamento con ACE inibitori è stato associato ad una sindrome che ha inizio con ittero colestatico e progredisce fino alla necrosi epatica fulminante e (talora) alla morte. Il meccanismo di questa sindrome è sconosciuto. I pazienti in trattamento con ACE inibitori nei quali compaia ittero o un aumento significativo degli enzimi epatici devono sospendere l'ACE inibitore ed essere posti sotto stretto controllo medico (vedere 4.8: “Effetti indesiderati”).

Neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia/anemia

In pazienti trattati con ACE inibitori sono stati riscontrati casi di neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con funzione renale normale e in assenza di altri fattori di complicazione, raramente compare neutropenia. Il perindopril deve essere somministrato con estrema cautela a pazienti con collagenopatie, trattati con agenti immunosoppressori, con allopurinolo o procainamide, o che presentino una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di antecedente compromissione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto a una terapia antibiotica intensiva. Se questi pazienti vengono trattati con perindopril, si raccomanda di eseguire un controllo periodico della conta dei globuli bianchi e di invitarli a segnalare qualunque episodio di infezione.

Razza

Gli ACE inibitori possono provocare la comparsa di angioedema con maggiore frequenza nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti di altre razze.

Al pari di altri ACE inibitori, il perindopril può essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa in pazienti di razza nera rispetto ai pazienti di altre razze, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di ridotte concentrazioni di renina nella popolazione ipertesa di razza nera.

Tosse

A seguito di somministrazione di ACE inibitori è stata riportata la comparsa di tosse. Questa tosse caratteristica è secca, persistente e si risolve alla sospensione del trattamento. La tosse indotta dagli ACE inibitori deve essere tenuta in considerazione nel porre diagnosi differenziale di tosse.

Intervento chirurgico/anestesia

In pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore o in corso di anestesia con agenti che provocano ipotensione, <COVERSYL e marchi correlati > può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria alla liberazione compensatoria di renina. Il trattamento deve essere interrotto un giorno

prima dell'intervento. Se si manifesta ipotensione e la si ritiene correlata al suddetto meccanismo, deve essere corretta mediante espansione della volemia.

Iperkalemia

In alcuni pazienti in terapia con ACE inibitori, perindopril incluso, è stato segnalato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di potassio. I pazienti a rischio di comparsa di iperkalemia sono quelli affetti da insufficienza renale, diabete mellito non controllato, trattati contemporaneamente con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; ovvero pazienti in trattamento con altri farmaci che provocano un aumento del potassio plasmatico (p.e. eparina). Se l'uso concomitante dei farmaci sopra menzionati è ritenuta appropriata, si raccomanda un controllo regolare del potassio plasmatico.

Pazienti diabetici

In pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o insulina, la glicemia deve essere attentamente controllata durante il primo mese di terapia con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.5: *“Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione – Antidiabetici – ”*).

Litio

La associazione di litio e perindopril è generalmente sconsigliata (vedere paragrafo 4.5: *“Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione”*).

Gravidanza e allattamento

(Vedere paragrafo 4.3: *“Controindicazioni”* e paragrafo 4.6: *“Gravidanza e allattamento”*).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Diuretici

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

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

Sebbene le concentrazioni plasmatiche di potassio rimangano di solito entro limiti normali, in alcuni pazienti in trattamento con perindopril può insorgere iperkalemia. I diuretici risparmiatori di potassio (p.e. spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono provocare aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche di potassio. Pertanto si sconsiglia l'associazione di perindopril con i farmaci sopra citati (vedere paragrafo 4.4). Se l'uso concomitante dei farmaci sopra citati è ritenuto appropriato a causa di una ipokalemia accertata, essi devono essere impiegati con cautela e con frequenti controlli della potassemia.

Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni plasmatiche e della tossicità del litio sono stati riscontrati in seguito a somministrazione concomitante di litio e ACE inibitori. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare ulteriormente il rischio di tossicità del litio, di per sé già elevato in corso di trattamento con ACE inibitori.

La somministrazione di perindopril in corso di trattamento con litio è sconsigliata, tuttavia se ritenuta necessaria, deve essere eseguito un accurato monitoraggio dei livelli plasmatici di litio (vedere paragrafo 4.4).

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

La somministrazione contemporanea di farmaci antiinfiammatori non steroidei può ridurre l'efficacia antiipertensiva degli ACE inibitori. Inoltre FANS e ACE inibitori esercitano un effetto sinergico sull'aumento delle concentrazioni di potassio e possono provocare una compromissione della funzione

renale. Tali effetti sono generalmente reversibili. Raramente, potrebbe manifestarsi un'insufficienza renale acuta, specialmente nei pazienti con funzionalità renale compromessa, quali gli anziani o i pazienti disidratati.

Agenti antiipertensivi e vasodilatatori

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

Agenti antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e farmaci antidiabetici (insulina, agenti ipoglicemizzanti orali) può provocare una eccessiva riduzione del glucosio nel sangue con rischio di ipoglicemia. La comparsa di tale fenomeno sembra essere più probabile durante le prime settimane di trattamento combinato e in pazienti con insufficienza renale.

Acido acetil-salicilico, trombolitici, beta-bloccanti, nitrati

Il perindopril può essere somministrato contemporaneamente ad acido acetil-salicilico (se usato come trombolitico), trombolitici, beta- bloccanti e/o nitrati.

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici

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

Simpaticomimetici

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

4.6. Gravidanza e allattamento

Gravidanza

<COVERSYL e marchi correlati > non deve essere somministrato durante il primo trimestre di gravidanza.

Se si pianifica o viene accertata una gravidanza, il passaggio ad un trattamento alternativo deve essere iniziato appena possibile. Nella donna non sono stati effettuati studi controllati con ACE inibitori, tuttavia in un numero limitato di esposizioni durante il primo trimestre di gravidanza non sembra essersi verificata alcuna malformazione legata a fetotossicità umana, come più sotto riportato.

Il perindopril è controindicato durante il 2° e il 3° trimestre di gravidanza.

E' noto che un'esposizione prolungata agli ACE inibitori durante il 2° e il 3° trimestre di gravidanza provochi fetotossicità umana (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardata ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkalemia) (vedere paragrafo 5.3: "Dati preclinici di sicurezza").

Nel caso in cui si sia verificata una esposizione al perindopril a partire dal 2° trimestre di gravidanza è consigliabile un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

Allattamento

Non è conosciuto se il perindopril sia escreto nel latte materno. Pertanto l'uso di <COVERSYL e marchi correlati > è sconsigliato nelle donne che allattano al seno.

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

Durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari deve essere tenuto presente che occasionalmente possono manifestarsi senso di vertigine o faticabilità.

4.8. Effetti indesiderati

In corso di trattamento con perindopril sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati che sono stati classificati secondo la seguente frequenza:

molto comuni ($>1/10$); comuni ($>1/100$, $<1/10$); non comuni ($1/1000$, $<1/100$); rari ($>1/10000$, $<1/1000$); molto rari ($<1/10000$), compresi casi isolati.

Disturbi psichiatrici:

Non comuni: disturbi dell'umore o del sonno.

Disturbi del sistema nervoso:

Comuni: cefalea, tremori, vertigine, parestesie.

Molto rari: confusione.

Disturbi della vista:

Comuni: alterazioni della visione.

Disturbi dell'orecchio e del labirinto:

Comuni: tinnito.

Disturbi cardiovascolari:

Comuni: ipotensione e effetti correlati all'ipotensione.

Molto rari: aritmia, angina pectoris, infarto miocardico e ictus, probabilmente secondari a marcata ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere 4.4 : “*Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego*”).

Disturbi respiratori, del torace e del mediastino:

Comuni: tosse, dispnea.

Non comuni: broncospasmo.

Molto rari: polmonite eosinofila, rinite.

Disturbi gastrointestinali:

Comuni: nausea, vomito, dolore addominale, disgeusia, dispepsia, diarrea, stipsi.

Non comuni: secchezza della bocca.

Molto rari: pancreatite.

Disturbi epatobiliari:

Molto rari: epatite, sia citolitica che colestatica (vedere paragrafo 4.4: “*Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego*”).

Alterazioni della pelle e del tessuto sottocutaneo:

Comuni: rash, prurito.

Non comuni: angioedema del volto, delle estremità, delle labbra, delle mucose, della lingua, della glottide e/o della laringe, orticaria (vedere paragrafo 4.4: “*Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego*”).

Molto rari: eritema multiforme.

Alterazioni muscolo-scheletriche, del tessuto connettivo e delle ossa:

Comuni: crampi muscolari.

Disturbi renali e urinari:

Non comuni: insufficienza renale.

Molto rari: insufficienza renale acuta.

Alterazioni dell'apparato riproduttivo e del seno:

Non comune: impotenza.

Disturbi generali:

Comuni: astenia.

Non comuni: edema.

Alterazioni della crasi ematica e del sistema linfatico:

Riduzione dell'emoglobina e dell'ematocrito, trombocitopenia, leucopenia/neutropenia, episodi di agranulocitosi o pancitopenia sono stati segnalati molto raramente. In pazienti affetti da una deficienza congenita di G-6PDH, sono stati segnalati episodi molto rari di anemia emolitica (vedere paragrafo 4.4: “*Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego*”).

Esami biologici:

Aumenti dell'azotemia e della creatinina plasmatica, iperkalemia reversibile alla sospensione del trattamento si possono manifestare soprattutto in presenza di insufficienza renale, insufficienza cardiaca grave e ipertensione renovascolare. Raramente è stato segnalato un aumento degli enzimi epatici e della bilirubina.

4.9. Sovradosaggio

Sono disponibili dati clinici limitati relativi al sovradosaggio.

I sintomi associati al sovradosaggio con ACE inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, alterazione degli elettroliti, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, senso di vertigine, ansia e tosse.

In caso di sovradosaggio si consiglia il trattamento con una infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Se si manifesta ipotensione il paziente deve essere posizionato come in caso di shock. Ove disponibile, può inoltre essere preso in considerazione il trattamento con un'infusione endovenosa di angiotensina II e/o di catecolamine.

Il perindopril può essere rimosso dal circolo generale con l'emodialisi (vedere paragrafo 4.4: “*Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego– Pazienti in emodialisi*”). L'impiego di un pacemaker è indicato in caso di bradicardia resistente alla terapia. Si devono controllare continuamente i segni vitali, gli elettroliti del siero e le concentrazioni della creatinina.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Codice ATC: C09AA04

Il perindopril è un inibitore dell'enzima di conversione (ACE) dell'angiotensina I in angiotensina II. L'enzima di conversione o chinasi, è un' esopeptidasi che consente la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, agente vasocostrittore, e la degradazione della bradichinina, agente vasodilatatore, in un eptapeptide inattivo. L'inibizione dell'ACE provoca una riduzione dell'angiotensina II nel plasma che conduce ad un aumento di attività della renina plasmatica (per inibizione del meccanismo di feedback negativo del rilascio di renina) e ad una ridotta secrezione di aldosterone. Poiché l'ACE inattiva la bradichinina l'inibizione dell'ACE determina altresì un aumento di attività del sistema callicreina-chinina a livello circolatorio e locale (e quindi anche una attivazione delle prostaglandine). E' probabile che tale meccanismo contribuisca alla riduzione della pressione arteriosa da parte degli ACE inibitori e che sia parzialmente responsabile di certi effetti collaterali (p.e. tosse).

Il perindopril agisce attraverso il suo metabolita attivo, il perindoprilato. Gli altri metaboliti non mostrano *in vitro* inibizione dell'attività dell'ACE.

Ipertensione

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

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

Il flusso sanguigno renale di regola aumenta, mentre il tasso di filtrazione glomerulare (GFR) rimane generalmente immutato.

Il picco dell'effetto antiipertensivo sopraggiunge 4-6 ore dopo somministrazione singola e l'efficacia antiipertensiva si mantiene per almeno 24 ore: l'efficacia intermedia è compresa tra l'87 e il 100% dell'effetto di picco.

La riduzione della pressione arteriosa avviene rapidamente. Nei pazienti che rispondono, la normalizzazione pressoria è raggiunta dopo un mese di trattamento e si mantiene senza comparsa di tachifilassi.

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

Il perindopril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

E' stato clinicamente dimostrato che il perindopril possiede proprietà vasodilatatrici. Migliora l'elasticità dei grossi tronchi arteriosi e riduce il rapporto media/lume delle piccole arterie.

L'aggiunta di un diuretico tiazidico determina una sinergia di tipo additivo. L'associazione di un ACE inibitore e di un tiazidico riduce inoltre il rischio di ipokalemia indotta dal trattamento diuretico.

Insufficienza cardiaca

<COVERSYL e marchi correlati > riduce il lavoro del cuore attraverso una riduzione del pre-carico e del post-carico.

Gli studi condotti in pazienti affetti da insufficienza cardiaca hanno evidenziato:

- una riduzione della pressione di riempimento ventricolare sinistro e destro,
- una diminuzione delle resistenze vascolari periferiche totali,

- un aumento della portata cardiaca e un miglioramento dell'indice cardiaco.

In studi di confronto la prima somministrazione di 2 mg di <COVERSYL e marchi correlati > in pazienti affetti da insufficienza cardiaca da lieve a moderata non ha comportato alcuna riduzione significativa della pressione arteriosa rispetto al placebo.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Per via orale, l'assorbimento del perindopril è rapido e il picco di concentrazione è completo entro 1 ora. La biodisponibilità è del 65-70%.

Circa il 20% della quantità totale di perindopril assorbito è convertito in perindoprilato, il metabolita attivo. In aggiunta al perindoprilato attivo, il perindopril produce 5 metaboliti tutti inattivi. L'emivita plasmatica del perindopril è di 1 ora. Il picco di concentrazione plasmatica del perindoprilato viene raggiunto in 3-4 ore.

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

Il volume di distribuzione del perindoprilato libero è di circa 0,2 l/Kg. Il legame con le proteine è modesto (il legame del perindoprilato all'enzima di conversione dell'angiotensina è inferiore al 30%), ma è concentrazione-dipendente.

Il perindoprilato è eliminato con le urine e l'emivita della frazione libera è di circa 3-5 ore. La dissociazione del perindoprilato legato all'enzima di conversione dell'angiotensina conduce ad una emivita "effettiva" di eliminazione di 25 ore, con il raggiungimento dello steady-state entro 4 giorni.

Non è stato osservato accumulo di perindopril in seguito a somministrazioni ripetute.

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

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

Nel paziente cirrotico la cinetica del perindopril viene modificata: la clearance epatica della molecola madre è ridotta della metà. Tuttavia, la quantità di perindoprilato formatasi non viene ridotta e non è quindi necessario un adattamento della posologia (vedere anche paragrafi 4.2: "*Posologia e modo di somministrazione*" e 4.4.: "*Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego*").

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

<[da implementare localmente]>

6.2. Incompatibilità

<[da implementare localmente]>

6.3. Periodo di validità:

<[da implementare localmente]>

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione:

<[da implementare localmente]>

6.5. Natura e contenuto del contenitore:

<[da implementare localmente]>

6.6. Istruzioni per l'uso:

<[da implementare localmente]>

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

<[vedere allegato I – da implementare localmente]>

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<[da implementare localmente]>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<[da implementare localmente]>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO :