

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Triplinor 2,5 mg/0,625 mg/5 mg compresse rivestite con film

Triplinor 5 mg/1,25 mg/5 mg compresse rivestite con film

Triplinor 5 mg/1,25 mg/10 mg compresse rivestite con film

Triplinor 10 mg/2,5 mg/5 mg compresse rivestite con film

Triplinor 10 mg/2,5 mg/10 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 1,6975 mg di perindopril equivalenti a 2,5 mg di perindopril arginina, 0,625 mg di indapamide e 6,935 mg di amlodipina besilato equivalenti a 5 mg di amlodipina.

Una compressa rivestita con film contiene 3,395 mg di perindopril equivalenti a 5 mg di perindopril arginina, 1,25 mg di indapamide e 6,935 mg di amlodipina besilato equivalenti a 5 mg di amlodipina.

Una compressa rivestita con film contiene 3,395 mg di perindopril equivalenti a 5 mg di perindopril arginina, 1,25 mg di indapamide e 13,870 mg di amlodipina besilato equivalenti a 10 mg di amlodipina.



Una compressa rivestita con film contiene 6,790 mg di perindopril equivalenti a 10 mg di perindopril arginina, 2,5 mg di indapamide e 6,935 mg di amlodipina besilato equivalenti a 5 mg di amlodipina.



Una compressa rivestita con film contiene 6,790 mg di perindopril equivalenti a 10 mg di perindopril arginina, 2,5 mg di indapamide e 13,870 mg di amlodipina besilato equivalenti a 10 mg di amlodipina.



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



### 3. FORMA FARMACEUTICA



Compresse rivestite con film.

Triplinor 2,5/0,625/5 mg: compressa rivestita con film, bianca, oblunga, di 8,5 mm di lunghezza e 4,5 mm di larghezza incisa con  su una faccia e  sull'altra.

Triplinor 5/1,25/5 mg: compressa rivestita con film, bianca, oblunga, di 9,75 mm di lunghezza e 5,16 mm di larghezza incisa con  su una faccia e  sull'altra.

Triplinor 5/1,25/10 mg: compressa rivestita con film, bianca, oblunga, di 10,7 mm di lunghezza e 5,66 mm di larghezza incisa con  su una faccia e  sull'altra.

Triplinor 10/2,5/5 mg: compressa rivestita con film, bianca, oblunga, di 11,5 mm di lunghezza e 6,09 mm di larghezza incisa con  su una faccia e  sull'altra.

Triplinor 10/2,5/10 mg: compressa rivestita con film, bianca, oblunga, di 12,2 mm di lunghezza e 6,46 mm di larghezza incisa con  su una faccia e  sull'altra.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Triplinor è indicato come terapia di sostituzione per il trattamento dell'ipertensione essenziale, in pazienti già controllati con l'associazione a dose fissa perindopril/indapamide e amlodipina, assunti alla stessa dose.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Una compressa rivestita con film di Triplinor al giorno come dose singola, preferibilmente da assumere al mattino e comunque prima di un pasto.

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.

### Popolazioni speciali

#### *Danno renale (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)*

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

Nei pazienti con danno renale moderato (clearance della creatinina 30-60 ml/min), Tripliner alle dosi 10 mg/2,5 mg/5 mg e 10 mg/2,5 mg/10 mg è controindicato. Si raccomanda di iniziare il trattamento con un dosaggio adeguato dell'associazione libera.

Il controllo medico periodico dovrà prevedere un monitoraggio frequente della creatinina e del potassio.

L'uso concomitante di perindopril con aliskiren è controindicato nei pazienti con danno renale (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafo 4.3).

#### *Compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2)*

Tripliner è controindicato in caso di grave compromissione epatica.

In pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, Tripliner deve essere somministrato con cautela, poiché non sono stati stabiliti dosaggi specifici per l'amlodipina in questi pazienti.

#### *Anziani (vedere paragrafo 4.4)*

L'eliminazione del perindoprilato diminuisce negli anziani (vedere paragrafo 5.2).

Gli anziani possono essere trattati con Tripliner in base alla funzione renale (vedere paragrafo 4.3).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Tripliner nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

## **4.3 Controindicazioni**

- Pazienti in dialisi
- Pazienti con insufficienza cardiaca scompensata non trattata
- Danno renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min)
- Danno renale moderato (clearance della creatinina inferiore a 60 ml/min) per i dosaggi di Tripliner contenenti 10 mg/2,5 mg dell'associazione perindopril/indapamide (es. Tripliner 10 mg/2,5 mg/5 mg e 10 mg/2,5 mg/10 mg)
- Ipersensibilità ai principi attivi, ad altre sulfonammidi, ai derivati delle diidropiridine, a qualsiasi altro ACE inibitore o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Anamnesi di angioedema (edema di Quincke) correlato a precedente terapia con ACE inibitori (vedere paragrafo 4.4)
- Angioedema ereditario/idiopatico
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6)
- Encefalopatia epatica
- Compromissione epatica grave
- Ipokaliemia
- 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
- Uso concomitante di Tripliner con medicinali contenenti aliskiren in pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Tutte le avvertenze relative a ogni componente, come elencato di seguito, si applicano anche all'associazione fissa Tripliner.

### Avvertenze speciali

#### Litio

La combinazione di litio con l'associazione perindopril-indapamide è generalmente non raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

#### Dupliche 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.

#### 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 e sostituti del sale contenenti di potassio è generalmente sconsigliata (vedere paragrafo 4.5).

#### 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 vascolari, 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 paragrafo 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 adrenalina 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).

E' 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.

#### 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.

#### 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).

#### Encefalopatia epatica

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 ri-somministrazione del diuretico si raccomanda di proteggere le aree esposte al sole o ai raggi artificiali UVA.

#### **Precauzioni di impiego**

##### Funzionalità renale

- In caso di danno renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), il trattamento è controindicato.
- In pazienti con danno renale moderato (clearance della creatinina < 60 ml/min) il trattamento con i dosaggi di Tripliner contenenti 10 mg/2,5 mg di perindopril/indapamide in associazione (es. Tripliner 10 mg/2,5 mg/5 mg e 10 mg/2,5 mg/10 mg) è controindicato.
- 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. E' 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 funzionalità ridotta ad un solo rene.

- Rischio di ipotensione arteriosa e/o insufficienza renale (in casi di insufficienza cardiaca, deplezione di acqua ed elettroliti, ecc ...): con il perindopril è stata osservata una marcata stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, in particolare durante una marcata deplezione di acqua ed elettroliti (dieta rigida a basso contenuto di sodio o trattamento diuretico prolungato), 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 di questo sistema con un inibitore dell'enzima convertitore dell'angiotensina 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.

In tali casi, il trattamento deve essere iniziato ad una dose più bassa, poi aumentata progressivamente. In pazienti con ischemia cardiaca o malattia cerebrovascolare un'eccessiva caduta della pressione sanguigna può risultare in infarto del miocardio o ictus cerebrovascolare.

- 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, peso e sesso.

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 negative nei pazienti con funzione renale normale ma può comunque peggiorare un danno renale preesistente.

- Amlodipina può essere usata a dosaggi normali in pazienti con insufficienza renale. Variazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlate con il grado di compromissione renale.
- L'effetto dell'associazione Triplinor non è stata testata nella disfunzione renale. Nel danno renale, le dosi di Triplinor devono rispettare quelle dei componenti individuali assunti separatamente.

#### Ipotensione e deplezione idroelettrolitica

- Esiste il rischio di ipotensione improvvisa in presenza di preesistente deplezione sodica (in particolare in pazienti con stenosi dell'arteria renale). Pertanto i segni clinici di deplezione idroelettrolitica, che può 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.

- Tutti i trattamenti diuretici possono causare una riduzione dei livelli di sodio, che può 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).

#### Livelli di potassio

- L'associazione di indapamide con perindopril e amlodipina non esclude la comparsa di 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.
- In alcuni pazienti in terapia con ACE inibitori, perindopril incluso, è stato osservato un aumento delle concentrazioni sieriche di potassio. I fattori di rischio per l'insorgenza di iperkaliemia includono insufficienza renale, peggioramento della funzionalità renale, età (> 70 anni), diabete mellito, 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). 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 (vedere paragrafo 4.5).

- 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 alcuni pazienti a rischio quali soggetti anziani e/o denutriti, politrattati o meno, cirrotici con edema e ascite, coronaropatici e pazienti con insufficienza cardiaca.

In questi casi, l'ipokaliemia aumenta la tossicità cardiaca dei glicosidi cardiaci ed il rischio di turbe 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 turbe gravi 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 del 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 esplorare la funzione paratiroidea (vedere paragrafo 4.8).

#### 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.

Se Triplinor 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.

#### 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.

#### 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.

#### Crisi ipertensive

La sicurezza e l'efficacia dell'amlodipina nelle crisi ipertensive non è stata stabilita.

#### Insufficienza cardiaca/insufficienza cardiaca grave

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela.

In uno studio clinico a lungo termine, controllato con placebo, in pazienti con insufficienza cardiaca grave (classe NYHA III e IV) amlodipina è stata associata a un maggior numero di casi di edema polmonare rispetto al placebo. 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.

In pazienti con insufficienza cardiaca grave (grado IV) il trattamento deve essere iniziato sotto supervisione medica con dose iniziale ridotta. Il trattamento con beta-bloccanti nei pazienti ipertesi con insufficienza coronarica non deve essere interrotto: l'ACE inibitore deve essere aggiunto al beta-bloccante.

#### 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 insulinoindipendente (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 agenti antidiabetici orali o insulina, i livelli di glicemia devono essere attentamente controllati durante il primo mese di terapia con un ACE inibitore.

Il monitoraggio dei livelli ematici di glucosio è importante nei pazienti diabetici, in particolare quando i livelli di potassio sono bassi.

#### Differenze etniche

Al pari di altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, perindopril può essere 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.

#### 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 e ricevere una appropriata assistenza medica (vedere paragrafo 4.8).

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 stati stabiliti specifici dosaggi. 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.

L'effetto dell'associazione Tripliner non è stato testato nella disfunzione epatica. Tenendo in considerazione l'effetto dei singoli componenti di questa associazione, Tripliner è controindicato in pazienti con compromissione epatica grave, e deve essere esercitata cautela in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata.

#### Acido urico

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

#### 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.

Nei pazienti anziani l'aumento del dosaggio di amlodipina deve avvenire con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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 (vedere paragrafo 4.3):*

Aliskiren: in pazienti diabetici o con danno renale, rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzionalità renale e della morbilità cardiovascolare e aumento della mortalità.

<i>Associazioni non raccomandate:</i>		
<b>Componente</b>	<b>Interazioni note con il seguente prodotto</b>	<b>Interazione con altri medicinali</b>
perindopril/ indapamide	Litio	Durante la somministrazione concomitante di litio con ACE inibitori sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni di litio nel siero e tossicità. 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).
perindopril	Aliskiren	In pazienti diversi dai diabetici o con danno renale, rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzionalità renale e della morbilità cardiovascolare e aumento della morbilità e della mortalità (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 ACE inibitore e 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).
	Diuretici risparmiatori di potassio (ad es.	Iperkaliemia (potenzialmente letale), specialmente in associazione a danno renale (effetti additivi iperkaliemici).



	triamterene, amiloride, ...), sali di potassio	L'associazione di perindopril con i farmaci sopramenzionati non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Se, nonostante ciò, l'uso concomitante è indicato, devono essere usati con cautela e con un monitoraggio frequente del potassio sierico. Per l'uso dello spironolattone nell'insufficienza cardiaca, vedere "Associazioni che necessitano di particolari precauzioni".
amlodipina	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.
	Pompelmo o succo di pompelmo	La biodisponibilità potrebbe aumentare in alcuni pazienti e, di conseguenza, potenziare l'effetto antipertensivo.
<i>Associazioni che necessitano di particolari precauzioni:</i>		
<b>Componente</b>	<b>Interazioni note con il seguente prodotto</b>	<b>Interazione con altri medicinali</b>
perindopril/ indapamide	Baclofene	Potenziamento dell'effetto antipertensivo. Controllo della pressione arteriosa e 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 antiinfiammatorio, 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 ed, in seguito, periodicamente.
perindopril	Antidiabetici (insulina, agenti ipoglicemizzanti orali)	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 danno renale.
	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

		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>In tutti i casi, la funzionalità renale (livelli di creatinina) deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con ACE inibitore.</p>
	Diuretici risparmiatori di potassio (eplerenone, spironolattone)	<p>Con eplerenone o spironolattone a dosi tra 12,5 mg e 50 mg al giorno e con basse dosi di ACE inibitori:</p> <p>nel trattamento dell'insufficienza cardiaca di classe II-IV (NYHA) con frazione di eiezione &lt;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.</p> <p>Prima di iniziare l'associazione, controllare l'assenza di iperkaliemia e danno renale.</p> <p>Uno stretto monitoraggio della kaliemia e creatinemia è raccomandato una volta a settimana nel primo mese di trattamento e, successivamente una volta al mese.</p>
indapamide	Farmaci che inducono torsione di punta	<p>Per il rischio di ipokaliemia, l'indapamide deve essere somministrata con cautela in associazione a farmaci che inducono torsioni di punta come:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- antiaritmici di classe IA (chinidina, idrochinidina, disopiramide);</li> <li>- antiaritmici di classe III (amiodarone, dofetilide, ibutilide, bretilio, sotalolo);</li> <li>- alcuni neurolettici (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidi (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butirrofenoni (droperidolo, aloperidolo), altri neurolettici (pimozide);</li> <li>- altre sostanze quali bepridil, cisapride, difemanile, eritromicina ev, alofantrina, mizolastina, moxifloxacina, pentamidina, sparfloxacina, vincamina ev, metadone, astemizolo, terfenadina.</li> </ul> <p>Prevenzione dell'abbassamento dei livelli di potassio e correzione, se necessario: controllo dell'intervallo QT.</p>
	Amfotericina B (via ev), 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.
	Allopurinolo	Il trattamento concomitante con indapamide può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

amlodipina	Induttori del CYP3A4	Non ci sono dati disponibili relativamente all'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso concomitante degli induttori del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, Hypericum perforatum) può diminuire le concentrazioni plasmatiche di amlodipina. Amlodipina deve essere usata con cautela quando somministrata insieme ad induttori del CYP3A4.
	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. 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.
<i>Associazioni da tenere sotto sorveglianza:</i>		
<b>Componente</b>	<b>Interazioni note con il seguente prodotto</b>	<b>Interazione con altri medicinali</b>
perindopril/ indapamide/ amlodipina	Antidepressivi imipramino-simili (triciclici), neurolettici	Aumento dell'effetto antipertensivo e aumento del rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo).
	Altri agenti antipertensivi	L'uso di altri antipertensivi può indurre un ulteriore effetto di abbassamento della pressione sanguigna.
	Corticosteroidi, tetracosactide	Riduzione dell'effetto antipertensivo (ritenzione idrosalina da parte dei corticosteroidi).
perindopril	Agenti antipertensivi e vasodilatatori	L'uso concomitante di nitroglicerina e altri nitrati, o altri vasodilatatori, può ulteriormente ridurre la 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.
	Diuretici (tiazidi o diuretici dell'ansa)	Un precedente trattamento con alte dosi di diuretici può comportare una deplezione del volume e un rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con perindopril.
	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 antiipertensivi 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.
indapamide	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 micromol/l) negli uomini e 12 mg/l (110

		micromol/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 ad alto dosaggio 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	Rischio di aumento dei livelli di creatinina senza variazione dei tassi circolanti di ciclosporina, anche in assenza di deplezione idrosalina.
amlodipina	Atorvastatina, digossina, warfarin o ciclosporina	In studi clinici di interazione, amlodipina non ha influenzato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina, warfarin o ciclosporina.
	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.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Dati gli effetti dei singoli componenti di questa associazione sulla gravidanza e l'allattamento, Triplinor non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza. Triplinor è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza.

Triplinor è controindicato durante l'allattamento. Si deve quindi decidere se interrompere l'allattamento o interrompere Triplinor considerando l'importanza di questa terapia per la madre.

##### 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.

E' 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 alla tiazide 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. Inoltre, sono stati segnalati rari casi di ipoglicemia e trombocitopenia in neonati in seguito ad esposizione al termine della gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3)

#### *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 al seno

Triplinor è controindicato durante l'allattamento.

#### *Perindopril*

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

#### *Indapamide*

Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione dell'indapamide/metaboliti nel latte materno. Non può essere escluso un rischio per i neonati/bambini. 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. Possono manifestarsi ipersensibilità ai farmaci derivati delle sulfonamidi e ipokaliemia.

#### *Amlodipina*

Non è noto se l'amlodipina venga escreta nel latte materno.

#### 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 Triplinor sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Perindopril e indapamide non alterano la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari; tuttavia possono sopraggiungere in alcuni pazienti delle reazioni individuali correlate ad un calo della pressione arteriosa. Amlodipina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se i pazienti che assumono amlodipina soffrono di capogiri, cefalea, affaticamento o nausea, la loro capacità di reazione può essere compromessa. Di conseguenza la capacità di guidare veicoli o usare macchinari può essere compromessa. Si raccomanda cautela soprattutto all'inizio del trattamento.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente con perindopril, indapamide e amlodipina somministrate separatamente sono: capogiri, cefalea, parestesia, vertigini, sonnolenza, compromissione della visione, tinniti, palpitazioni, vampate di calore, ipotensione (ed effetti correlati all'ipotensione), tosse, dispnea, disordini gastrointestinali (dolore addominale, costipazione, diarrea, disgeusia, nausea, dispepsia, vomito), prurito, eruzione cutanea, eruzione maculo-papulosa, spasmi muscolari, gonfiori alle caviglie, astenia, edema e affaticamento.

#### Tabella delle reazioni avverse

Sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati con perindopril, indapamide o amlodipina durante il trattamento 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
<b>Infezioni e infestazioni</b>	Riniti	Molto raro	-	Non comune
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Eosinofilia	Non comune*	-	-
	Agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Molto raro	-
	Anemia aplastica	-	Molto raro	-
	Pancitopenia	Molto raro	-	-
	Leucopenia (vedere paragrafo 4.4)	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
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Ipersensibilità	-	Non comune	Molto raro
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	Non comune*	-	-
	Iperkaliemia reversibile su interruzione (vedere paragrafo 4.4)	Non comune*	-	-
	Iponatriemia (vedere paragrafo 4.4)	Non comune*	Non nota	-
	Iperglicemia	-	-	Molto raro
	Ipercalcemia	-	Molto raro	-
	Deplezione di potassio con ipokaliemia, particolarmente serio in alcune popolazioni ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	-	Non nota	-
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Insomnia	-	-	Non comune
	Alterazione dell'umore (inclusa ansia)	Non comune	-	Non comune
	Depressione	-	-	Non comune
	Disturbi del sonno	Non comune	-	-
	Confusione	Molto raro	-	Raro
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Capogiri	Comune	-	Comune
	Cefalea	Comune	Raro	Comune
	Parestesia	Comune	Raro	Non comune
	Vertigini	Comune	Raro	-
	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
	Patologie extrapiramidali (sindrome extrapiramidale)	-	-	Non nota
	Possibilità di ictus secondario dovuto eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	-	-
<b>Patologie dell'occhio</b>	Compromissione della visione	Comune	Non nota	Non comune
	Diplopia	-	-	Non comune
	Miopia	-	Non nota	-
	Visione annebbiata	-	Non nota	-
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Tinnito	Comune	-	Non comune
<b>Patologie cardiache</b>	Palpitazioni	Non comune*	-	Comune
	Tachicardia	Non comune*	-	-
	Angina pectoris (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	-	-
	Aritmia (inclusa bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)	Molto raro	Molto raro	Molto raro
	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	-
<b>Patologie vascolari</b>	Rossore	-	-	Comune
	Ipotensione (e effetti correlati all'ipotensione) (vedere paragrafo 4.4)	Comune	Molto raro	Non comune
	Vasculite	Non comune*	-	Molto raro
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Tosse (vedere paragrafo 4.4)	Comune	-	Molto raro
	Dispnea	Comune	-	Non comune
	Broncospasmo	Non comune	-	-
	Polmonite eosinofila	Molto raro	-	-
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Dolore addominale	Comune	-	Comune
	Costipazione	Comune	Raro	Non comune
	Diarrea	Comune	-	Non comune
	Dispepsia	Comune	-	Non comune
	Nausea	Comune	Raro	Comune
	Vomito	Comune	Non comune	Non comune
	Secchezza della bocca	Non comune	Raro	Non comune
	Cambiamenti nelle abitudini intestinali	-	-	Non comune
	Iperplasia gengivale	-	-	Molto raro
	Pancreatite	Molto raro	Molto raro	Molto raro
Gastrite	-	-	Molto raro	
<b>Patologie epatobiliari</b>	Epatite (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Non nota	Molto raro
	Ittero	-	-	Molto raro
	Funzione epatica anormale	-	Molto raro	-
	Possibilità di comparsa di encefalopatia epatica in caso di insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)	-	Non nota	-
<b>Patologie della cute e del tessuto</b>	Prurito	Comune	-	Non comune
	Eruzione cutanea	Comune	-	Non comune

<b>sottocutaneo</b>	Eruzione maculo-papulosa	-	Comune	-
	Orticaria (vedere paragrafo 4.4)	Non comune	Molto raro	Molto raro
	Angioedema (vedere paragrafo 4.4)	Non comune	Molto raro	Molto raro
	Alopecia	-	-	Non comune
	Porpora	-	Non comune	Non comune
	Decolorazione cutanea	-	-	Non comune
	Iperidrosi	Non comune	-	Non comune
	Esantema	-	-	Non comune
	Reazione di fotosensibilità	Non comune*	Non nota (vedere paragrafo 4.4)	Molto 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	-
	Edema di Quincke	-	-	Molto raro
	Possibile peggioramento di preesistente lupus eritematoso disseminato	-	Non noto	-
<b>Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo</b>	Spasmi muscolari	Comune	-	Non comune
	Gonfiore alle caviglie	-	-	Comune
	Artralgia	Non comune*	-	Non comune
	Mialgia	Non comune*	-	Non comune
	Dolore alla schiena	-	-	Non comune
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Disordini della minzione, nicturia, pollachiuria	-	-	Non comune
	Insufficienza renale acuta	Molto raro	-	-
	Insufficienza renale	Non comune	Molto raro	-
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Disfunzione erettile	Non comune	-	Non comune
	Ginecomastia	-	-	Non comune
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Astenia	Comune	-	Non comune
	Affaticamento	-	Raro	Comune
	Edema	-	-	Comune
	Dolore al petto	Non comune*	-	Non comune
	Dolore	-	-	Non comune
	Malessere	Non comune*	-	Non comune
	Edema periferico	Non comune*	-	-
	Piressia	Non comune*	-	-
<b>Esami diagnostici</b>	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 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	-
Aumento dell'acido urico ematico	-	Non nota	-	
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da</b>	Caduta	Non comune*	-	-



<b>procedura</b>				
------------------	--	--	--	--

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **4.9 Sovradosaggio**

Non ci sono informazioni riguardo il sovradosaggio con Triplinor nell'uomo.

Per l'associazione perindopril/indapamide

#### Sintomi

La reazione avversa più ricorrente, in caso di sovradosaggio, è l'ipotensione 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 e, se necessario, effettuare una infusione endovenosa di soluzione salina isotonica o qualunque altro metodo di espansione volumica.

Il perindoprilato, metabolita attivo del perindopril, è dializzabile (vedere paragrafo 5.2).

#### *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. E' stata riportata marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino ad includere casi di shock ad esito fatale.

#### 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. E' 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: ACE inibitori, associazioni. ACE inibitori, bloccanti dei canali del calcio e diuretici. Codice ATC: C09BX01

Tripliner è un'associazione di tre componenti antipertensivi con meccanismo complementare per il controllo della pressione sanguigna nei pazienti con ipertensione. Perindopril sale di arginina è un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, indapamide, un diuretico clorosulfonamidico, e amlodipina è un inibitore del flusso degli ioni calcio del gruppo delle diidropiridine.

Le proprietà farmacologiche di Tripliner derivano da quelle di ognuno dei suoi componenti assunti separatamente. In aggiunta, l'associazione di perindopril/indapamide produce un'azione sinergica degli effetti antipertensivi dei due componenti.

### Meccanismo d'azione

#### *Perindopril:*

Perindopril è un inibitore dell'enzima di conversione (ACE) dell'angiotensina I in angiotensina II, sostanza vasoconstrictrice; 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 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,
- un calo 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 inibitore del flusso degli ioni calcio del gruppo delle diidropiridine (bloccante dei canali lenti del calcio o antagonista degli ioni calcio) e inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio a livello del cuore e della muscolatura liscia.

### Effetti farmacodinamici

### *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. 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.

### *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 24<sup>a</sup> 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.

### *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 si esplica attraverso un miglioramento della compliance arteriosa ed una 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:*

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 determinato ma l'amlodipina riduce il carico ischemico totale in base ai seguenti due meccanismi d'azione:

Amlodipina dilata le arteriole periferiche, riducendo pertanto la resistenza periferica totale (post-carico) contro la quale lavora il cuore. Poiché la frequenza cardiaca rimane stabile, questa riduzione del post-carico cardiaco riduce il consumo di energia miocardica e le richieste di ossigeno.

Il meccanismo d'azione dell'amlodipina probabilmente coinvolge anche la dilatazione delle arterie coronariche principali e delle arteriole coronariche, sia nelle regioni normalmente ossigenate che in quelle ischemiche. Questa dilatazione aumenta l'apporto di ossigeno al miocardio nei pazienti con spasmo delle arterie coronariche (angina di Prinzmetal o variante).

Nei pazienti ipertesi, una somministrazione una volta al giorno determina riduzioni clinicamente significative della pressione arteriosa sia in clino che in ortostatismo nell'arco delle 24 ore. A causa della lenta insorgenza dell'azione, l'ipotensione acuta non è una caratteristica della somministrazione di amlodipina.

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

Triplininor non è stato studiato per quanto riguarda morbilità e mortalità.

### *Perindopril/indapamide*

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)  $> 120 \text{ g/m}^2$  nell'uomo e  $> 100 \text{ g/m}^2$  nella donna) sono stati randomizzati a perindopril tert-butilamina 2 mg (equivalente a 2,5 mg di perindopril arginina)/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 (equivalente a 10 mg di perindopril arginina) 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 (equivalente a 2,5 mg di perindopril arginina)/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 ( $-10,1 \text{ g/m}^2$ ) rispetto al gruppo enalapril ( $-1,1 \text{ g/m}^2$ ) 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 rispetto alle dosi autorizzate di perindopril/indapamide 2,5 mg/0,625 mg e perindopril/indapamide 5 mg/1,25 mg.

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

Lo studio ADVANCE era uno studio multicentrico, internazionale, randomizzato, con disegno fattoriale 2x2, avente lo scopo di determinare i benefici dell'abbassamento della pressione sanguigna con l'associazione fissa perindopril/indapamide vs placebo "on top" alla terapia standard somministrata (confronto in doppio cieco) e della strategia di controllo intensivo del glucosio a base di gliclazide a rilascio modificato (target HbA1c del 6,5% o più bassa) vs controllo standard del glucosio (disegno PROBE [Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation]) o eventi maggiori macrovascolari e microvascolari in pazienti con diabete di tipo 2.

L'end-point primario era un composito di eventi macrovascolari maggiori (morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale) e microvascolari (insorgenza o peggioramento di nefropatia e malattia dell'occhio).

Complessivamente, sono stati coinvolti nello studio 11140 pazienti con diabete di tipo 2 (valori medi: età 66 anni, IMC  $28 \text{ kg/m}^2$ , durata del diabete 8 anni, HbA1c 7,5% e PAS/PAD 145/81 mmHg). Tra questi, l'83% era iperteso, il 32% e il 10% presentavano una storia di macro- o micro- patologie vascolari rispettivamente e il 27% presentava microalbuminuria. Le terapie concomitanti includevano agenti antiipertensivi (75%), agenti ipolipemizzanti (35%, principalmente statine 28%), aspirina o altri antiplastrinici (47%).

Dopo un periodo di run-in di 6 settimane in aperto con perindopril/indapamide e l'usuale trattamento con ipoglicemizzante, i pazienti sono stati assegnati in maniera randomizzata al placebo ( $n=5571$ ) o all'associazione perindopril/indapamide ( $n=5569$ ).

Dopo una durata media del follow-up di 4,3 anni, il trattamento con perindopril/indapamide ha dimostrato una significativa riduzione del rischio relativo del 9% nell'endpoint primario (95% CI  $[0,828; 0,996]$ ,  $p=0,041$ ).

Tale beneficio era costituito da una significativa riduzione del rischio relativo del 14% nella mortalità totale (95% CI  $[0,75; 0,98]$ ,  $p=0,025$ ), del 18% nelle morti cardiovascolari (95% CI  $[0,68; 0,98]$ ,  $p=0,027$ ) e del 21% negli eventi renali totali (95% CI  $[0,74; 0,86]$ ,  $p < 0,001$ ) nel gruppo perindopril/indapamide in confronto al gruppo placebo.

Nel sottogruppo di interesse dei pazienti ipertesi, c'è stata una riduzione del rischio relativo del 9% nella combinazione degli eventi maggiori macrovascolari e microvascolari nel gruppo perindopril/indapamide in confronto al gruppo placebo (95% CI  $[0,82; 1,00]$ ,  $p=0,052$ ).

C'è stata anche una significativa riduzione del rischio relativo del 16% nella mortalità totale (95% CI [0,73; 0,97], p=0,019), del 20% nelle morti cardiovascolari (95% CI [0,66; 0,97], p=0,023) e del 20% negli eventi renali totali (95% CI [0,73; 0,87], p<0,001) nel gruppo perindopril/indapamide in confronto al gruppo placebo.

I benefici dell'intervento sull'abbassamento della pressione sanguigna erano indipendenti a quelli osservati con la strategia intensiva di controllo del glucosio.

### *Amlodipina*

Uno studio di morbi-mortalità randomizzato in doppio cieco 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 2,5-10 mg/d (bloccante del canale del calcio) o lisinopril 10-40 mg/d (ACE-inibitore) come terapie di prima linea rispetto a quelle del diuretico tiazidico, clortalidone 12,5-25 mg/d nell'ipertensione da lieve a moderata.

Un totale di 33.357 pazienti ipertesi di età uguale o superiore a 55 anni sono stati randomizzati e seguiti per una media di 4,9 anni. I pazienti presentavano almeno un fattore di rischio aggiuntivo di malattia cardiaca coronarica (CHD), inclusi: pregresso infarto miocardico o ictus (> 6 mesi prima dell'arruolamento) o documentazione di altre malattie cardiovascolari aterosclerotiche (CVD) (complessivamente il 51,5%), diabete di tipo 2 (36,1%), HDL-C <35 mg/dL (11,6%), ipertrofia ventricolare sinistra diagnosticata con elettrocardiogramma o ecocardiografia (20,9%), attuale fumo di sigaretta (21,9%).

L'endpoint primario era la combinazione di CHD fatale o infarto miocardico non fatale. Non c'è stata alcuna differenza significativa nell'endpoint primario tra la terapia a base di amlodipina e la terapia a base di clortalidone: RR 0,98 (95% CI [0,90-1,07] p=0,65). Fra gli endpoint secondari, l'incidenza di insufficienza cardiaca (componente di un endpoint cardiovascolare combinato composto) è stata significativamente più elevata nel gruppo dell'amlodipina rispetto a quello del clortalidone (10,2% contro 7,7%, RR 1,38, (95% CI [1,25-1,52] p<0,001)). Non è stata tuttavia riscontrata nessuna differenza significativa nella mortalità per tutte le cause fra la terapia a base di amlodipina e la terapia a base di clortalidone, RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

### *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.

### *Popolazione pediatrica*

Non ci sono dati disponibili con Triplininor nei bambini.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Triplinor in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nell'ipertensione (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### *Triplinor*

La co-somministrazione di perindopril/indapamide e amlodipina non modifica i parametri farmacocinetici dei farmaci assunti separatamente.

### *Perindopril:*

#### Assorbimento e biodisponibilità

Per via orale, l'assorbimento di perindopril è rapido e si raggiunge il picco di concentrazione entro un'ora (perindopril è un profarmaco e il perindoprilato il metabolita attivo). L'emivita plasmatica di perindopril è di un'ora. Poiché l'assunzione di cibo riduce la conversione a perindoprilato, e dunque la biodisponibilità, perindopril arginina deve essere somministrato per via orale in un'unica dose giornaliera al mattino prima del pasto.

#### 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.

#### Biotrasformazione

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.

#### 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

E' 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.
- *Danno renale:* nell'insufficienza renale è auspicabile un aggiustamento della posologia in funzione del grado del danno (clearance della creatinina).
- *In caso di dialisi:* la clearance di perindoprilato è di 70 ml/min.
- *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

La percentuale di 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

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

### *Amlodipina:*

#### Assorbimento e biodisponibilità

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%. L'assunzione di cibo non altera la biodisponibilità di amlodipina.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione è di circa 21 l/kg. Studi *in vitro* hanno dimostrato che amlodipina circolante si lega alle proteine plasmatiche per circa il 97,5%.

### Biotrasformazione

Amlodipina viene ampiamente metabolizzata dal fegato in composti inattivi; il 10% viene eliminato con le urine come molecola base e il 60% con le urine in forma metabolizzata.

### Eliminazione

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

### Popolazioni speciali

- Uso nell'anziano: 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. Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia sono stati rilevati aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione sovrapponibili a quelli previsti per questa popolazione di pazienti presa in esame.
- Uso in pazienti con funzionalità epatica compromessa: Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con compromissione epatica. I pazienti con insufficienza epatica hanno una minor *clearance* di amlodipina che risulta in una emivita più lunga e in un aumento dell'AUC di circa il 40-60%.

## **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. La fertilità non è stata compromessa nei ratti maschi e femmina.

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, p.e. bradipnea e vasodilatazione periferica.

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

Studi di tossicità riproduttiva non hanno dimostrato effetti embriotossici e teratogeni nel ratto, nel topo e nel coniglio.

La fertilità non è stata compromessa nei ratti né maschi né femmine.

#### *Perindopril/indapamide*

L'associazione perindopril/indapamide ha una tossicità leggermente superiore a quella dei suoi componenti. Le manifestazioni renali non sembrano potenziate nel ratto; tuttavia l'associazione ha evidenziato una tossicità a carico dell'apparato gastrointestinale nel cane ed effetti tossici sulla madre maggiori nel ratto (rispetto a perindopril).

Ciò nonostante, questi effetti indesiderati si sono manifestati a dosi elevate corrispondenti ad un notevolmente marcato margine di sicurezza rispetto alle dosi terapeutiche utilizzate.

Studi preclinici condotti separatamente con perindopril e indapamide non hanno evidenziato alcun potenziale genotossico, carcinogeno o teratogeno.

#### *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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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**

#### *Nucleo*

Composto di calcio carbonato amido: Calcio carbonato 90%, Amido di mais pregelatinizzato 10%

Cellulosa microcristallina (E460)

Croscarmellosa sodica (E468)

Magnesio stearato (E572)

Silice colloidale anidra

Amido pregelatinizzato

#### *Rivestimento con film*

Glicerolo (E422)

Ipromellosa 6mPa.s (E464)

Macrogol 6000

Magnesio stearato (E572)



Titanio biossido (E171)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni

Per il contenitore da 30 compresse rivestite con film, la stabilità di utilizzo dopo la prima apertura è di 30 giorni.

Per il contenitore da 100 compresse rivestite con film, la stabilità di utilizzo dopo la prima apertura è di 100 giorni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

10 o 30 compresse rivestite con film in un contenitore in polipropilene provvisto di un riduttore di flusso in polietilene a bassa densità e di un tappo in polietilene a bassa densità contenente un gel essiccante.

100 compresse rivestite con film in un contenitore in polietilene ad alta densità provvisto di un tappo in polipropilene contenente un gel essiccante.

Confezione da 10, 30, 60 (2 contenitori da 30 compresse), 90 (3 contenitori da 30 compresse), 100, 500 compresse (5 contenitori da 100 compresse).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

I.F.B. Stroder S.r.l.  
Via di Ripoli n. 207/v  
50126 Firenze - Italia

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

042319261 "2,5 MG/0,625 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 1 X 10 COMPRESSE IN CONTENITORE PP

042319018 "2,5 MG/0,625 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 1 X 30 COMPRESSE IN CONTENITORE PP

042319020 "2,5 MG/0,625 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 X 30 COMPRESSE IN CONTENITORE PP

042319032 "2,5 MG/0,625 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 3 X 30 COMPRESSE IN CONTENITORE PP

042319044 "2,5 MG/0,625 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE

042319057 "2,5 MG/0,625 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 5 X 100 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE

042319273 "5 MG/1,25 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 1 X 10 COMPRESSE IN CONTENITORE PP

042319069 "5 MG/1,25 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 1 X 30 COMPRESSE IN CONTENITORE PP

042319071 "2,5 MG/1,25 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 X 30 COMPRESSE IN CONTENITORE PP

042319083 "5 MG/1,25 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 3 X 30 COMPRESSE IN CONTENITORE PP

042319095 "5 MG/1,25 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE

042319107 "5 MG/1,25 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 5 X 100 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE

042319285 "5 MG/1,25 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 1 X 10 COMPRESSE IN CONTENITORE PP

042319119 "5 MG/1,25 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 1 X 30 COMPRESSE IN CONTENITORE PP

042319121 "5 MG/1,25 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 X 30 COMPRESSE IN CONTENITORE PP

042319133 "5 MG/1,25 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 3 X 30 COMPRESSE IN CONTENITORE PP

042319145 "5 MG/1,25 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE

042319158 "5 MG/1,25 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 5 X 100 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE

042319297 "10 MG/2,5 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 1 X 10 COMPRESSE IN CONTENITORE PP

042319160 "10 MG/2,5 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 1 X 30 COMPRESSE IN CONTENITORE PP

042319172 "10 MG/2,5 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 X 30 COMPRESSE IN CONTENITORE PP

042319184 "10 MG/2,5 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 3 X 30 COMPRESSE IN CONTENITORE PP

042319196 "10 MG/2,5 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE

042319208 "10 MG/2,5 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 5 X 100 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE

042319309 "10 MG/2,5 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 1 X 10 COMPRESSE IN CONTENITORE PP

042319210 "10 MG/2,5 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 1 X 30 COMPRESSE IN CONTENITORE PP

042319222 "10 MG/2,5 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 X 30 COMPRESSE IN CONTENITORE PP

042319234 "10 MG/2,5 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 3 X 30 COMPRESSE IN CONTENITORE PP

042319246 "10 MG/2,5 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE

042319259 "10 MG/2,5 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 5 X 100 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12/08/2014

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco