



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC 4 mg/1,25 mg/5 mg compresse
PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC 4 mg/1,25 mg/10 mg compresse
PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC 8 mg/2,5 mg/5 mg compresse
PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC 8 mg/2,5 mg/10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC 4 mg/1,25 mg/5 mg compresse
Ogni compressa contiene 4 mg di perindopril tert-butilamina, 1,25 mg di indapamide e 5 mg di amlodipina (come besilato)
PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC 4 mg/1,25 mg/10 mg compresse
Ogni compressa contiene 4 mg di perindopril tert-butilamina, 1,25 mg di indapamide e 10 mg di amlodipina (come besilato)
PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC 8 mg/2,5 mg/5 mg compresse
Ogni compressa contiene 8 mg di perindopril tert-butilamina, 2,5 mg di indapamide e 5 mg di amlodipina (come besilato)
PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC 8 mg/2,5 mg/10 mg compresse
Ogni compressa contiene 8 mg di perindopril tert-butilamina, 2,5 mg di indapamide e 10 mg di amlodipina (come besilato)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC 4 mg/1,25 mg/5 mg compresse:
compresse di colore bianco o quasi bianco, rotonde, leggermente biconvesse con bordi smussati e diametro 7 mm
PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC 4 mg/1,25 mg/10 mg compresse:
compresse di colore bianco o quasi bianco, ovali, biconvesse con linea di incisione su un lato e lunghezza 12 mm. La linea d'incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.
PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC 8 mg/2,5 mg/5 mg compresse:
compresse di colore bianco o quasi bianco, rotonde, biconvesse con bordi smussati e diametro 9 mm.
PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC 8 mg/2,5 mg/10 mg compresse:
compresse di colore bianco o quasi bianco, rotonde, biconvesse con linea di incisione su un lato con bordi smussati e diametro 9 mm. La linea d'incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC è indicato come terapia di sostituzione per il trattamento dell'ipertensione essenziale in pazienti già controllati con perindopril, indapamide ed amlodipina, assunti simultaneamente come associazione perindopril/indapamide e singolo componente amlodipina alla stessa dose della combinazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Una compressa al giorno come dose singola, preferibilmente da assumere al mattino e comunque prima di un pasto. La dose massima raccomandata di PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC è 8 mg/2,5 mg/10 mg al giorno.

L'associazione a dosi fisse non è idonea per la terapia iniziale.

Se è richiesta una modifica della posologia, deve essere fatta una titolazione dei singoli componenti.

Compromissione renale e anziani (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

L'eliminazione del perindoprilato diminuisce negli anziani e nei pazienti con insufficienza renale.

Per questo motivo, il controllo medico periodico dovrà prevedere un monitoraggio frequente della creatinina e del potassio. Nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), il trattamento con PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC è controindicato.

PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC 8 mg/2,5 mg/5 mg compresse

PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC 8 mg/2,5 mg/10 mg compresse

I dosaggi da 8 mg/2,5 mg/5 mg e 8 mg/2,5 mg/10 mg sono controindicati in caso di compromissione renale grave e moderata (clearance della creatinina < 60 ml/min).

PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC può essere somministrato a pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina ≥60 ml/min). In questi pazienti, è raccomandata una titolazione dei singoli componenti. Modifiche nelle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlate al grado di compromissione renale. Amlodipina non è dializzabile.

Compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

In caso di grave compromissione epatica, il trattamento è controindicato.

Non è stato stabilito un regime posologico per pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata.

Pertanto, PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC deve essere somministrato con cautela.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Da assumere preferibilmente prima dei pasti.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a perindopril o ad altri ACE inibitori, a indapamide o ad altre sulfonamidi, ad amlodipina o ai derivati delle diidropiridine, e ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Anamnesi di angioedema correlato a precedente terapia con ACE inibitori
- Angioedema ereditario o idiopatico
- Ipotensione grave
- Shock (incluso shock cardiogeno)
- Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (es. stenosi aortica di grado elevato)
- Insufficienza cardiaca con instabilità emodinamica dopo infarto acuto del miocardio
- Compromissione renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min)

PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC 8 mg/2,5 mg/5 mg compresse

PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC 8 mg/2,5 mg/10 mg compresse

- I dosaggi da 8 mg/2,5 mg/5 mg e 8 mg/2,5 mg/10 mg sono controindicati in caso di compromissione renale grave e moderata (clearance della creatinina < 60 ml/min).
- Encefalopatia epatica
- Compromissione epatica grave
- Ipokaliemia
- Come regola generale, questo medicinale è sconsigliato in combinazione con agenti non antiaritmici poiché causa torsioni di punta (vedere paragrafo 4.5)
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Uso concomitante di PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o con compromissione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1)
- Uso concomitante di sacubitril/valsartan. PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC non deve essere cominciato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5)
- Trattamenti extracorporei che causano il contatto del sangue con superfici caricate negativamente (vedere paragrafo 4.5)
- Importante stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in caso di un unico rene funzionante (vedere paragrafo 4.4)

A causa della mancanza di sufficiente esperienza terapeutica, le compresse di PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC non devono essere usate in:

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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 malattia vascolare del collagene, 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 (es. mal di gola, febbre) (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Ipersensibilità/angioedema

Un angioedema al volto, alle estremità, alle labbra, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe è stato raramente segnalato in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, perindopril incluso. Ciò può verificarsi in qualunque momento durante la terapia. In questi casi il trattamento con perindopril deve essere immediatamente sospeso e deve essere intrapreso un controllo appropriato per assicurare la completa risoluzione dei sintomi prima della dimissione del paziente. Nel caso di edema limitato al volto e alle labbra, la reazione si è generalmente risolta senza trattamento, sebbene gli antistaminici siano stati utili nell'alleviare i sintomi.

Un angioedema associato ad un edema laringeo può essere fatale. Nel caso in cui ci sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe che possano provocare l'ostruzione delle vie aeree, deve essere somministrata prontamente una terapia appropriata, che può includere una soluzione di epinefrina sottocutanea a 1:1000 (da 0,3 ml a 0,5 ml) e/o misure per il mantenimento della pervietà delle vie aeree.

Nei pazienti di etnia nera trattati con ACE inibitori è stata riportata una maggiore incidenza di angioedema rispetto ai pazienti di altre etnie.

Pazienti con anamnesi di angioedema non correlato al trattamento con ACE inibitore possono presentare un rischio maggiore di comparsa di angioedema quando trattati con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.3).

È stato riportato raramente angioedema intestinale in pazienti trattati con ACE inibitori. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non vi era una precedente anamnesi di angioedema del viso e i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato tramite procedure che includevano TAC addominale o ultrasuoni o con la chirurgia e i sintomi si sono risolti dopo la sospensione dell'ACE inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti in trattamento con ACE inibitori che presentano dolore addominale.

L'uso concomitante degli ACE-inibitori con sacubitril/valsartan è controindicato a causa dell'aumentato rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di perindopril. Il trattamento con perindopril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di ACE inibitori con racecadotril, inibitori mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (rigonfiamento delle vie aeree o della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5). Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente che sta già assumendo un ACE-inibitore.

Reazioni anafilattoidi durante trattamento di desensibilizzazione

In pazienti in terapia con ACE inibitori, sottoposti a un trattamento desensibilizzante per punture di imenotteri (api, vespe) sono stati riportati casi isolati di reazioni anafilattoidi severe e a rischio di vita per il soggetto. Gli ACE inibitori devono essere impiegati con cautela in pazienti allergici desensibilizzati ed evitati in quelli che si stanno sottoponendo a immunoterapia. Tuttavia, tali reazioni possono essere prevenute sospendendo temporaneamente l'ACE inibitore almeno 24 ore prima di intraprendere il trattamento di desensibilizzazione, in quei pazienti che necessitano sia del trattamento con ACE inibitori che del trattamento di desensibilizzazione.

Reazioni anafilattoidi durante aferesi delle LDL

Raramente, in pazienti trattati 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 sono state evitate sospendendo temporaneamente il trattamento con l'ACE inibitore prima di ogni aferesi.

Pazienti in emodialisi

In pazienti in dialisi con membrane ad alto flusso (ad es. AN 69®) e in terapia concomitante con ACE inibitore sono state segnalate reazioni anafilattoidi. Per questi pazienti deve essere preso in considerazione l'impiego di un tipo diverso di membrane per dialisi o di una classe diversa di agenti antipertensivi.

Aldosteronismo primario

I pazienti con iperaldosteronismo primario generalmente non rispondono alla terapia con farmaci antipertensivi che agiscono per inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di questo farmaco non è raccomandato.

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

L'associazione di perindopril con diuretici risparmiatori di potassio, sali di potassio è generalmente sconsigliata (vedere paragrafo 4.5).

Encefalopatia epatica

Indapamide: quando è compromessa la funzionalità epatica, i diuretici tiazidici e affini possono provocare un'encefalopatia epatica. In questi casi, la somministrazione del diuretico deve essere immediatamente sospesa.

Fotosensibilità

Sono stati riportati casi di reazioni di fotosensibilità con tiazidici e diuretici affini (vedere paragrafo 4.8). Se la reazione di fotosensibilità compare durante il trattamento, se ne raccomanda l'interruzione. In caso sia comunque necessaria la risomministrazione del diuretico si raccomanda di proteggere le aree esposte al sole o ai raggi artificiali UVA.

Gravidanza

La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. A meno che il proseguimento della terapia con un ACE inibitore non sia considerato essenziale, per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Compromissione renale

In caso di compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), il trattamento è controindicato.

PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DO 8 mg/2,5 mg/5 mg compresse

PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC 8 mg/2,5 mg/10 mg compresse

I dosaggi da 8 mg/2,5 mg/5 mg e 8 mg/2,5 mg/10 mg sono controindicati in caso di compromissione renale grave e moderata (clearance della creatinina < 60 ml/min).

In alcuni pazienti ipertesi senza lesione renale apparente preesistente e per i quali gli esami del sangue dei reni hanno mostrato una insufficienza renale funzionale, il trattamento deve essere sospeso ed eventualmente ripreso a posologia ridotta oppure con uno solo dei componenti.

La pratica corrente deve prevedere per questi pazienti un monitoraggio frequente del potassio e della creatinina, dopo due settimane di trattamento e successivamente ogni due mesi in periodo di stabilità terapeutica. È stata riscontrata insufficienza renale principalmente nei pazienti con grave insufficienza cardiaca o sottostante insufficienza renale, compresa la stenosi dell'arteria renale.

Il farmaco è generalmente sconsigliato in caso di stenosi bilaterale dell'arteria renale o di un unico rene funzionante.

I diuretici tiazidici e affini sono pienamente efficaci solo quando la funzione renale è normale o solo lievemente compromessa (livelli di creatinina più bassi di circa 25 mg/l, ad es. 220 µmol/l nell'adulto).

Negli anziani il valore dei livelli plasmatici di creatinina deve essere aggiustato in relazione all'età, al peso e al sesso dei pazienti, secondo la formula di Cockcroft:

$cl_{cr} = (140 - \text{età}) \times \text{peso corporeo} / 0.814 \times \text{livello di creatinina plasmatica}$	
con:	Età espressa in anni peso corporeo in kg livello di creatinina plasmatica in micromol/l

Questa formula è riferita ad un paziente anziano di sesso maschile e deve essere adattata alle donne moltiplicando il risultato per 0.85.

L'ipovolemia, secondaria alla perdita di acqua e sodio causata dai diuretici all'inizio del trattamento, causa una riduzione della filtrazione glomerulare. Ciò può risultare in un aumento dell'urea plasmatica e dei livelli di creatinina. Questa insufficienza renale funzionale transitoria è senza conseguenze avverse nei pazienti con funzione renale normale ma può comunque peggiorare una compromissione renale preesistente.

La pratica corrente deve prevedere per questi pazienti un monitoraggio frequente del potassio e della creatinina, dopo due settimane di trattamento e successivamente ogni due mesi in periodo di stabilità terapeutica.

Ipotensione e deplezione idroelettrolitica

Esiste il rischio di improvvisa ipotensione in presenza di una preesistente deplezione di sodio (in particolare in pazienti la cui pressione sanguigna era inizialmente bassa, in casi di stenosi arteriosa renale, insufficienza cardiaca congestizia o cirrosi con edema e ascite). Il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone può quindi causare, in particolare al momento della prima somministrazione e durante le prime due settimane di trattamento, un'improvvisa caduta della pressione sanguigna e/o un aumento dei livelli plasmatici di creatinina, mostrando un'insufficienza renale funzionale. Occasionalmente questa può essere ad insorgenza acuta, benché raramente, e dopo un intervallo di tempo variabile.

Pertanto i segni clinici di deplezione idroelettrolitica, che possono sopraggiungere in occasione di un episodio intercorrente di diarrea o di vomito, devono essere sistematicamente ricercati. Deve essere effettuato un controllo regolare degli elettroliti plasmatici di questi pazienti.

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

Una ipotensione transitoria non costituisce controindicazione al proseguimento del trattamento. Una volta ristabilita una soddisfacente volemia e pressione arteriosa, è possibile riprendere il trattamento a dose ridotta oppure con uno solo dei componenti.

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

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

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno

specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Ipertensione renovascolare

Il trattamento dell'ipertensione renovascolare è la rivascolarizzazione.

Tuttavia, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina possono risultare utili per quei pazienti affetti da un'ipertensione renovascolare in attesa di un intervento chirurgico correttivo o quando esso non è possibile.

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in caso di un unico rene funzionante in trattamento con ACE inibitori, vi è un aumentato rischio di ipotensione e insufficienza renale (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con diuretici può essere un fattore contribuente. In pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale, in caso di modifiche anche lievi dei livelli di creatinina sierica, può verificarsi una perdita della funzionalità renale.

Se PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC è prescritto a pazienti con stenosi dell'arteria renale accertata o sospetta, il trattamento deve essere iniziato in ambiente ospedaliero, a bassa dose e sotto stretto controllo della funzionalità renale e dei livelli di potassio, poiché alcuni pazienti hanno sviluppato un'insufficienza renale funzionale, rivelatasi reversibile con l'interruzione del trattamento.

PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC 8 mg/2,5 mg/5 mg compresse

PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC 8 mg/2,5 mg/10 mg compresse

I dosaggi da 8 mg/2,5 mg/5 mg e 8 mg/2,5 mg/10 mg non sono adatti a pazienti con stenosi dell'arteria renale accertata o sospetta perché il trattamento deve essere iniziato in ambiente ospedaliero a dosi inferiori di 8 mg/2,5 mg/5 mg o 8 mg/2,5 mg/10 mg.

Aterosclerosi

Il rischio di ipotensione è presente in tutti i pazienti, ma si dovrà essere particolarmente prudenti in quei pazienti affetti da cardiopatia ischemica o insufficienza circolatoria cerebrale, iniziando il trattamento ad un dosaggio ridotto.

Insufficienza cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela.

Il trattamento con beta-bloccanti nei pazienti ipertesi con insufficienza coronarica non deve essere interrotto: l'ACE inibitore deve essere aggiunto al beta-bloccante.

In uno studio clinico a lungo termine, controllato con placebo, in pazienti con insufficienza cardiaca grave (classe NYHA III e IV) l'incidenza di edema polmonare è stata più elevata nel gruppo trattato con amlodipina rispetto al gruppo placebo (vedere paragrafo 5.1). I bloccanti dei canali del calcio, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, poiché possono far aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

Stenosi della valvola aortica o mitrale / cardiomiopatia ipertrofica

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

Pazienti diabetici

Nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente (tendenza spontanea ad avere elevati livelli di potassio), il trattamento deve essere iniziato sotto supervisione medica con una dose iniziale ridotta.

Nei pazienti diabetici precedentemente trattati con farmaci antidiabetici orali o insulina, i livelli di glicemia devono essere attentamente controllati, in particolare durante il primo mese di terapia con un ACE inibitore.

Tosse

A seguito della somministrazione degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stata riportata la comparsa di tosse secca, le cui caratteristiche sono la persistenza e la scomparsa dopo l'interruzione del trattamento. In presenza di questo sintomo si deve considerare una possibile eziologia iatrogena. Nel caso in cui la prescrizione di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina sia tuttavia preferita, si può considerare di continuare il trattamento.

Intervento chirurgico/anestesia

In caso di anestesia, ed a maggior ragione se l'anestesia è effettuata con agenti a potenziale ipotensivo, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina possono provocare ipotensione.

L'interruzione del trattamento, se possibile, è quindi raccomandata un giorno prima dell'intervento chirurgico per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina a lunga durata d'azione, come perindopril.

Compromissione epatica

In rari casi, gli ACE inibitori sono stati associati ad una sindrome che inizia con ittero colestatico e progredisce verso una necrosi epatica fulminante e (talora) verso la morte. Il meccanismo di tale sindrome non è noto. Pazienti in trattamento con ACE inibitori che sviluppano ittero o un marcato incremento degli enzimi epatici devono interrompere l'assunzione dell'ACE inibitore ed essere sottoposti ad adeguato controllo medico (vedere paragrafo 4.8).

Quando è compromessa la funzionalità epatica, i diuretici tiazidici e affini possono provocare un'encefalopatia epatica. In questi casi, la somministrazione del diuretico deve essere immediatamente sospesa. L'emivita plasmatica di amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono maggiori in pazienti con funzionalità epatica compromessa; per questi pazienti non sono state definite raccomandazioni posologiche. Amlodipina dovrebbe quindi essere inizialmente assunta al dosaggio più basso ed usata con cautela sia all'inizio del trattamento che all'aumentare del dosaggio. Nei pazienti con compromissione epatica grave può essere richiesto un graduale aggiustamento del dosaggio e un attento monitoraggio.

Bilancio idroelettrolitico

Livelli di sodio

I livelli di sodio devono essere testati prima di iniziare il trattamento, poi ad intervalli regolari. Tutti i trattamenti con diuretici possono causare una riduzione dei livelli di sodio, che possono avere serie conseguenze. La riduzione dei livelli di sodio può essere inizialmente asintomatica e perciò è essenziale un controllo regolare. Il controllo deve essere più frequente nei pazienti anziani e cirrotici (vedere paragrafi 4.8 e 4.9). L'iponatriemia con ipovolemia può essere responsabile di disidratazione e ipotensione ortostatica. La perdita concomitante di ioni cloruro può portare ad alcalosi metabolica secondaria compensatoria: l'incidenza e la gravità di questo effetto sono lievi.

Livelli di potassio

L'associazione di indapamide con perindopril non esclude la comparsa di una iniziale ipokaliemia, soprattutto nei pazienti diabetici o con insufficienza renale. Come per ogni altro antipertensivo in associazione con un diuretico, deve essere effettuato un controllo regolare del potassio plasmatico.

Iperkaliemia

Gli ACE inibitori possono causare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. L'effetto è di solito non significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. I fattori di rischio per l'insorgenza di iperkaliemia includono insufficienza renale, peggioramento della funzionalità renale, età (> 70 anni), diabete mellito, ipoaldosteronismo, eventi concomitanti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (ad es., spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; sono inoltre a rischio più elevato i pazienti che assumono altri farmaci associati ad un incremento del potassio sierico (es. eparina, trimetoprim o co-trimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo e in particolare antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina, acido acetilsalicilico ≥ 3 g/die, inibitori COX-2 e farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) non selettivi, immunosoppressori come ciclosporina o tacrolimus). L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, o sostituti del sale contenenti potassio, in particolare nei pazienti con funzione renale compromessa, può portare ad un aumento significativo del potassio sierico. L'iperkaliemia può causare serie e talvolta fatali aritmie. Se si ritiene opportuno l'uso concomitante degli agenti sopra menzionati, essi devono essere utilizzati con cautela e deve essere effettuato un frequente monitoraggio del potassio sierico. Diuretici risparmiatori di potassio e bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere utilizzati con cautela nei pazienti che ricevono ACE inibitori, e deve essere effettuato un frequente monitoraggio del potassio sierico e della funzione renale (vedere paragrafo 4.5)

Ipokaliemia

La deplezione potassica con ipokaliemia rappresenta il rischio maggiore dei diuretici tiazidici e affini. Il rischio di insorgenza della riduzione dei livelli di potassio (< 3,4 mmol/l) deve essere prevenuto in alcune popolazioni ad alto rischio quali soggetti anziani e/o denutriti, politrattati o meno, pazienti cirrotici con edema e ascite, pazienti coronaropatici e pazienti con insufficienza cardiaca. In questi casi, l'ipokaliemia aumenta la tossicità cardiaca dei glicosidi cardiaci ed il rischio di disturbi del ritmo cardiaco.

Anche i soggetti con intervallo QT lungo, di origine sia congenita che iatrogena, sono a rischio. L'ipokaliemia, come pure la bradicardia, agisce come fattore predisponente alla comparsa di gravi disturbi del ritmo cardiaco, soprattutto di torsioni di punta, che possono essere fatali.

In tutti questi casi, è necessario un controllo più frequente dei livelli di potassio. Il primo controllo dei livelli di potassio plasmatico deve essere effettuato nel corso della prima settimana di trattamento.

Se si rilevano bassi livelli di potassio, si richiede la loro correzione.

Livelli di calcio

I diuretici tiazidici e affini possono ridurre l'escrezione urinaria di calcio e provocare un aumento leggero e transitorio dei livelli di calcio plasmatici. Un aumento marcato dei livelli di calcio può essere correlato ad un iperparatiroidismo non diagnosticato. In questi casi, il trattamento deve essere interrotto prima di esaminare la funzione paratiroidea.

Acido urico

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

Litio

L'uso concomitante di litio è generalmente non raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Atleti

Gli atleti devono prestare attenzione alla presenza in questo prodotto di una sostanza attiva (indapamide) che può determinare positività ai test antidoping.

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma acuto secondario ad angolo chiuso

I farmaci sulfamidici o derivati sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi comprendono insorgenza acuta di diminuita acuità visiva o dolore oculare e in genere si manifestano da poche ore a settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a una perdita della vista permanente. Il trattamento primario consiste nel sospendere la somministrazione del farmaco il prima possibile. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata può essere necessario considerare un tempestivo trattamento medico o

chirurgico. Un'anamnesi di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline può considerarsi fattore di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso.

Differenze etniche

Al pari di altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, perindopril è apparentemente meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa in pazienti di etnia nera rispetto ai pazienti di altre etnie, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di ridotte concentrazioni di renina nella popolazione ipertesa di etnia nera.

Anziani

Prima dell'inizio del trattamento devono essere controllate la funzionalità renale e i livelli di potassio.

La dose iniziale deve essere pertanto adattata in funzione della risposta pressoria, in particolare in caso di deplezione idroelettrolitica, per evitare la comparsa di improvvisa ipotensione e l'aumento del dosaggio deve avvenire con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la tollerabilità di PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Farmaci che inducono iperkaliemia

Alcuni farmaci o classi terapeutiche possono aumentare l'incidenza di iperkaliemia: aliskiren, sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, FANS, eparine, agenti immunosoppressori come ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim. L'associazione di questi farmaci aumenta il rischio di iperkaliemia.

Associazioni controindicate

Aliskiren

In pazienti diabetici o con compromissione renale, può portare ad un aumento del rischio di iperkaliemia, di un peggioramento della funzionalità renale e un aumento della morbilità e mortalità cardiovascolare.

Trattamenti extracorporei

I trattamenti extracorporei che causano il contatto del sangue con superfici caricate negativamente come la dialisi o l'emofiltrazione con alcuni tipi di membrana ad alto flusso (ad es. membrane poliacrilonitriliche) e l'aferesi delle lipoproteine a bassa densità con destrano solfato, a causa dell'aumentato rischio di reazioni anafilattoidi gravi (vedere paragrafo 4.3). Se tali trattamenti sono necessari, deve essere considerato l'utilizzo di un diverso tipo di membrana dialitica o una diversa classe di farmaci antipertensivi.

Sacubitril/valsartan

L'uso concomitante degli ACE-inibitori e di sacubitril/valsartan è controindicato in considerazione dell'aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Associazioni non raccomandate

Aliskiren

In pazienti diversi dai diabetici o con compromissione renale, può portare ad un aumento del rischio di iperkaliemia, di peggioramento della funzionalità renale e un aumento della morbilità e della mortalità cardiovascolare (vedere paragrafo 4.4).

Terapia concomitante con ACE inibitore e bloccante dei recettori dell'angiotensina

È stato riportato in letteratura che in pazienti con malattia aterosclerotica conclamata, insufficienza cardiaca o diabete con danno d'organo terminale, la terapia concomitante con un ACE inibitore e un bloccante del recettore dell'angiotensina è associata ad una più elevata frequenza di ipotensione, sincope, iperkaliemia e peggioramento della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) in confronto all'uso di un singolo agente del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Il doppio blocco (ad es. associando un ACE inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II) deve essere limitato a casi definiti singolarmente con stretto monitoraggio della funzionalità renale, livelli di potassio e pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4).

Estramustina

Rischio di un aumento degli effetti avversi come edema angioneurotico (angioedema).

Litio

Durante la somministrazione concomitante di litio con ACE inibitori sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni di litio nel siero e tossicità. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può innalzare ulteriormente i livelli di litio e aumentare il rischio di tossicità da litio con ACE inibitori. L'associazione di perindopril e indapamide con litio non è raccomandata, ma qualora si rendesse necessaria tale associazione, deve essere effettuato un controllo rigoroso dei livelli di litio nel siero (vedere paragrafo 4.4).

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

Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con perindopril si può sviluppare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio (ed es. spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono determinare aumenti significativi del potassio sierico. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare perindopril in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore del potassio come l'amiloride.

L'associazione di perindopril con i farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Se l'uso concomitante è ritenuto appropriato a causa di una ipokaliemia accertata, devono essere impiegati con cautela eseguendo un frequente monitoraggio del potassio sierico e mediante ECG.

Co-trimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)

I pazienti che assumono co-trimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo) come terapia concomitante, possono presentare un aumento del rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).

Associazioni che necessitano di particolari precauzioni

Baclofene

Potenziamento dell'effetto antipertensivo. Controllo della pressione arteriosa e della funzionalità renale, adattamento della dose dell'antipertensivo, se necessario.

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (compreso l'acido acetilsalicilico a dosi elevate)

Quando gli ACE inibitori vengono somministrati contemporaneamente a farmaci antiinfiammatori non steroidei (ad es. l'acido acetilsalicilico a regimi di dosaggio antinfiammatorio, inibitori delle COX-2 e FANS non selettivi), può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. L'uso concomitante di ACE inibitori e di FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzionalità renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, e ad un aumento del potassio sierico, in particolare nei pazienti con preesistente bassa funzionalità renale. Tale combinazione deve essere somministrata con cautela, in particolare nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e, in seguito, periodicamente.

Antidiabetici (insulina, ipoglicemizzanti sulfonamidici)

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e farmaci antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti orali) possono causare un aumento dell'effetto di abbassamento del glucosio ematico con rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno sembra verificarsi maggiormente durante le prime settimane del trattamento in associazione e in pazienti con compromissione renale.

Farmaci che inducono torsione di punta

Per il rischio di ipokaliemia, l'indapamide deve essere somministrata con cautela in associazione a farmaci che inducono torsioni di punta come: antiaritmici di classe IA (chinidina, idrochinidina, disopiramide); antiaritmici di classe III (amiodarone, dofetilide, ibutilide, bretilio, sotalolo); alcuni neurolettici (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidi (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butirofenoni (droperidolo, aloperidolo), altri neurolettici (pimozide); altre sostanze quali bepridil, cisapride, difemanile, eritromicina ev, alofantrina, mizolastina, moxifloxacin, pentamidina, sparfloxacin, vincamina ev, metadone, astemizolo, terfenadina. Prevenzione dell'abbassamento dei livelli di potassio e correzione, se necessario: controllo dell'intervallo QT.

Medicinali che riducono i livelli di potassio (amfotericina B (via endovenosa), glucocorticoidi e mineralcorticoidi (via sistemica), tetracosactide, lassativi stimolanti)

Aumento del rischio di riduzione dei livelli di potassio (effetto additivo). Controllo dei livelli di potassio e correzione, se necessario; si richiede particolare attenzione nei casi trattati con glicosidi cardioattivi. Utilizzare lassativi non stimolanti.

Glicosidi cardioattivi

La riduzione dei livelli di potassio favorisce gli effetti tossici dei glicosidi cardioattivi. Controllo dei livelli di potassio e dell'ECG e, se necessario, riconsiderare il trattamento.

Metformina

Acidosi lattica dovuta alla metformina causata da una eventuale insufficienza renale funzionale legata ai diuretici e più specificamente ai diuretici dell'ansa. Non utilizzare la metformina se i livelli di creatinina plasmatica superano 15 mg/l (135 µmol/l) negli uomini e 12 mg/l (110 µmol/l) nelle donne.

Mezzi di contrasto iodati

In caso di disidratazione provocata dai diuretici, esiste un aumento del rischio di insufficienza renale acuta, in particolare quando sono utilizzate alte dosi di mezzi di contrasto iodati. Deve essere eseguita una reidratazione prima della somministrazione del mezzo iodato.

Calcio (sali di)

Rischio di un aumento dei livelli di calcio dovuto alla ridotta eliminazione del calcio per via urinaria.

Ciclosporina

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Esiste il rischio di un aumento dei livelli di creatinina a causa di indapamide senza modifiche nei livelli circolanti di ciclosporina, anche quando non c'è deplezione idrosalina.

Non sono stati condotti studi di interazione farmacologica con ciclosporina e amlodipina in volontari sani o in altre popolazioni ad eccezione dei pazienti che hanno subito un trapianto renale, nei quali è stato osservato un aumento variabile della concentrazione di valle di ciclosporina (in media 0% - 40%). È necessario prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli di ciclosporina nei pazienti sottoposti a trapianto renale trattati con amlodipina ed effettuare una riduzione della dose di ciclosporina, se necessario.

Eparina

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Diuretici non risparmiatori di potassio

Pazienti che assumono diuretici, e specialmente quelli che presentano deplezione del volume e/o salina, possono presentare una eccessiva riduzione della pressione sanguigna dopo l'inizio della terapia con un ACE inibitore. La possibilità di effetti ipotensivi può essere ridotta con l'interruzione del diuretico, con l'aumento del volume o con l'assunzione di sale prima di iniziare la terapia con dosi basse e progressive di perindopril.

Nell'ipertensione arteriosa, quando la terapia diuretica iniziale può aver causato deplezione di sale/volume, il diuretico deve essere interrotto prima di iniziare l'ACE inibitore, nel qual caso un diuretico non risparmiatore di potassio può essere successivamente reintrodotta o l'ACE inibitore deve essere iniziato con un basso dosaggio e progressivamente aumentato.

Nell'insufficienza cardiaca congestizia trattata con diuretici, l'ACE inibitore deve essere iniziato con un dosaggio molto basso, possibilmente dopo la riduzione del dosaggio del diuretico non risparmiatore di potassio associato. In tutti i casi, la funzionalità renale (livelli di creatinina) deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con ACE inibitore.

Diuretici risparmiatori di potassio (eplerenone, spironolattone)

Con eplerenone o spironolattone a dosi tra 12,5 mg e 50 mg al giorno e con basse dosi di ACE inibitori: nel trattamento dell'insufficienza cardiaca di classe II-IV (NYHA) con frazione di eiezione <40%, e precedentemente trattata con ACE inibitori e diuretici dell'ansa, rischio di iperkaliemia, potenzialmente letale, specialmente in caso di non osservanza delle raccomandazioni prescrittive di questa associazione.

Prima di iniziare l'associazione, controllare l'assenza di iperkaliemia e compromissione renale. Uno stretto monitoraggio della kaliemia e creatininemia è raccomandato una volta a settimana nel primo mese di trattamento e, successivamente una volta al mese.

Inibitori del CYP3A4

L'uso concomitante di amlodipina con inibitori del CYP3A4 potenti o moderati (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina con conseguente aumento del rischio di ipotensione. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto, possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento del dosaggio.

Claritromicina

Claritromicina è un inibitore del CYP3A4. Vi è un aumento del rischio di ipotensione in pazienti che assumono claritromicina con amlodipina. Si raccomanda uno stretto controllo dei pazienti quando amlodipina è co-somministrata con claritromicina.

Racecadotril

È noto che gli ACE inibitori (ad es. perindopril) possono causare angioedema. Questo rischio può essere aumentato quando usati in concomitanza con racecadotril (un medicinale utilizzato per il trattamento della diarrea acuta).

Inibitori di mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin) (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR possono presentare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4). Gli inibitori di mTOR sono substrati dell'enzima CYP3A. Amlodipina è un debole inibitore di CYP3A. Quando gli inibitori di mTOR sono utilizzati in combinazione con amlodipina, può aumentare l'esposizione agli inibitori di mTOR.

Induttori CYP3A4

Con la co-somministrazione di noti induttori del CYP3A4, la concentrazione plasmatica di amlodipina può variare. Per questo motivo, la pressione sanguigna deve essere monitorata e deve essere considerata una regolazione della dose sia durante che dopo il trattamento concomitante in particolare con potenti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicin, *Hypericum perforatum*).

Succo di pompelmo

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché la biodisponibilità potrebbe aumentare in alcuni pazienti e, di conseguenza, potenziare l'effetto antipertensivo.

Dantrolene (infusione)

Negli animali, in seguito a somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati a iperkaliemia. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di bloccanti dei canali del calcio come amlodipina in pazienti soggetti ad ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna.

Tacrolimus

Vi è il rischio di un aumento dei livelli ematici di tacrolimus quando è co-somministrato con amlodipina ma il meccanismo farmacocinetico di questa interazione non è del tutto noto. Al fine di evitare fenomeni di tossicità da tacrolimus, la somministrazione di amlodipina in pazienti trattati con tacrolimus, richiede il monitoraggio dei livelli ematici di tacrolimus e aggiustamenti della dose di tacrolimus quando opportuno.

Simvastatina

La co-somministrazione di dosi multiple di 10 mg di amlodipina con 80 mg di simvastatina ha portato ad un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina in confronto alla simvastatina in monosomministrazione. Limitare la dose di simvastatina in pazienti trattati con amlodipina a 20 mg al giorno.

In studi di interazione clinica, l'amlodipina non ha influenzato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina o warfarin.

Uso concomitante che richiede attenzione

Agenti antipertensivi e vasodilatatori

L'uso concomitante di questi agenti può potenziare l'effetto antipertensivo di perindopril. L'uso concomitante di nitroglicerina e altri nitrati, o altri vasodilatatori, può ulteriormente ridurre la pressione sanguigna.

Antidepressivi imipramino-simili (triciclici), neurolettici

Aumento dell'effetto antipertensivo e aumento del rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo).

Corticosteroidi (via sistemica), tetracosactide

Riduzione dell'effetto antipertensivo (ritenzione idrosalina da parte dei corticosteroidi).

Altri agenti antipertensivi

L'uso di altri antipertensivi con PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC può indurre un ulteriore effetto di abbassamento della pressione sanguigna.

Allopurinolo, citostatici o agenti immunosoppressori, corticosteroidi sistemici o procainamide

La somministrazione concomitante con ACE inibitori può portare ad un incremento del rischio di leucopenia.

Farmaci anestetici

Gli ACE inibitori possono potenziare l'effetto ipotensivo di alcuni farmaci anestetici.

Gliptine (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina)

Aumento del rischio di angioedema, dovuto alla diminuzione dell'attività della dipeptidil peptidasi IV (DPP-IV) causata dalla gliptina, in pazienti co-trattati con ACE inibitori.

Simpaticomimetici

I simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antipertensivi degli ACE inibitori.

Oro

Raramente sono state riportate reazioni nitritoidi (i sintomi comprendono vampate al volto, nausea, vomito e ipotensione) in pazienti in trattamento con oro per via iniettabile (sodio aurotiomalato) e concomitante terapia con ACE inibitori, incluso perindopril.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza. PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza.

Perindopril

L'uso degli ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli ACE inibitori è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. A meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore, per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

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

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

Indapamide

I dati relativi all'uso dell'indapamide in donne in gravidanza non esistono o sono in un numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). L'esposizione prolungata ai tiazidici durante il terzo trimestre di gravidanza può ridurre il volume del plasma materno nonché il flusso sanguigno uteroplacentare, che possono provocare ischemia feto-placentare e ritardo della crescita.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Inoltre, sono stati riportati rari casi di ipoglicemia e trombocitopenia in neonati esposti in prossimità del termine. Come misura precauzionale, è preferibile evitare di utilizzare indapamide durante la gravidanza.

Amlodipina

La sicurezza di amlodipina durante la gravidanza non è stata stabilita.

Negli studi sugli animali è stata osservata tossicità riproduttiva in seguito a somministrazione di dosi elevate (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC è controindicato durante l'allattamento. Si deve quindi decidere se interrompere l'allattamento o interrompere PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC considerando l'importanza di questa terapia per la madre.

Perindopril

Non sono disponibili dati riguardanti l'uso di perindopril durante l'allattamento.

Indapamide

Indapamide viene escreta nel latte materno. Possono manifestarsi ipersensibilità ai farmaci derivati delle sulfonamidi, ipokaliemia e ittero nucleare. Non può essere escluso un rischio per i neonati/lattanti.

Indapamide è molto simile ai diuretici tiazidici, i quali sono stati associati durante l'allattamento ad una diminuzione o anche a una soppressione della produzione di latte materno. Indapamide è controindicato durante l'allattamento.

Amlodipina

Amlodipina viene escreta nel latte materno. La porzione della dose materna ricevuta dal neonato è stata stimata con uno scarto interquartile del 3-7%, fino ad un massimo del 15%. L'effetto di amlodipina sui neonati non è conosciuto.

Fertilità

Comuni a perindopril e indapamide

Studi di tossicità riproduttiva non hanno dimostrato effetti sulla fertilità nei ratti femmina e maschio (vedere paragrafo 5.3). Nell'uomo non sono attesi effetti sulla fertilità.

Amlodipina

In alcuni pazienti trattati con bloccanti dei canali del calcio sono state riportate modificazioni biochimiche reversibili alla testa degli spermatozoi. Non sono disponibili dati clinici sufficienti sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati riportati effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari è necessario tenere in considerazione che possono verificarsi occasionalmente capogiri o stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

La somministrazione di perindopril inibisce l'asse renina-angiotensina e tende a ridurre la perdita di potassio causata da indapamide.

Il due percento dei pazienti in trattamento con 2 mg perindopril / 0,625 mg indapamide ha sperimentato ipokalemia (livello di potassio < 3.4 mmol/l).

Il quattro percento dei pazienti in trattamento con 4 mg perindopril / 1,25 mg indapamide ha sperimentato ipokalemia (livello di potassio < 3.4 mmol/l).

Il sei percento dei pazienti in trattamento con 8 mg perindopril / 2,5 mg indapamide ha sperimentato ipokalemia (livello di potassio < 3.4 mmol/l).

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono:

- con perindopril: capogiri, cefalea, parestesia, disgeusia, compromissione della visione, vertigini, tinniti, ipotensione, tosse, dispnea, dolore addominale, stipsi, diarrea, dispepsia, nausea, vomito, prurito, eruzione cutanea, crampi muscolari e astenia.
- con indapamide: reazioni di ipersensibilità, soprattutto dermatologiche, in soggetti con predisposizione a reazioni allergiche e asmatiche e a eruzioni cutanee maculo-papulari.
- con amlodipina: sonnolenza, vertigine, cefalea, palpitazioni, rossore, dolore addominale, nausea, gonfiori alle caviglie, edema e affaticamento.

b. Tabella delle reazioni avverse

Sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati durante gli studi clinici e/o l'esperienza post-marketing e classificati secondo la seguente frequenza:

- Molto comune ($\geq 1/10$);
- Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
- Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);
- Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);
- Molto raro ($< 1/10.000$);
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza		
		Perindopril	Indapamide	Amlodipina
Infezioni ed infestazioni	Rinite	Molto raro	-	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Eosinofilia	Non comune*	-	-
	Agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Molto raro	-
	Anemia aplastica	-	Molto raro	-
	Pancitopenia	Molto raro	-	-
	Leucopenia	Molto raro	Molto raro	Molto raro
	Neutropenia (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	-	-
	Anemia emolitica	Molto raro	Molto raro	-
	Trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Molto raro	Molto raro
	Anemia (paragrafo 4.4) è stata riportata con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina in specifiche circostanze (pazienti con trapianto di reni, pazienti sottoposti ad emodialisi)	Molto raro	Molto raro	-
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (reazioni soprattutto dermatologiche, in soggetti con predisposizione a reazioni allergiche e asmatiche)	-	Comune	Molto raro
Patologie endocrine	Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)	Raro	-	-
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	Non comune*	-	-
	Iperkaliemia reversibile su interruzione (vedere	Non comune*	-	-

	paragrafo 4.4)			
	Iponatriemia (vedere paragrafo 4.4)	Non comune*	Non nota	-
	Ipercalcemia	Raro	Raro	-
	Deplezione di potassio con ipokaliemia, particolarmente serio in alcune popolazioni ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Non nota	Non nota	-
Disturbi psichiatrici	Insomnia	-	-	Non comune
	Alterazione dell'umore	Non comune	-	Non comune
	Depressione	Non comune	-	Non comune
	Disturbi del sonno	Non comune	-	-
	Stato confusionale	Molto raro	-	Raro
Patologie del sistema nervoso	Capogiri	Comune	-	Comune
	Cefalea	Comune	Raro	Comune
	Parestesia	Comune	Raro	Non comune
	Sonnolenza	Non comune*	-	Comune
	Ipoestesia	-	-	Non comune
	Disgeusia	Comune	-	Non comune
	Tremore	-	-	Non comune
	Sincope	Non comune*	Non nota	Non comune
	Ipertonia	-	-	Molto raro
	Neuropatia periferica	-	-	Molto raro
	Disturbo extrapiramidale	-	-	Non nota
	Possibilità di ictus secondario dovuto ad eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	-	-
	Possibilità di comparsa di encefalopatia epatica in caso di insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)	-	Non nota	-
Patologie dell'occhio	Compromissione della visione	Comune	Non nota	Comune
	Miopia acuta (vedere paragrafo 4.4)	-	Non nota	-
	Visione annebbiata	-	Non nota	-
	Effusione coroidale	-	Non nota	-
	Glaucoma acuto secondario ad angolo chiuso	-	Non nota	-
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito	Comune	-	Non comune
	Vertigini	Comune	Raro	-
Patologie cardiache	Palpitazioni	Non comune*	-	Comune
	Tachicardia	Non comune*	-	Non comune
	Angina pectoris (vedere paragrafo 4.4.)	Molto raro	-	-
	Aritmia (inclusa bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)	Molto raro	Molto raro	Non comune
	Infarto del miocardio, possibilmente secondario a eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	-	Molto raro
	Torsione di punta (potenzialmente fatale) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	-	Non nota	-
Patologie vascolari	Rossore	Raro	-	Comune
	Ipotensione (e effetti correlati all'ipotensione) (vedere paragrafo 4.4)	Comune	Molto raro	Non comune
	Vasculite	Non comune*	-	Molto raro
	Fenomeno di Raynaud	Non nota	-	-
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse (vedere paragrafo 4.4)	Comune	-	Non comune
	Dispnea	Comune	-	Comune

	Broncospasmo	Non comune	-	-
	Polmonite eosinofila	Molto raro	-	-
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune	-	Comune
	Stipsi	Comune	Raro	Comune
	Diarrea	Comune	-	Comune
	Dispepsia	Comune	-	Comune
	Alterazione delle abitudini intestinali	-	-	Comune
	Nausea	Comune	Raro	Comune
	Vomito	Comune	Non comune	Non comune
	Secchezza della bocca	Comune	Comune	Non comune
	Iperplasia gengivale	-	-	Molto raro
	Pancreatite	Molto raro	Molto raro	Molto raro
	Gastrite	-	-	Molto raro
	Anoressia	Comune	Comune	-
Patologie epatobiliari	Epatite (vedere paragrafo 4.4.)	Molto raro	Non nota	Molto raro
	Ittero	-	-	Molto raro
	Funzione epatica anormale	-	Molto raro	-
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Comune	-	Non comune
	Eruzione cutanea	Comune	-	Non comune
	Eruzione cutanea maculo-papulare	-	Comune	-
	Orticaria (vedere paragrafo 4.4)	Non comune	Molto raro	Non comune
	Angioedema (vedere paragrafo 4.4)	Non comune	Molto raro	Molto raro
	Alopecia	-	-	Non comune
	Porpora	-	Non comune	Non comune
	Colorazione anormale della cute	-	-	Non comune
	Iperidrosi	Non comune	-	Non comune
	Esantema	-	-	Non comune
	Reazione di fotosensibilità	Non comune*	Non nota	Molto raro
	Aggravamento della psoriasi	Raro*	-	-
	Pemfigoide	Non comune*	-	-
	Eritema multiforme	Molto raro	-	Molto raro
	Sindrome di Stevens-Johnson	-	Molto raro	Molto raro
	Dermatite esfoliativa	-	-	Molto raro
	Necrolisi epidermica tossica	-	Molto raro	Non nota
Edema di Quincke	-	-	Molto raro	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari	Comune	-	Comune
	Gonfiore alle caviglie	-	-	Comune
	Artralgia	Non comune*	-	Non comune
	Mialgia	Non comune*	-	Non comune
	Dolore dorsale	-	-	Non comune
	Possibile peggioramento di preesistente lupus eritematoso sistemico acuto	Non comune	Non comune	-
Patologie renali e urinarie	Disturbo della minzione, nicturia, aumento della frequenza di minzione (Pollachiuria)	-	-	Non comune
	Insufficienza renale acuta	Raro	Molto raro	-
	Insufficienza renale	Non comune	-	-
	Anuria/Oliguria	Raro	-	-
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile	Non comune	-	Non comune
	Ginecomastia	-	-	Non comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Comune	-	Comune
	Affaticamento	-	Raro	Comune
	Edema	-	-	Molto comune
	Dolore toracico	Non comune*	-	Non comune
	Dolore	-	-	Non comune
	Malessere	Non comune*	-	Non comune
	Edema periferico	Non comune*	-	Molto comune
Piressia	Non comune*	-	-	

Esami diagnostici	Aumento di peso, diminuzione di peso	-	-	Non comune
	Aumento dell'urea ematica	Non comune*	-	-
	Aumento della creatinina ematica	Non comune*	-	-
	Aumento della bilirubina ematica	Raro	-	-
	Aumento degli enzimi epatici	Raro	Non nota	Molto raro**
	Riduzione dei livelli di sodio con ipovolemia che causa disidratazione e ipotensione ortostatica	Non nota	Non nota	-
	Riduzione emoglobina e riduzione ematocrito (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	-	-
	Elettrocardiogramma QT prolungato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	-	Non nota	-
	Aumento del glucosio ematico	-	Non nota	Molto raro
Aumento dell'acido urico ematico	-	Non nota	-	
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Caduta	Non comune*	-	-

* frequenza calcolata dagli studi clinici per eventi avversi individuati da segnalazioni spontanee

** principalmente compatibile con colestasi

Amlodipina: sono stati riportati casi eccezionali di sindrome extrapiramidale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Per l'associazione perindopril/indapamide

Sintomi

La reazione avversa più ricorrente, in caso di sovradosaggio, è l'ipotensione e una possibile tachicardia riflessa, a volte associata a nausea, vomito, crampi, capogiri, sonnolenza, stato confusionale, oliguria fino all'anuria (per ipovolemia). Possono sopraggiungere anche disturbi dell'equilibrio idrosalino (ridotti livelli di sodio, ridotti livelli di potassio).

Gestione

Le prime misure da prendere consistono nell'eliminare rapidamente il(i) prodotto(i) ingerito(i) con lavanda gastrica e/o somministrazione di carbone vegetale, quindi ripristinare rapidamente l'equilibrio idroelettrolitico fino a normalizzazione in un centro specializzato.

In caso di marcata ipotensione, è consigliabile porre il paziente in posizione supina, con la testa abbassata. Se necessario, effettuare una infusione endovenosa di soluzione salina isotonica o qualunque altro metodo di espansione volêmica.

Il perindoprilato, metabolita attivo del perindopril, è dializzabile. Dal momento che amlodipina è in gran parte legato alle proteine, è improbabile che la dialisi risulti utile.

Per l'amlodipina

L'esperienza nei casi di sovradosaggio intenzionale nell'uomo è limitata.

Sintomi

I dati disponibili suggeriscono che a seguito di sovradosaggio si possono manifestare un'eccessiva vasodilatazione periferica e una possibile tachicardia riflessa. È stata riportata marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino ad includere casi di shock ad esito fatale.

Raramente è stato segnalato edema polmonare non cardiogeno come conseguenza di un sovradosaggio di amlodipina che può manifestarsi con un esordio ritardato (24-48 ore dopo l'ingestione) e richiedere supporto ventilatorio. Le misure rianimatorie precoci (incluso il sovraccarico di liquidi) per mantenere la perfusione e la gittata cardiaca possono essere fattori precipitanti.

Gestione

Un'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio da amlodipina richiede un attivo supporto

cardiovascolare comprendente il monitoraggio frequente della funzionalità cardiaca e respiratoria, l'elevazione degli arti inferiori ed un'attenzione al volume dei fluidi circolanti e della diuresi.

Per il ripristino del tono vascolare e della pressione arteriosa può essere di aiuto un vasocostrittore, qualora non vi siano controindicazioni per il suo impiego. La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nell'invertire gli effetti del blocco dei canali del calcio.

La lavanda gastrica può essere utile in alcuni casi. È stato dimostrato che la somministrazione di carbone vegetale a volontari sani entro due ore dall'assunzione di 10 mg di amlodipina riduce in maniera significativa l'assorbimento di amlodipina.

Dal momento che amlodipina è in gran parte legato alle proteine, è improbabile che la dialisi risulti utile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze che agiscono sul sistema renina-angiotensina, ACE inibitori, altre associazioni.
Codice ATC: C09BX01

PERINDOPRIL/INDAPAMIDE/AMLODIPINA DOC è un'associazione perindopril sale di tert-butilamina, un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, indapamide, un diuretico clorosulfonamidico, e amlodipina, un calcio antagonista.

Le sue proprietà farmacologiche derivano da quelle di ognuno dei suoi componenti assunti separatamente, che si aggiungono alle proprietà dovute all'azione sinergica additiva dei tre prodotti associati.

Meccanismo d'azione e effetti farmacodinamici

Perindopril

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

Ne consegue:

- una riduzione della secrezione di aldosterone,
- un aumento dell'attività della renina plasmatica, poiché l'aldosterone non esercita più un feed-back negativo,
- una riduzione delle resistenze vascolari periferiche totali con un'attività preferenziale a livello muscolare e renale, non accompagnata da ritenzione idrosalina né da tachicardia riflessa, in trattamento cronico.

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

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

Perindopril riduce il carico di lavoro del cuore:

- con un effetto vasodilatatorio venoso, probabilmente dovuto ad un cambiamento del metabolismo delle prostaglandine: riduzione del pre-carico,
- con una riduzione delle resistenze periferiche totali: riduzione del post-carico.

Gli studi condotti in pazienti con insufficienza cardiaca hanno evidenziato:

- un calo della pressione di riempimento ventricolare destra e sinistra,
- una riduzione delle resistenze vascolari periferiche totali,
- un aumento della gittata cardiaca ed un miglioramento dell'indice cardiaco,
- un aumento dei flussi ematici muscolari regionali.

Anche le prove da sforzo risultano migliorate.

Indapamide

Indapamide è un derivato sulfonamidico a nucleo indolico, farmacologicamente correlato al gruppo dei diuretici tiazidici. Indapamide inibisce il riassorbimento sodico a livello del segmento corticale di diluizione. Aumenta l'escrezione urinaria del sodio e dei cloruri e, in minore quantità, l'escrezione di potassio e di magnesio, accrescendo in questo modo la diuresi ed esercitando un'azione antipertensiva.

Amlodipina

Amlodipina è un calcio antagonista che inibisce l'afflusso degli ioni calcio nella muscolatura liscia cardiaca e vascolare. Il meccanismo dell'azione antiipertensiva di amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vascolare. Il meccanismo preciso in base al quale l'amlodipina allevia l'angina non è ancora stato completamente chiarito, ma è determinato dai seguenti due meccanismi d'azione:

1. Amlodipina dilata le arteriole periferiche, riducendo pertanto la resistenza periferica totale (post-carico) contro la quale lavora il cuore. Questa riduzione di lavoro cardiaco si traduce in una diminuzione del consumo di energia e della richiesta di ossigeno da parte del miocardio.
2. Il meccanismo d'azione dell'amlodipina probabilmente coinvolge anche la dilatazione delle arterie coronariche principali e delle arteriole coronariche. Questa dilatazione aumenta l'apporto di ossigeno al miocardio nei pazienti

con attacchi di angina di Prinzmetal.

Nei pazienti ipertesi, una somministrazione una volta al giorno determina riduzioni clinicamente significative della pressione arteriosa (sia in clinostatismo che in ortostatismo) nell'arco delle 24 ore.

Nei pazienti con angina, la somministrazione di amlodipina una volta al giorno aumenta il tempo di esercizio totale, il tempo di insorgenza dell'angina, e il tempo necessario al sottoslivellamento del tratto ST di 1 mm. Amlodipina riduce sia la frequenza dell'attacco di angina che il consumo di compresse di nitroglicerina.

Amlodipina non è stata associata ad eventi metabolici avversi né a modificazioni dei livelli dei lipidi plasmatici, ed è idonea all'uso nei pazienti con asma, diabete e gotta.

Efficacia e sicurezza clinica

Perindopril

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

Il picco dell'effetto antipertensivo sopraggiunge 4-6 ore dopo una somministrazione unica e l'efficacia antipertensiva si mantiene per almeno 24 ore.

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

Nei pazienti che rispondono, la normalizzazione della pressione arteriosa è raggiunta dopo un mese di trattamento e viene mantenuta senza tachifilassi.

La sospensione del trattamento non è accompagnata da fenomeni di rebound sull'ipertensione.

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

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

L'associazione di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina e di un diuretico tiazidico riduce inoltre il rischio di ipokaliemia indotta dal diuretico somministrato in monoterapia.

Dati degli studi clinici sul duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Indapamide

Indapamide, in monoterapia, produce un effetto antipertensivo che perdura per 24 ore. Tale effetto sopraggiunge a dosi alle quali l'effetto diuretico è poco evidente.

La sua attività antipertensiva è proporzionale al miglioramento della compliance arteriosa e alla riduzione delle resistenze vascolari periferiche totali ed arteriolari.

Indapamide riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

Oltre una certa dose, si ha un plateau dell'effetto antipertensivo dei diuretici tiazidici e affini, con un contemporaneo aumento degli effetti indesiderati. In caso di inefficacia del trattamento, non si deve aumentare la dose.

È stato inoltre dimostrato a breve, medio e lungo termine nei pazienti ipertesi, che indapamide:

- non ha effetti sul metabolismo lipidico: trigliceridi, LDL-colesterolo e HDL-colesterolo
- non ha effetti sul metabolismo glucidico, anche nell'iperteso diabetico.

Amlodipina

Lo studio denominato *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) è stato condotto allo scopo di confrontare le più innovative terapie farmacologiche (amlodipina o ACE-inibitore come terapie di prima linea) rispetto a quelle del diuretico tiazidico, nell'ipertensione da lieve a moderata. Non è stata tuttavia riscontrata nessuna differenza significativa sugli esiti cardiovascolari tra la terapia a base di amlodipina e quella a base di diuretico tiazidico.

Perindopril/indapamide

Nell'iperteso, di qualunque età, l'associazione perindopril/indapamide esercita un effetto antipertensivo dose-dipendente sulla pressione arteriosa diastolica e sistolica in posizione supina ed eretta.

Questo effetto antiipertensivo dura per 24 ore. La riduzione della pressione sanguigna è ottenuta in meno di un mese senza tachifilassi; l'interruzione del trattamento non presenta effetto rebound. La somministrazione concomitante del perindopril e dell'indapamide nel corso di studi clinici ha dimostrato effetti antipertensivi di tipo sinergico rispetto ai due prodotti somministrati separatamente.

PICXEL, studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, in controllo attivo, ha valutato tramite ecocardiografia l'effetto dell'associazione perindopril/indapamide sull'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) rispetto alla monoterapia con enalapril.

Nello studio PICXEL, i pazienti ipertesi con IVS (definita come indice di massa ventricolare sinistra (IMVS) > 120 g/m² nell'uomo e > 100g/m² nella donna) sono stati randomizzati a perindopril tert-butilamina 2 mg / indapamide 0,625 mg, o a enalapril 10 mg, una volta al giorno per un anno di terapia. La dose è stata adattata sulla base dei valori pressori, fino a perindopril tert-butilamina 8 mg e indapamide 2,5 mg o enalapril 40 mg una volta al giorno. Solo il 34% dei pazienti è rimasto in trattamento con perindopril tert-butilamina 2 mg / indapamide 0,625 mg (contro 20% con enalapril 10 mg).

Al termine del trattamento, l'indice di massa ventricolare sinistra (IMVS) è diminuito in modo significativo nel gruppo perindopril/indapamide (-10,1 g/m²) rispetto al gruppo enalapril (-1,1 g/m²) nell'intera popolazione dei pazienti randomizzati. La differenza tra i gruppi sulla variazione dell'indice di massa ventricolare sinistra (IMVS) è stata di -8,3 (95% CI (-11,5,-5,0), p<0,0001).

Un effetto migliore sull'indice di massa ventricolare sinistra (IMVS) è stato raggiunto con dosi di perindopril/indapamide maggiori.

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

Popolazione pediatrica

Perindopril/indapamide

Non ci sono dati disponibili con perindopril/indapamide nei bambini.

Amlodipina

In uno studio che ha coinvolto 268 bambini di età compresa tra 6 e 17 anni con ipertensione prevalentemente secondaria, il confronto tra il dosaggio da 2,5 mg e 5,0 mg di amlodipina con placebo, ha mostrato che entrambe le dosi riducono la pressione sanguigna sistolica in misura significativamente maggiore del placebo. La differenza tra i due dosaggi non è stata statisticamente rilevante. Gli effetti a lungo termine di amlodipina sulla crescita, la pubertà e lo sviluppo generale non sono stati studiati. Non è stata stabilita l'efficacia a lungo termine della terapia con amlodipina in età pediatrica nel ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare in età adulta.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Perindopril

Assorbimento e biotrasformazione

Per via orale, l'assorbimento di perindopril è rapido e si raggiunge il picco di concentrazione entro un'ora. L'emivita plasmatica di perindopril è di un'ora.

Perindopril è un profarmaco. Il 27% della dose di perindopril somministrata raggiunge il flusso sanguigno come perindoprilato, metabolita attivo. In aggiunta al perindoprilato attivo, perindopril produce cinque metaboliti, tutti inattivi. Il picco di concentrazione plasmatica di perindoprilato viene raggiunto in 3-4 ore.

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

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

Distribuzione

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

Eliminazione

Il perindoprilato è eliminato con le urine e l'emivita finale della frazione libera è di circa 17 ore, con il raggiungimento dello stato stazionario entro 4 giorni.

Linearità/Non linearità

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

Popolazioni speciali

Anziani

L'eliminazione di perindoprilato è ridotta nell'anziano, come pure nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale.

Compromissione renale

Nell'insufficienza renale è auspicabile un aggiustamento della posologia in funzione del grado di compromissione (clearance della creatinina).

In caso di dialisi

La clearance di perindoprilato è di 70 ml/min.

Cirrosi

Nei pazienti cirrotici la cinetica di 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 aggiustamento della posologia (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Indapamide

Assorbimento

Indapamide è rapidamente e totalmente assorbita dal tratto digestivo.

Il picco plasmatico massimo è raggiunto nell'uomo approssimativamente un'ora dopo l'assunzione orale del farmaco.

Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche è del 79%.

Biotrasformazione ed eliminazione

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

I parametri farmacocinetici non si modificano nei pazienti con insufficienza renale.

Amlodipina

Assorbimento, distribuzione

Dopo assunzione orale di dosi terapeutiche, amlodipina viene ben assorbita, con livelli di picco plasmatico entro le 6-12 ore dalla somministrazione. La biodisponibilità assoluta è stata stimata tra il 64 e l'80%.

Il volume di distribuzione è di circa 21 l/kg. La sua biodisponibilità non è influenzata dall'assunzione di cibo. Studi *in vitro* hanno dimostrato che amlodipina circolante si lega alle proteine plasmatiche per circa il 97,5%.

Biotrasformazione/eliminazione

L'emivita di eliminazione plasmatica terminale è di circa 35-50 ore, il che giustifica la monosomministrazione giornaliera.

Amlodipina viene ampiamente metabolizzata dal fegato in composti inattivi. Circa il 60% della dose somministrata è eliminata con le urine, il 10% come amlodipina immodificata.

Anziani

Il tempo necessario per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina in pazienti anziani e in soggetti più giovani è simile. Nei pazienti anziani la *clearance* di amlodipina tende a diminuire causando aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione del farmaco. La dose raccomandata per i pazienti anziani è la stessa, sebbene un aumento della dose debba essere valutato con cautela.

Compromissione renale

I parametri farmacocinetici di indapamide non si modificano nei pazienti con insufficienza renale.

Compromissione epatica

La cinetica di perindopril viene modificata nei pazienti con cirrosi: la clearance epatica della molecola originale è dimezzata. Tuttavia, la quantità di perindoprilato che si forma non è ridotta dunque non sono richiesti aggiustamenti della dose (vedere sezione 4.2 e 4.4). Come con tutti i calcio antagonisti, l'emivita di amlodipina è prolungata in pazienti con compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio farmacocinetico su 74 bambini ipertesi di età compresa tra i 12 mesi e i 17 anni (con 34 pazienti di età compresa tra 6 anni e 12 anni e 28 pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni) trattati con amlodipina in dosi comprese tra 1,25 mg e 20 mg in una o due somministrazioni giornaliere. Nei bambini di età compresa tra i 6 e i 12 anni e negli adolescenti tra i 13 e i 17 anni la clearance orale tipica (CL/F) era 22,5 e 27,4 L/h rispettivamente nei maschi e 16,4 e 21,3 L/h rispettivamente nelle femmine. È stata osservata una vasta variabilità individuale nell'esposizione. I dati nei bambini di età inferiore ai 6 anni sono limitati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Perindopril

Negli studi di tossicità cronica con somministrazione del farmaco per via orale (condotti su 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*.

Negli studi di tossicità riproduttiva (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 dimostrato 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.

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

Indapamide

Dosi molto elevate somministrate per via orale a differenti specie animali (da 40 a 8.000 volte la dose terapeutica) hanno dimostrato un'esacerbazione delle proprietà diuretiche dell'indapamide.

Gli studi di tossicità acuta hanno evidenziato che i principali sintomi di avvelenamento in seguito a somministrazione endovenosa o intraperitoneale di indapamide sono correlati alla sua azione farmacologica, ovvero bradipnea e vasodilatazione periferica.

Negli studi sperimentali l'indapamide non ha evidenziato proprietà mutagene, né carcinogeniche.

Amlodipina

Studi sulla riproduzione in ratti e topi hanno mostrato parto ritardato, travaglio prolungato e ridotta sopravvivenza dei neonati a dosaggi circa 50 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo in base al rapporto mg/kg.

Non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/kg/die (pari a 8 volte la dose massima di 10 mg su base mg/m² raccomandata nell'uomo*). Un altro studio condotto su ratti maschi trattati con amlodipina besilato per 30 giorni ad una dose comparabile a quella somministrata nell'uomo (mg/kg) ha mostrato una diminuzione di testosterone e dell'ormone follicolo-stimolante nel plasma, così come diminuzioni di densità dello sperma e del numero di cellule spermatiche mature e cellule di Sertoli.

Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta, a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno dimostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i ratti pari a due volte la dose clinica massima di 10 mg su base mg/m² raccomandata nell'uomo* e per i topi simile a tale dose massima raccomandata) era vicina alla massima dose tollerata dai topi ma non dai ratti.

Studi sulla mutagenesi non hanno rilevato effetti collegati al farmaco né a livello genetico né cromosomico.

*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina (E460)
Calcio cloruro esaidrato
Amido di mais pregelatinizzato (tipo 1500)
Sodio amido glicolato (tipo A)
Sodio idrogeno carbonato
Silice colloidale idrata
Magnesio stearato (E470b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione da 30 compresse in blister OPA/Alu/PVC/Alu.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l. – Via Turati 40 - 20121 Milano, Italia

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

AIC 049310016 - "4mg/1,25mg/5mg Compresse" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC 049310028 - "4mg/1,25mg/10mg Compresse" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC 049310030 - "8mg/2,5mg/5mg Compresse" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al
AIC 049310042 - "8mg/2,5mg/10mg Compresse" 30 Compresse In Blister Opa/Al/Pvc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Maggio 2021.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agosto 2022.