

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEL MEDICINALE, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI
DOSAGGI, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI DELLE
AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

Stato Membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Austria	Servier Austria GmbH	COVERSUM	2 mg	Compresse	Uso orale
Austria	Servier Austria GmbH	COVERSUM	4 mg	Compresse	Uso orale
Belgio	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Compresse	Uso orale
Belgio	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Compresse	Uso orale
Danimarca	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Compresse	Uso orale
Danimarca	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Compresse	Uso orale
Finlandia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Compresse	Uso orale
Finlandia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Compresse	Uso orale
Francia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Compresse	Uso orale
Francia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Compresse	Uso orale
Germania	Les Laboratoires Servier	COVERSUM COR	2 mg	Compresse	Uso orale
Germania	Les Laboratoires Servier	COVERSUM	4 mg	Compresse	Uso orale
Grecia	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	2 mg	Compresse	Uso orale
Grecia	Servier Hellas Pharmaceuticals S.A.	COVERSYL	4 mg	Compresse	Uso orale
Islanda	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Compresse	Uso orale

Stato Membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome di fantasia	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Irlanda	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Compresse	Uso orale
Irlanda	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Compresse	Uso orale
Italia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Compresse	Uso orale
Lussemburgo	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	2 mg	Compresse	Uso orale
Lussemburgo	Servier Benelux S.A.	COVERSYL	4 mg	Compresse	Uso orale
Paesi Bassi	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Compresse	Uso orale
Paesi Bassi	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Compresse	Uso orale
Norvegia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Compresse	Uso orale
Norvegia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Compresse	Uso orale
Portogallo	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	2 mg	Compresse	Uso orale
Portogallo	Servier Portugal - Especialidades Farmacêuticas	COVERSYL	4 mg	Compresse	Uso orale
Spagna	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Compresse	Uso orale
Svezia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Compresse	Uso orale
Svezia	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Compresse	Uso orale
Regno Unito	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	2 mg	Compresse	Uso orale
Regno Unito	Les Laboratoires Servier	COVERSYL	4 mg	Compresse	Uso orale

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO PRESENTATI DALL'EMEA

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI COVERSYL E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (vedi allegato I)

Coversyl e denominazioni associate contengono perindopril, un noto e potente enzima convertitore dell'angiotensina (ACE-I) commercializzato in Francia come Coversyl 2 e 4 mg dal 1988, nell'intera Unione europea, e in più di 10 paesi terzi, compresi USA e Giappone. Il perindopril è attualmente indicato per il trattamento dell'*ipertensione e dell'insufficienza cardiaca sintomatica*.

Informazioni generali sulla modifica di tipo II attraverso la procedura di mutuo riconoscimento

Nel fascicolo originario sulla modifica di tipo II presentato con procedura di mutuo riconoscimento (FR/H/246/01-02/001) il richiedente propone la seguente indicazione:

“Coronaropatia stabile: riduzione del rischio di eventi cardiovascolari in pazienti con coronaropatia stabile”.

Questa dicitura si basa su una significativa riduzione del rischio relativo (RRR) del 20% (CI 95% [9,4; 28,6] $p=0,0003$) nell'endpoint primario combinato di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non letale o arresto cardiaco con rianimazione riuscita osservato nello studio EUROPA. Un effetto benefico di perindopril è stato rilevato per tutte le sottocomponenti individuali dell'endpoint primario combinato, sebbene soltanto la riduzione del rischio nell'“infarto miocardico non letale” abbia raggiunto un'importanza statistica.

Nella relazione sulla valutazione finale (del 14 febbraio 2005) l'indicazione proposta dallo Stato membro relatore era limitata a **“Riduzione del rischio di infarto miocardico ricorrente in pazienti con storia di infarto del miocardio”**, in base alla considerazione che la riduzione del rischio era soltanto dimostrata per la componente “infarto miocardico non letale” dell'endpoint primario e che l'effetto del perindopril è stato chiaramente rilevato solo nei pazienti con pregresso infarto miocardico. Di conseguenza, il 23 febbraio 2005 il richiedente ha inviato un documento programmatico a tutti gli Stati membri, dichiarando che l'indicazione proposta dallo Stato membro relatore non era accettabile, e che sarebbe stato necessario approvare un'indicazione più ampia, che potesse riflettere la popolazione oggetto dello studio, vale a dire:

“Coronaropatia stabile: riduzione del rischio di eventi cardiaci nei pazienti con una storia di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione”.

L'indicazione è stata approvata da alcuni Stati membri interessati. Al termine della procedura di mutuo riconoscimento sono emerse discrepanze tra gli Stati membri interessati in merito alla dicitura dell'indicazione, che dovrebbe adeguatamente rispecchiare i dati di EUROPA. Un deferimento ufficiale per arbitrato è stato notificato al CHMP dai Paesi Bassi il 17 marzo 2005. Nell'aprile 2005 il CHMP ha adottato il seguente limite di quantificazione:

- 1.- Il richiedente deve giustificare l'indicazione proposta sulla base dei risultati dello studio EUROPA e della letteratura pertinente pubblicata riguardante altri ACE-I in termini di pazienti da inserire nello studio e obiettivi della terapia. Il richiedente deve in particolare focalizzarsi sui pazienti con una storia di rivascolarizzazione ma senza episodi di infarto miocardico alle spalle, poiché questa popolazione è eterogenea in termini di gravità delle lesioni, tecnica di rivascolarizzazione e trattamenti concomitanti. I risultati raccolti in questa popolazione sono meno convincenti e potrebbe essere necessaria un'ulteriore differenziazione del rischio prima di inserire questo gruppo di pazienti nella formulazione dell'indicazione.
- 2.- La seconda questione riguarda la possibilità o meno di estendere l'effetto benefico al di là della mera riduzione dell'infarto miocardico, ossia alla riduzione degli eventi cardiaci. Tra le varie componenti dell'endpoint primario è stata notata una certa coerenza, sebbene siano stati raggiunti risultati significativi soltanto per la prevenzione dell'infarto miocardico. Significativo era anche l'effetto rilevato sull'incidenza dell'insufficienza cardiaca. Questo punto richiede una discussione più approfondita.

Valutazione dell'efficacia clinica

L'indicazione in fase di revisione si fonda sui risultati dello studio EUROPA, concepito per valutare la capacità del perindopril di ridurre il rischio dell'endpoint combinato di morte cardiovascolare, infarto miocardico acuto non letale e arresto cardiaco con rianimazione riuscita in pazienti con coronaropatia stabile senza segni di insufficienza cardiaca. I risultati dello studio dimostrano che il trattamento con perindopril somministrato una volta al giorno ha determinato una significativa riduzione assoluta nell'endpoint primario. Il beneficio era statisticamente significativo per l'infarto del miocardio non letale, uno degli elementi dell'endpoint combinato. Una tendenza favorevole, sia pur non statisticamente significativa, è stata invece osservata per le altre due componenti.

Dal momento che si prevedeva che il sottogruppo di pazienti con una storia di rivascularizzazione ma senza episodi pregressi di infarto miocardico fosse eterogeneo in termini di gravità delle lesioni, tecnica di rivascularizzazione e trattamenti concomitanti, è stato suggerito al richiedente di studiare tale aspetto per giustificare l'inclusione di questo specifico gruppo di pazienti nell'indicazione proposta.

In base ai dati forniti dalla società questa popolazione non sarebbe così eterogenea, bensì abbastanza simile alla popolazione inserita nello studio EUROPA, perlomeno in termini di tecniche di rivascularizzazione e di trattamenti concomitanti. La più alta percentuale di pazienti con un restringimento di almeno il 70% di una o più grosse arterie (82,4% contro il 60,5%) rifletterebbe la presenza di lesioni coronariche gravi nel gruppo di pazienti con una storia di rivascularizzazione ma senza episodi pregressi di infarto miocardico.

Al richiedente è stato inoltre chiesto di giustificare l'indicazione sulla base dei risultati della letteratura pertinente pubblicata per altri ACE-I in termini di numero di pazienti da includere e obiettivi della terapia. Si ammette la difficoltà di fare confronti tra i vari studi, che utilizzano una popolazione diversa e impiegano endpoint diversi. Ciò nonostante il richiedente ha provato ad esaminare i risultati di due studi (PEACE e HOPE), in cui sono stati coinvolti pazienti con coronaropatia stabile e frazione di eiezione normale. I risultati degli studi HOPE e PEACE sembrano confermare l'effetto benefico del perindopril osservato nello studio EUROPA per pazienti con rischio di eventi cardiaci da medio ad alto. I pazienti con una storia di rivascularizzazione sarebbero inclusi in questi gruppi.

È stato infine chiesto al richiedente di giustificare l'effetto benefico del perindopril al di là della mera riduzione dell'infarto del miocardio. Sebbene per due dei tre elementi dell'endpoint composito non sia stato dimostrato un beneficio statisticamente significativo, a causa del numero limitato di casi, è stata comunque osservata una tendenza in favore del perindopril. Inoltre si è notata una coerenza con le variabili secondarie, nonché addirittura un effetto significativo sull'incidenza dell'insufficienza cardiaca nella popolazione in generale.

Il CHMP è del parere che l'assenza di una differenza statisticamente significativa per due dei tre elementi dell'endpoint composito nello studio EUROPA non sia un motivo sufficiente per limitare l'indicazione a un'unica componente, data anche la tendenza positiva e perfettamente coerente che è stata osservata per queste due componenti. Poiché è dimostrata un'ulteriore coerenza per le variabili secondarie, è ragionevole estendere l'indicazione da "riduzione dell'infarto miocardico" a "riduzione degli eventi cardiaci", espressione questa che comprende i pazienti con una storia di infarto miocardico e/o di rivascularizzazione. Questa dicitura sarebbe in linea con la politica generale del CHMP sui prodotti che impiegano endpoint compositi per la valutazione dell'efficacia.

Alla luce di quanto esposto il CHMP conclude che l'indicazione proposta per Coversyl *"Coronaropatia stabile: riduzione del rischio di eventi cardiaci nei pazienti con una storia di infarto miocardico e/o rivascularizzazione"* sia adeguatamente confortata dalle informazioni fornite.

Conclusioni generali sul rapporto rischi/benefici

Durante la riunione del 25-28 luglio 2005 il CHMP ha valutato i dati sull'efficacia presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, concludendo che è stato dimostrato che Coversyl e denominazioni associate è efficace nella *riduzione del rischio di eventi cardiaci in pazienti con coronaropatia stabile e con una storia di infarto miocardico e/o rivascularizzazione*.

Il CHMP ha raccomandato che fosse concessa la modifica di tipo II al fine di estendere l'indicazione.

MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Considerato che,

- il CHP ha esaminato il deferimento presentato ai sensi dell'articolo 6, paragrafo 12, del regolamento (CE) n. 1084/2003 della Commissione per Coversyl e denominazioni associate (vedi allegato I);
- il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha inserito nell'RCP il testo proposto dal CHMP, vale a dire:
 - Si propone di aggiungere la seguente indicazione nella sezione 4.1:
"Coronaropatia stabile: riduzione del rischio di eventi cardiaci nei pazienti con una storia di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione".
 - La posologia nella sezione 4.2 deve essere così aggiornata:
Coronaropatia stabile:
La terapia con COVERSYL deve essere avviata con una dose di 4 mg una volta al dì per due settimane, successivamente portata a 8 mg una volta al dì, a seconda della funzionalità renale e purché la dose di 4 mg sia ben tollerata.
Ai pazienti anziani va somministrata la dose di 2 mg una volta al dì per una settimana, portata a 4 mg una volta al dì nella seconda settimana, prima di aumentare la dose a un massimo di 8 mg una volta al dì, sempre a seconda della funzionalità renale (vedi la Tabella 1 "Adeguaamenti del dosaggio nei pazienti con compromessa funzione renale"). La dose andrebbe aumentata soltanto se la precedente dose somministrata è stata ben tollerata.
 - Nella sezione 4.4 è stata inserita un'avvertenza:
Coronaropatia stabile:
Se nel primo mese di trattamento con perindopril si verifica un episodio di angina instabile (maggiore o no), prima di continuare la terapia deve essere valutato con attenzione il rapporto rischi/benefici.
 - La seguente descrizione degli effetti collaterali osservati è stata aggiunta nella sezione 4.8:
Studi clinici:
Durante il periodo randomizzato dello studio EUROPA sono stati registrati soltanto eventi avversi gravi. Alcuni pazienti hanno subito eventi avversi gravi: 16 (0,3%) dei 6122 pazienti trattati con perindopril e 12 (0,2%) dei 6107 pazienti trattati con placebo. Nei pazienti trattati con perindopril si è osservato: ipotensione in 6 soggetti, angioedema in 3 soggetti e arresto cardiaco improvviso in 1 soggetto. È più alto il numero di pazienti che si è ritirato dallo studio per tosse, ipotensione o altri fenomeni di intolleranza al perindopril rispetto al placebo, vale a dire del 6,0% (n=366) rispetto al 2,1% (n=129).
 - La sezione 5.1 è stata così aggiornata allo scopo di includere i risultati dello studio EUROPA:
Pazienti con coronaropatia stabile:
Lo studio EUROPA era uno studio clinico multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto nell'arco di 4 anni.
I pazienti randomizzati al perindopril 8 mg (n=6110) o al placebo (n=6108) sono stati dodicimiladuecentodiciotto (12.218), tutti di maggiore età.
La popolazione dello studio era affetta da coronaropatia senza tuttavia mostrare segni clinici di insufficienza cardiaca. Nel complesso, il 90% dei pazienti riferiva all'anamnesi un infarto miocardico e/o pregressa rivascolarizzazione coronaria. La maggior parte dei pazienti ha ricevuto il farmaco oggetto dello studio in aggiunta alla terapia convenzionale, costituita, tra le altre cose, da inibitori piastinici, agenti ipolipidici e betabloccanti.
Il principale criterio per misurare l'efficacia era l'endpoint composito di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non letale e/o arresto cardiaco con rianimazione riuscita. Il trattamento con perindopril 8 mg una volta al dì ha indotto una riduzione assoluta

significativa nell'endpoint primario dell'1,9% (riduzione del rischio relativo del 20%, CI 95% [9,4; 28,6] – $p<0,001$).

Nei pazienti con una storia di infarto del miocardio e/o rivascolarizzazione, è stata osservata rispetto al placebo una riduzione assoluta del 2,2% pari a una RRR del 22,4% (CI 95% [12,0; 31,6] – $p<0,001$) nell'endpoint primario;

- non sono stati individuati elementi pregiudizievoli per la sicurezza in riferimento all'estensione dell'indicazione,
- di conseguenza, il CHMP considera positivo il rapporto rischi/benefici per il summenzionato ampliamento dell'indicazione.

Il CHMP raccomanda di accordare la variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio; il relativo Riassunto delle caratteristiche del prodotto per Coversyl e denominazioni associate (vedi allegato I) figura nell'allegato III.

ALLEGATO III
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

<COVERSYL e marchi correlati (vedere allegato I)> <dosaggio>, compresse

[vedere Allegato I – completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<COVERSYL e marchi correlati> 2 mg :

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

Ogni compressa contiene:

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

<[completare con i dati nazionali]>

Per gli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

<[completare con i dati nazionali]>

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Ipertensione:

Trattamento dell'ipertensione

Insufficienza cardiaca:

Trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia.

Coronaropatia stabile:

Riduzione del rischio di eventi cardiaci in pazienti con una anamnesi di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione.

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 (vedere paragrafo 4.4:

“Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'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 iponatremia, 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").

Coronaropatia stabile:

Il trattamento con <COVERSYL e marchi correlati> deve essere iniziato alla posologia di 4 mg in un'unica assunzione giornaliera per 2 settimane, da aumentare fino a 8 mg, in un'unica assunzione quotidiana, in base alla funzionalità renale e a condizione che la dose da 4 mg sia ben tollerata.

I pazienti anziani devono iniziare il trattamento con 2 mg in un'unica assunzione quotidiana per una settimana, da aumentare a 4 mg una volta al giorno nella settimana successiva, prima di passare a 8 mg, in un'unica assunzione quotidiana, in base alla funzionalità renale (vedere Tabella "Adattamento della posologia nell'insufficienza renale"). Il dosaggio deve essere aumentato solo se la dose inferiore precedente è ben tollerata.

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

1. clearance della creatinina (ml/min)	posologia raccomandata
$Cl_{CR} \geq 60$ 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 d'impiego

Coronaropatia stabile:

Se durante il primo mese di trattamento con perindopril si manifesta un episodio di angina pectoris instabile (maggiore o no), deve essere effettuata un'attenta valutazione del beneficio/rischio prima di continuare il trattamento.

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” e paragrafo 4.8: “Effetti indesiderati”). 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 della funzionalità renale. 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 a un singolo rene, 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'instaurarsi 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 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 ed altre forme di interazione – Antidiabetici –”).

Litio:

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

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

L’associazione di perindopril con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio è generalmente sconsigliata (vedere paragrafo: 4.5: “Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione”).

Gravidanza e allattamento:

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed 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 ed 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 comune (>1/10); comune (>1/100, <1/10); non comune (1/1000, < 1/100); raro (>1/10000, <1/1000); molto raro (<1/10000), comprese segnalazioni isolate.

Disturbi psichiatrici:

Non comune: disturbi dell'umore o del sonno.

Alterazioni del sistema nervoso:

Comune: cefalea, capogiro, vertigine, parestesie.

Molto raro: confusione.

Disturbi oculari:

Comune: alterazioni della visione.

Disturbi dell'apparato auditivo e vestibolare:

Comune: tinnito.

Alterazioni cardiovascolari:

Comune: ipotensione e effetti correlati all'ipotensione.

Molto raro: 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 d'impiego").

Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino:

Comune: tosse, dispnea.

Non comune: broncospasmo.

Molto raro: polmonite eosinofila, rinite.

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale:

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

Non comune: secchezza della bocca.

Molto raro: pancreatite.

Alterazioni del sistema epatobiliare:

Molto raro: epatite, sia citolitica che colestatica (vedere paragrafo 4.4: "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego").

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: rash, prurito.

Non comune: 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 d'impiego").

Molto raro: eritema multiforme.

Alterazioni dell'apparato muscolo-scheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa:

Comune: crampi muscolari.

Alterazioni renali e delle vie urinarie:

Non comune: insufficienza renale.

Molto raro: insufficienza renale acuta.

Disordini del sistema riproduttivo e della mammella:

Non comune: impotenza.

Disordini generali:

Comune: astenia.

Non comune: sudorazione.

Alterazioni del sangue e 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 d'impiego").

Indagini diagnostiche:

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.

Studi clinici:

Durante il periodo di randomizzazione dello studio EUROPA, sono stati raccolti solo gli eventi avversi gravi. Pochi pazienti hanno riportato eventi avversi gravi: 16 dei 6122 pazienti (0,3%) trattati con perindopril e 12 dei 6107 pazienti (0,2%) trattati con placebo. Nei pazienti trattati con perindopril, è stata osservata ipotensione in 6 pazienti, angioedema in 3 e arresto cardiaco improvviso in 1. Più pazienti hanno sospeso il trattamento per tosse, ipotensione o altra intolleranza con perindopril, rispetto al placebo, rispettivamente 6,0% (n=366) verso 2,1% (n=129)

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 d'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. PROPRIETÀ 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 nell'uomo 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.

Pazienti con coronaropatia stabile:

EUROPA è uno studio clinico multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco vs placebo, la cui durata è stata di 4 anni.

Dodicimiladuecentodiciotto (12218) pazienti di età superiore ai 18 anni sono stati randomizzati a perindopril 8 mg (n=6110) o placebo (n=6108).

I pazienti arruolati presentavano una coronaropatia documentata senza evidenza di segni clinici di insufficienza cardiaca. Complessivamente, il 90% dei pazienti aveva avuto un precedente infarto miocardico e/o una precedente rivascolarizzazione coronarica. La maggior parte dei pazienti assumeva il farmaco in studio in aggiunta alla terapia convenzionale, che comprendeva farmaci antiaggreganti piastrinici, ipolipemizzanti e beta-bloccanti.

Il principale criterio di efficacia è stato la combinazione di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e/o arresto cardiaco con rianimazione riuscita. Il trattamento con perindopril 8 mg, una volta al giorno, ha dimostrato una riduzione assoluta dell'end-point primario significativa, pari all'1,9% (riduzione del 20% del rischio relativo, 95% CI [9,4; 28,6] – p<0,001).

In pazienti con anamnesi di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione, è stata osservata una riduzione assoluta dell'end-point primario del 2,2% corrispondente a un RRR del 22,4% (95% CI [12,0; 31,6 – p<0,001), nei confronti del 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 d'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

<[completare con i dati nazionali]>

6.2. Incompatibilità

<[completare con i dati nazionali]>

6.3. Periodo di validità

<[completare con i dati nazionali]>

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

<[completare con i dati nazionali]>

6.5. Natura e contenuto del contenitore

<[completare con i dati nazionali]>

6.6. Istruzioni per l'uso

<[completare con i dati nazionali]>

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<[vedere allegato I – completare con i dati nazionali]>

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<[completare con i dati nazionali]>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<[completare con i dati nazionali]>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

<COVERSYL e marchi correlati (vedere allegato I)> <dosaggio>, compresse

[vedere Allegato I – completare con i dati nazionali]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<COVERSYL e marchi correlati> 4 mg:

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

Ogni compressa contiene:

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

<[completare con i dati nazionali]>

Per gli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

<[completare con i dati nazionali]>

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione:

Trattamento dell'ipertensione

Insufficienza cardiaca:

Trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia.

Coronaropatia stabile:

Riduzione del rischio di eventi cardiaci in pazienti con una anamnesi di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione.

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 (vedere paragrafo 4.4: “Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'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 iponatremia, 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").

Coronaropatia stabile:

Il trattamento con <COVERSYL e marchi correlati> deve essere iniziato alla posologia di 4 mg in un'unica assunzione giornaliera per 2 settimane, da aumentare fino a 8 mg, in un'unica assunzione quotidiana, in base alla funzionalità renale e a condizione che la dose da 4 mg sia ben tollerata.

I pazienti anziani devono iniziare il trattamento con 2 mg in un'unica assunzione quotidiana per una settimana, da aumentare a 4 mg una volta al giorno nella settimana successiva, prima di passare a 8 mg, in un'unica assunzione quotidiana, in base alla funzionalità renale (vedere Tabella "Adattamento della posologia nell'insufficienza renale"). Il dosaggio deve essere aumentato solo se la dose inferiore precedente è ben tollerata.

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

2. clearance della creatinina (ml/min)	posologia raccomandata
$Cl_{CR} \geq 60$ 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 d'impiego

Coronaropatia stabile:

Se durante il primo mese di trattamento con perindopril si manifesta un episodio di angina pectoris instabile (maggiore o no), deve essere effettuata un'attenta valutazione del beneficio/rischio prima di continuare il trattamento.

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” e paragrafo 4.8: “Effetti indesiderati”). 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 della funzionalità renale. 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 a un singolo rene, 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'instaurarsi 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 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 ed altre forme di interazione – Antidiabetici –”).

Litio:

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

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

L’associazione di perindopril con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio è generalmente sconsigliata (vedere paragrafo: 4.5: “Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione”).

Gravidanza e allattamento:

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed 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 ed 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 comune (>1/10); comune (>1/100, <1/10); non comune (1/1000, < 1/100); raro (>1/10000, <1/1000); molto raro (<1/10000), comprese segnalazioni isolate.

Disturbi psichiatrici:

Non comune: disturbi dell'umore o del sonno.

Alterazioni del sistema nervoso:

Comune: cefalea, capogiro, vertigine, parestesie.

Molto raro: confusione.

Disturbi oculari:

Comune: alterazioni della visione.

Disturbi dell'apparato auditivo e vestibolare:

Comune: tinnito.

Alterazioni cardiovascolari:

Comune: ipotensione e effetti correlati all'ipotensione.

Molto raro: 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 d'impiego").

Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino:

Comune: tosse, dispnea.

Non comune: broncospasmo.

Molto raro: polmonite eosinofila, rinite.

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale:

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

Non comune: secchezza della bocca.

Molto raro: pancreatite.

Alterazioni del sistema epatobiliare:

Molto raro: epatite, sia citolitica che colestatica (vedere paragrafo 4.4: "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego").

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: rash, prurito.

Non comune: 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 d'impiego").

Molto raro: eritema multiforme.

Alterazioni dell'apparato muscolo-scheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa:

Comune: crampi muscolari.

Alterazioni renali e delle vie urinarie:

Non comune: insufficienza renale.

Molto raro: insufficienza renale acuta.

Disordini del sistema riproduttivo e della mammella:

Non comune: impotenza.

Disordini generali:

Comune: astenia.

Non comune: sudorazione.

Alterazioni del sangue e 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 d'impiego").

Indagini diagnostiche:

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.

Studi clinici:

Durante il periodo di randomizzazione dello studio EUROPA, sono stati raccolti solo gli eventi avversi gravi. Pochi pazienti hanno riportato eventi avversi gravi: 16 dei 6122 pazienti (0,3%) trattati con perindopril e 12 dei 6107 pazienti (0,2%) trattati con placebo. Nei pazienti trattati con perindopril, è stata osservata ipotensione in 6 pazienti, angioedema in 3 e arresto cardiaco improvviso in 1. Più pazienti hanno sospeso il trattamento per tosse, ipotensione o altra intolleranza con perindopril, rispetto al placebo, rispettivamente 6,0% (n=366) verso 2,1% (n=129)

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 d'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. PROPRIETÀ 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 nell'uomo 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.

Pazienti con coronaropatia stabile:

EUROPA è uno studio clinico multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco vs placebo, la cui durata è stata di 4 anni.

Dodicimiladuecentodiciotto (12218) pazienti di età superiore ai 18 anni sono stati randomizzati a perindopril 8 mg (n=6110) o placebo (n=6108).

I pazienti arruolati presentavano una coronaropatia documentata senza evidenza di segni clinici di insufficienza cardiaca. Complessivamente, il 90% dei pazienti aveva avuto un precedente infarto miocardico e/o una precedente rivascolarizzazione coronarica. La maggior parte dei pazienti assumeva il farmaco in studio in aggiunta alla terapia convenzionale, che comprendeva farmaci antiaggreganti piastrinici, ipolipemizzanti e beta-bloccanti.

Il principale criterio di efficacia è stato la combinazione di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e/o arresto cardiaco con rianimazione riuscita. Il trattamento con perindopril 8 mg, una volta al giorno, ha dimostrato una riduzione assoluta dell'end-point primario significativa, pari all'1,9% (riduzione del 20% del rischio relativo, 95% CI [9,4; 28,6] – p<0,001).

In pazienti con anamnesi di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione, è stata osservata una riduzione assoluta dell'end-point primario del 2,2% corrispondente a un RRR del 22,4% (95% CI [12,0; 31,6 – p<0,001), nei confronti del 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 d'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

<[completare con i dati nazionali]>

6.2 Incompatibilità

<[completare con i dati nazionali]>

6.3 Periodo di validità

<[completare con i dati nazionali]>

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

<[completare con i dati nazionali]>

6.5. Natura e contenuto del contenitore

<[completare con i dati nazionali]>

6.6. Istruzioni per l'uso

<[completare con i dati nazionali]>

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<[vedere allegato I – completare con i dati nazionali]>

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

<[completare con i dati nazionali]>

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<[completare con i dati nazionali]>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO