

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lopridam 4 mg/ 1,25 mg/ 5 mg compresse

Lopridam 4 mg/ 1,25 mg/ 10 mg compresse

Lopridam 8 mg/ 2,5 mg/ 5 mg compresse

Lopridam 8 mg/ 2,5 mg/ 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lopridam 4 mg/ 1,25 mg/ 5 mg compresse

Ogni compressa contiene 4 mg di perindopril erbumina equivalenti a 3,338 mg di perindopril, 1,25 mg di indapamide e 5 mg di amlodipina come amlodipina besilato.

Lopridam 4 mg/ 1,25 mg/ 10 mg compresse

Ogni compressa contiene 4 mg di perindopril erbumina equivalenti a 3,338 mg di perindopril, 1,25 mg di indapamide e 10 mg di amlodipina come amlodipina besilato.

Lopridam 8 mg/ 2,5 mg/ 5 mg compresse

Ogni compressa contiene 8 mg di perindopril erbumina equivalenti a 6,676 mg di perindopril, 2,5 mg di indapamide e 5 mg di amlodipina come amlodipina besilato.

Lopridam 8 mg/ 2,5 mg/ 10 mg compresse

Ogni compressa contiene 8 mg di perindopril erbumina equivalenti a 6,676 mg di perindopril, 2,5 mg di indapamide e 10 mg di amlodipina come amlodipina besilato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Lopridam 4 mg/ 1,25 mg/ 5 mg compresse: compresse rotonde di colore rosa scuro marmorizzato, del diametro di 7 mm con impresso "4 1.25 5" su un lato.

Lopridam 4 mg/ 1,25 mg/ 10 mg compresse: compresse rotonde di colore rosa marmorizzato, del diametro di 9,4 mm con impresso "4 1.25 10" su un lato.

Lopridam 8 mg/ 2,5 mg/ 5 mg compresse: compresse rotonde di colore rosa chiaro marmorizzato, del diametro di 9,4 mm con impresso "8 2.5 5" su un lato.

Lopridam 8 mg/ 2,5 mg/ 10 mg compresse: compresse rotonde di colore rosa scuro marmorizzato, del diametro di 9,4 mm con impresso "8 2.5 10" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

I pazienti devono usare il dosaggio che corrisponde al loro precedente trattamento.

La dose abituale di Lopridam è una compressa al giorno come dose singola.

Anziani (vedere paragrafo 4.4)

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

Il trattamento deve essere iniziato dopo aver considerato la risposta della pressione arteriosa e la funzionalità renale.

Danno renale (vedere paragrafo 4.4)

Correlato a perindopril/indapamide

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

In pazienti con danno renale moderato (clearance della creatinina pari a 30 - 60 ml/min), Lopridam 8 mg/ 2,5 mg/ 5 mg e Lopridam 8 mg/ 2,5 mg/ 10 mg compresse sono controindicati (vedere paragrafo 4.3).

In pazienti con una clearance della creatinina superiore o uguale a 60 ml/min, non è necessario modificare la dose. Il controllo medico periodico dovrà prevedere un monitoraggio frequente della creatinina e del potassio.

Correlato ad amlodipina

Le modifiche delle concentrazioni plasmatiche dell'amlodipina non sono correlate al grado di danno renale, pertanto si raccomanda il normale dosaggio. Amlodipina non è dializzabile (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2)

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

In pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, Lopridam deve essere somministrato con cautela, poiché non sono state stabilite raccomandazioni di dosaggio per l'amlodipina in questi pazienti.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Lopridam nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite. Lopridam non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti.

Modo di somministrazione

La compressa deve essere assunta preferibilmente al mattino prima del pasto.

4.3 Controindicazioni

- 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).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Lopridam non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).
- Angioedema ereditario/idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

- Pazienti sottoposti a trattamenti extracorporei che portano il sangue a contatto con superfici caricate negativamente (vedere paragrafo 4.5).
- Pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale nell'unico rene funzionante (vedere paragrafo 4.4).
- Danno renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min).
- Danno renale moderato (clearance della creatinina inferiore a 60 ml/min) per i dosaggi di Lopridam contenenti l'associazione 8 mg/2,5 mg di perindopril/indapamide (es. Lopridam 8 mg/2,5 mg/5 mg e 8 mg/2,5 mg/10 mg).
- Encefalopatia epatica.
- Compromissione epatica grave.
- Ipokaliemia.
- La combinazione con agenti anti-aritmici che causa torsione di punta (vedere paragrafo 4.5).
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Pazienti in dialisi.
- Pazienti con insufficienza cardiaca scompensata non trattata.
- 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.

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 Lopridam.

Avvertenze

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.

Litio

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

Neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia e 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 della funzionalità renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in alcuni 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 4.5 e 4.8).

Iperensione renovascolare

Vi è un aumentato rischio di grave ipotensione e insufficienza renale quando i pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria nell'unico rene funzionante vengono trattati con ACE inibitori (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con diuretici può essere un fattore che contribuisce. La perdita della funzionalità renale può verificarsi solo con piccoli cambiamenti nella creatinina sierica anche nei pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale.

Ipersensibilità/angioedema

Angioedema al volto, alle estremità, alle labbra, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe è stato raramente segnalato in pazienti trattati con ACE inibitori, perindopril incluso (vedere paragrafo 4.8). 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. In queste situazioni quando l'edema è 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 1:1.000 (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).

Un aumentato rischio di angioedema è possibile con l'uso concomitante di altri medicinali che possono causare angioedema (vedere paragrafo 4.3 e paragrafo 4.5).

L'uso concomitante degli ACE-inibitori e di sacubitril/valsartan è controindicato in considerazione dell'aumento del rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'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 e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (come 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.

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.

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 per la vita. 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, 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 per la vita. 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 aldosteronismo primario generalmente non rispondono ai farmaci anti-ipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del RAS. Pertanto, l'uso di Lopridam non è raccomandato in questi pazienti.

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.

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

La sulfonamide o i farmaci derivanti da sulfonamidi possono causare una reazione idiosincrasica, che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e/o glaucoma acuto ad angolo chiuso.

I sintomi comprendono diminuzione dell'acuità visiva ad insorgenza acuta o dolore oculare e in genere si manifestano entro poche ore o settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco. Il trattamento primario è quello di interrompere l'assunzione del farmaco il più rapidamente possibile. Può essere necessario prendere in considerazione il trattamento medico di urgenza o l'intervento chirurgico se la pressione intraoculare rimane non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere un'anamnesi positiva per allergia alle penicilline o alla sulfonamide.

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

Atleti

Gli atleti devono tenere in considerazione che questo medicinale contiene indapamide che può causare una risposta positiva ai test anti-doping.

Precauzioni di impiego

Funzionalità renale

- In caso di danno renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), il trattamento con l'associazione perindopril/indapamide è controindicato.

In pazienti con danno renale moderato (clearance della creatinina < 60 ml/min), il trattamento con i dosaggi di Lopridam contenenti 8 mg/2,5 mg di perindopril/indapamide in associazione (es. Lopridam 8 mg/2,5 mg/5 mg e 8 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 ad una 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 funzionalità ridotta ad un solo rene.

- I diuretici tiazidici e affini sono pienamente efficaci solo quando la funzionalità 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 del paziente in accordo alla formula di Cockcroft:

$$cl_{cr} = (140 - \text{età}) \times \text{peso corporeo} / 0,814 \times \text{livelli plasmatici di creatinina}$$

con: età espressa in anni

peso corporeo in kg

livelli plasmatici di creatinina in µmol/l

Questa formula è adatta per un anziano maschio e deve essere adattata per le donne moltiplicando il

risultato per 0,85.

L'ipovolemia, secondaria alla perdita di acqua e sodio causata dai diuretici all'inizio del trattamento, determina 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 funzionalità renale normale ma può comunque peggiorare un danno renale preesistente.

- Amlodipina può essere usata a dosaggi normali in pazienti con danno renale. Variazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlate con il grado di danno renale. L'amlodipina non è dializzabile.

Ipotensione e deplezione idroelettrolitica

- I pazienti trattati con perindopril/indapamide sono a rischio di ipotensione improvvisa in presenza di preesistente deplezione sodica (in particolare in individui con stenosi dell'arteria renale). 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 in 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.

- 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), è stata osservata con perindopril 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 ACE inibitore 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, e aumentata progressivamente.

- I livelli di sodio devono essere testati prima dell'inizio del trattamento con indapamide, poi ad intervalli regolari. 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). Qualunque terapia diuretica può provocare iponatriemia, talvolta con conseguenze molto gravi. 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 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.
- Gli ACE-inibitori possono provocare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzionalità renale nella norma. Tuttavia, nei pazienti con una funzionalità renale compromessa e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori del potassio, trimetoprim o cotrimoxazolo, noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo, e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina, si può verificare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzionalità renale (vedere paragrafo 4.5).
- 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; o quei pazienti che assumono altri farmaci associati ad un incremento del potassio sierico (es. eparina, co-trimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo, altri ACE inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, acido acetilsalicilico ≥ 3 g/giorno, COX-2 inibitori e FANS non selettivi, agenti immunosoppressori come

ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim). L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, o sostituti del sale contenenti potassio, in particolare nei pazienti con funzionalità renale compromessa, può portare ad un aumento significativo del potassio sierico. L'iperkaliemia può causare gravi, 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, pazienti 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 testare la funzionalità paratiroidea.

Acido urico

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

Iperensione renovascolare

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

Se Lopridam 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 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.

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 con perindopril ad un dosaggio ridotto.

Compromissione epatica

- Raramente, 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.

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) 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.
- In pazienti con insufficienza cardiaca grave (grado IV) il trattamento con perindopril 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.

Crisi ipertensive

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

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 trattamento con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.5) o durante il trattamento con indapamide, in particolare quando i livelli di potassio sono bassi.

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.

Intervento chirurgico/anestesia

In caso di anestesia, specialmente 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, quando 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.

Tosse

A seguito dell'uso di ACE inibitori è stata riportata la comparsa di tosse secca, essa è caratterizzata dalla sua persistenza e dalla sua 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.

Anziani

Prima dell'inizio del trattamento con perindopril devono essere controllati 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).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Lopridam nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite.

Avvertenze sugli eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1mmol di sodio (23 mg) per compressa, pertanto si può dire "libero da sodio".

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.

Uso concomitante contrindicato (vedere paragrafo 4.3)

Componente	Interazione con	Descrizione dell'interazione
perindopril	Aliskiren	In pazienti diabetici o con danno renale, rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzionalità renale e della morbilità cardiovascolare e aumento della mortalità.
	Sacubril/valsartan	L'uso concomitante di ACE inibitori con sacubitril/valsartan è controindicato in quanto questo aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).
	Trattamenti extracorporei	Trattamenti extracorporei che portano il sangue a contatto con superfici caricate negativamente come dialisi o emofiltrazione con certe membrane ad alto flusso (ad esempio membrane di poliacrilonitrile) e aferesi di lipoproteine a bassa densità con destrano solfato a causa dell'aumentato rischio di gravi reazioni anafilattoidi (vedere paragrafo 4.3). Se è richiesto tale trattamento, si dovrebbe prendere in considerazione l'uso di un diverso tipo di membrana per dialisi o di una classe diversa di antipertensivo.

Uso concomitante non raccomandato

Componente	Interazione con	Descrizione dell'interazione
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 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 di 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. triamterene, amiloride), potassio (sali), 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., specialmente in associazione a compromissione renale (effetti additivi iperkaliemici). I diuretici risparmiatori del potassio (come spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono condurre ad un significativo aumento del potassio sierico. Pertanto, l'associazione di perindopril con i farmaci sopra citati non è raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre utilizzare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico. Per l'uso dello spironolattone

		nell'insufficienza cardiaca, vedere paragrafo "Uso concomitante che necessita di particolari precauzioni".
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'uso dell'associazione di perindopril e indapamide con litio non è raccomandata, ma qualora si rendesse necessaria tale associazione, deve essere effettuato un attento controllo dei livelli di litio nel siero (vedere paragrafo 4.4).
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.

Uso concomitante che necessita di particolari precauzioni

Componente	Interazione con	Descrizione dell'interazione
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 di volume e/o di sale, 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. <i>Nell'ipertensione arteriosa</i> , 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. <i>Nell'insufficienza cardiaca congestizia</i> 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.
perindopril	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 danno renale. Uno stretto monitoraggio della kaliemia e creatinemia è raccomandato una volta a settimana nel primo mese di trattamento e, successivamente, una volta al mese.
	Racecadotril, inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus)	L'uso concomitante di ACE-inibitori con racecadotril e inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) può determinare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).
	Trimetoprim, cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)	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 (vedere paragrafo 4.4).
	Ciclosprina	Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.
	eparina	Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.
indapamide	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 gli antiaritmici di classe IA (chinidina, idrochinidina, disopiramide); gli antiaritmici di classe III (amiodarone, dofetilide, ibutilide, bretilio, sotalolo); alcuni neurolettici (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidi (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butirrofenoni (droperidolo, aloperidolo), altri neurolettici (pimozide); altre sostanze quali bepridil, cisapride, difemanile, eritromicina ev, alofantrina, mizolastina, moxifloxacina, pentamidina, sparfloxacina, vincamina ev, metadone, astemizolo, terfenadina. Prevenzione dell'abbassamento dei livelli di potassio e correzione, se necessario: controllo dell'intervallo QT.
	Farmaci che riducono i livelli di potassio	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.
	Preparazioni digitaliche	La riduzione dei livelli di potassio favorisce gli effetti tossici delle preparazioni digitaliche. Controllo dei livelli di potassio e dell'ECG e, se necessario, riconsiderare il trattamento.
	Allopurinolo	Il trattamento concomitante con indapamide può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.
perindopril/ indapamide	Baclofene	Potenziamento dell'effetto antipertensivo. Controllo della pressione arteriosa e adattamento della dose dell'antipertensivo, se necessario.
	Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) (compreso l'acido acetilsalicilico $\geq 3\text{g}/\text{die}$)	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.
amlodipina	Inibitori del CYP3A4	L'uso concomitante di amlodipina con forti o moderati inibitori del CYP3A4 (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina che determina un aumentato rischio di ipotensione. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Possono essere richiesti un monitoraggio clinico dei pazienti e un aggiustamento del dosaggio.
	Tacrolimus	Vi è il rischio di un aumento dei livelli ematici di tacrolimus quando è co-somministrato con amlodipina. 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.
	Meccanismo Target degli inibitori di Rapamicina (mTOR)	Gli inibitori di mTOR come sirolimus, temsirolimus e everolimus sono substrati del CYP3A. L'amlodipina è un debole inibitore del CYP3A. Con l'uso concomitante di inibitori di mTOR, l'amlodipina può aumentare l'esposizione agli inibitori di mTOR.

Uso concomitante che richiede attenzione

Componente	Interazioni con	Descrizione dell'interazione
------------	-----------------	------------------------------

perindopril	Agenti antipertensivi e vasodilatatori	L'uso concomitante di questi agenti può aumentare l'effetto ipotensivo di perindopril. 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 (vedere paragrafo 4.4).
	Farmaci anestetici	Gli ACE inibitori possono potenziare l'effetto ipotensivo di alcuni farmaci anestetici (vedere paragrafo 4.4).
	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 un ACE inibitore.
	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.
	Diuretici risparmiatori di potassio (amiloride, spironolattone, triamterene)	Mentre si fa uso delle combinazioni in alcuni pazienti, si può ancora verificare ipocaliemia o ipercaliemia (in particolare in pazienti con insufficienza renale o diabete). Si deve monitorare i livelli plasmatici di potassio e l'ECG e, se necessario, rivedere 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 ad alto dosaggio di mezzi di contrasto iodati. Deve essere eseguita una reidratazione prima della somministrazione del mezzo iodato.
	Calcio (sali)	Rischio di un aumento dei livelli di calcio dovuto alla ridotta eliminazione del calcio nelle urine.
	Ciclosporina, tacrolimus	Rischio di aumento dei livelli di creatinina senza variazione dei tassi circolanti di ciclosporina, anche in assenza di deplezione idrosalina.
	Corticosteroidi, tetracosactide (via sistemica)	Riduzione dell'effetto antipertensivo (ritenzione idrosalina da parte dei corticosteroidi).
perindopril/ indapamide	Antidepressivi imipramino-simili (triciclici), neurolettici	Aumento dell'effetto antipertensivo e aumento del rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo).
amlodipina	Induttori del CYP3A4	In seguito alla somministrazione di induttori noti del CYP3A4, le concentrazioni plasmatiche di amlodipina possono variare. Pertanto, la pressione arteriosa deve essere monitorata e si deve considerare la regolazione del dosaggio sia durante che dopo l'uso concomitante del medicinale in particolare con forti induttori del CYP3A4

		(ad es. rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i>). La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata in quanto la biodisponibilità può essere aumentata in alcuni pazienti determinando un aumento degli effetti di abbassamento della pressione.
	Altri agenti antipertensivi	L'effetto di abbassamento della pressione arteriosa dell'amlodipina si aggiunge all'effetto di abbassamento della pressione di altri medicinali con proprietà antipertensive.
	Ciclosporina	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 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.
	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.
	Atorvastatina, digossina, warfarin	In studi clinici di interazione, amlodipina non ha influenzato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina o warfarin.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Lopridam non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza. Lopridam è controindicato durante il 2° e il 3° trimestre di gravidanza.

Lopridam è controindicato durante l'allattamento. Una decisione deve pertanto essere presa, se interrompere l'allattamento o se interrompere l'assunzione di Lopridam, in base all'importanza di questa terapia per la madre.

Gravidanza

Correlata a perindopril

L'uso di ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di ACE inibitori è controindicato durante il 2° e il 3° trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 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 anche paragrafo 4.3 e 4.4).

Correlata ad 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 utero-placentare, 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). Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di indapamide durante la gravidanza.

Correlata ad 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). L'uso in gravidanza è raccomandato solo quando non c'è un'alternativa più sicura e quando la malattia stessa comporta un maggiore rischio per la madre e il feto.

Allattamento

Lopridam è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Correlato a 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.

Correlato ad indapamide

Esistono informazioni insufficienti sull'escrezione dell'indapamide/metaboliti nel latte materno. Possono manifestarsi ipersensibilità ai farmaci derivati delle sulfonamidi e ipokaliemia. 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.

Indapamide è controindicato durante l'allattamento.

Correlato ad amlodipina

Amlodipina è escreta nel latte materno. La proporzione della dose materna ricevuta dai neonati è stata stimata con un range di 3 – 7% con un massimo di 15%. L'effetto di amlodipina sui neonati non è noto.

Fertilità

Correlato 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.

Correlato ad 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

Lopridam altera moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se i pazienti che assumono Lopridam soffrono di capogiri, cefalea, affaticamento o nausea, la loro capacità di reazione può essere compromessa. Si raccomanda cautela soprattutto all'inizio del trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

Correlati a perindopril/ indapamide

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Il quattro per cento dei pazienti in trattamento con l'associazione perindopril arginina/indapamide 5 mg/1,25 mg ha esperienza di ipocaliemia (livelli di potassio < 3,4 mmol/l).

Il sei per cento dei pazienti in trattamento con l'associazione perindopril arginina/indapamide 10 mg/2,5 mg ha esperienza di ipocaliemia (livelli di potassio < 3,4 mmol/l).

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono:

- con perindopril: capogiri, cefalea, parestesia, disgeusia, compromissione della visione, vertigini, tinnito, ipotensione, tosse, dispnea, dolore addominale, costipazione, dispepsia, diarrea, nausea, vomito, prurito, eruzione cutanea, spasmi muscolari e astenia.
- con indapamide: reazioni di ipersensibilità, principalmente dermatologiche, in soggetti con una predisposizione alle allergie e reazioni asmatiche e eruzioni maculo-papulose.

Tabella delle reazioni avverse

Sono state osservate le seguenti reazioni avverse durante il trattamento con perindopril/indapamide classificate 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	Reazioni avverse	Frequenza	
		Perindopril	Indapamide
Infezioni e infestazioni	Riniti	Molto raro	-

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
	Neutropenia (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	-
	Anemia emolitica	Molto raro	Molto raro
	Trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (reazioni, principalmente dermatologiche, in soggetti con una predisposizione alle allergie e reazioni asmatiche)	-	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	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
	Ipercalcemia	-	Molto raro
	Deplezione di potassio con ipokaliemia, particolarmente seria in alcune popolazioni ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	-	Non nota
Disturbi psichiatrici	Alterazione dell'umore	Non comune	-
	Disturbi del sonno	Non comune	-
	Stato onfusionale	Molto raro	-
Patologie del sistema nervoso	Capogiri	Comune	-
	Cefalea	Comune	Raro
	Parestesia	Comune	Raro
	Disgeusia	Comune	-
	Sonnolenza	Non comune*	-
	Sincope	Non comune*	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
	Miopia (vedere paragrafo 4.4)	-	Non nota
	Visione annebbiata	-	Non nota
	Effusione coroidale	-	Non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini	Comune	Raro
	Tinnito	Comune	-
Patologie cardiache	Palpitazioni	Non comune*	-
	Tachicardia	Non comune*	-
	Angina pectoris (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	-
	Aritmia (inclusa bradicardia, tachicardia ventricolare, fibrillazione atriale)	Molto raro	Molto raro
	Infarto del miocardio, possibilmente secondario ad eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	-
	Torsione di punta (potenzialmente fatale) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	-	Non nota
Patologie vascolari	Ipotensione (e effetti correlati all'ipotensione) (vedere paragrafo 4.4)	Comune	Molto raro
	Vasculite	Non comune*	-
	Fenomeno di Raynaud	Non nota	-

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse (vedere paragrafo 4.4)	Comune	-
	Dispnea	Comune	-
	Broncospasmo	Non comune	-
	Polmonite eosinofila	Molto raro	-
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune	-
	Costipazione	Comune	Raro
	Diarrea	Comune	-
	Dispepsia	Comune	-
	Nausea	Comune	Raro
	Vomito	Comune	Non comune
	Secchezza della bocca	Non comune	Raro
	Pancreatite	Molto raro	Molto raro
	Patologie epatobiliari	Epatite (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
Funzione epatica anormale		-	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Comune	-
	Eruzione cutanea	Comune	-
	Eruzione maculo-papulosa	-	Comune
	Orticaria (vedere paragrafo 4.4)	Non comune	Molto raro
	Angioedema (vedere paragrafo 4.4)	Non comune	Molto raro
	Porpora	-	Non comune
	Iperidrosi	Non comune	-
	Reazione di fotosensibilità	Non comune*	Non nota
	Pemfigoide	Non comune*	-
	Aggravamento della psoriasi	Raro*	-
	Eritema multiforme	Molto raro	-
	Necrolisi epidermica tossica	-	Molto raro
	Sindrome di Stevens-Johnson	-	Molto raro
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari	Comune	-
	Possibile peggioramento di pre-esistente lupus eritematoso sistemico	-	Non nota
	Artralgia	Non comune*	-
	Mialgia	Non comune*	-
	Insufficienza renale	Non comune	-
	Insufficienza renale acuta	Molto raro	Molto raro
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile	Non comune	-
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Comune	-
	Dolore al petto	Non comune*	-
	Malessere	Non comune*	-
	Edema periferico	Non comune*	-
	Piressia	Non comune*	-
	Affaticamento		Raro
Esami diagnostici	Aumento dell'urea ematica	Non comune*	-
	Aumento della creatinina ematica	Non comune*	-
	Aumento della bilirubina ematica	Raro	-
	Aumento degli enzimi epatici	Raro	Non nota
	Riduzione emoglobina e riduzione ematocrito (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	-
	Aumento del glucosio ematico	-	Non nota
	Aumento dell'acido urico ematico	-	Non nota
	Elettrocardiogramma QT prolungato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	-	Non nota

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Caduta	Non comune*	-
--	--------	-------------	---

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

SIADH (sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico) è stata riportata con altri ACE inibitori. La SIADH deve essere considerata una complicanza molto rara ma possibile della terapia associata alla terapia con ACE-inibitori, incluso perindopril.

Correlati ad amlodipina

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate durante il trattamento sono sonnolenza, capogiri, cefalea, palpitazioni, rossore, dolore addominale, nausea, caviglia gonfia, edema della lingua.

Tabella delle reazioni avverse

Sono state osservate le seguenti reazioni avverse durante il trattamento con amlodipina classificate 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).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Leucopenia, trombocitopenia	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni allergiche	Molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperglicemia	Molto raro
Disturbi psichiatrici	Depressione, alterazioni dell'umore (inclusa ansia), insonnia	Non comune
	Stato confusionale	Raro
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, capogiri, cefalea (specialmente all'inizio del trattamento)	Comune
	Tremore, disgeusia, sincope, ipoestesia, parestesia	Non comune
	Ipertonia, neuropatia periferica	Molto raro
	Patologie extrapiramidali	Non nota
Patologie dell'occhio	Disturbi visivi (inclusa diplopia)	Comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito	Non comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Comune
	Aritmia (inclusa bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)	Non comune
	Infarto del miocardio	Molto raro
Patologie vascolari	Rossore	Comune
	Ipotensione	Non comune
	Vasculite	Molto raro

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Comune
	Tosse, rinite	Non comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, nausea, dispepsia, cambiamenti nelle abitudini intestinali (incluse diarrea e costipazione)	Comune
	Vomito, secchezza della bocca	Non comune
	Pancreatite, gastrite, iperplasia gengivale	Molto raro
Patologie epatobiliari	Epatite, ittero, aumento degli enzimi epatici*	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia, porpora, prurito, decolorazione cutanea, iperidrosi, eruzione cutanea, esantema, orticaria	Non comune
	Angioedema, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, edema di Quincke, fotosensibilità	Molto raro
	Necrolisi epidermica tossica	Non nota
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Gonfiore alle caviglie, spasmi muscolari	Comune
	Artralgia, mialgia, dolore alla schiena	Non comune
Patologie renali e urinarie	Disordini della minzione, nicturia, aumento della frequenza urinaria	Non comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Impotenza, ginecomastia	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema	Molto comune
	Affaticamento, astenia	Comune
	Dolore al petto, dolore, malessere	Non comune
Esami diagnostici	Aumento di peso, diminuzione di peso	Non comune

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

Non ci sono informazioni riguardo il sovradosaggio con Lopridam.

Sintomi

Correlati a perindopril/indapamide

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

Correlati ad amlodipina

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

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.

Gestione

Correlata a perindopril/ amlodipina

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 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 volemica.

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

Correlata ad amlodipina

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 2 ore dall'assunzione di 10 mg di amlodipina riduce in maniera significativa l'assorbimento di amlodipina.

Dal momento che amlodipina è in gran parte legata 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.

Lopridam è un'associazione di tre componenti antipertensivi con meccanismo complementare per il controllo della pressione sanguigna nei pazienti con ipertensione: perindopril, un ACE inibitore, indapamide, un diuretico clorosulfonamidico, e amlodipina, un inibitore del flusso degli ioni calcio del gruppo delle diidropiridine.

L'associazione di queste sostanze ha un effetto antipertensivo additivo, che riduce ulteriormente la pressione sanguigna rispetto ai singoli componenti.

Meccanismo d'azione

Correlato a perindopril

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

Correlato ad 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.

Correlato ad 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.

Il meccanismo dell'azione antipertensivo 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).

Effetti farmacodinamici

Correlati a 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.

L'effetto antipertensivo è massimo tra 4 e 6 ore dopo una somministrazione unica e si mantiene per almeno 24 ore.

L'inibizione residua dell'enzima di conversione dell'angiotensina alla 24^a ora è elevata, 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 vasodilatorie 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 il rischio di ipokaliemia indotta dal diuretico somministrato in monoterapia.

Correlati ad indapamide

Indapamide, in monoterapia, produce un effetto antipertensivo che perdura per 24 ore. Tale effetto sopraggiunge a dosi alle quali le proprietà diuretiche sono poco evidenti.

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, mentre gli effetti indesiderati aumentano. 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 dei carboidrati, anche nei pazienti ipertesi diabetici.

Correlati a perindopril/indapamide

Nei pazienti ipertesi, di qualunque età, l'associazione perindopril arginina/indapamide 5 mg/1,25 mg esercita un effetto antipertensivo dose-dipendente sulla pressione arteriosa diastolica e sistolica in posizione supina ed eretta. L'effetto antipertensivo dura 24 ore. La riduzione della pressione sanguigna è raggiunta in meno di un mese senza tachifilassi; interrompendo il trattamento non si ha 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 medicinali

somministrati separatamente.

Correlati ad amlodipina

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.

Efficacia e sicurezza clinica

Correlate a perindopril

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 di tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito di 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.

Correlate a 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 erbumina 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 trattamento. La dose è stata adattata sulla base dei valori pressori, fino a perindopril erbumina 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 soggetti è rimasto in trattamento con perindopril erbumina 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.

Correlate ad amlodipina

Amlodipina non è 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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La co-somministrazione di perindopril/indapamide e amlodipina non modifica le loro proprietà farmacocinetiche

rispetto ai farmaci assunti separatamente.

Assorbimento e biodisponibilità	<i>perindopril</i>	Dopo assunzione 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 1 ora. Poiché l'assunzione di cibo riduce la conversione a perindoprilato, e dunque la biodisponibilità, perindopril erbutamina deve essere somministrato per via orale in un'unica dose giornaliera al mattino prima del pasto.
	<i>indapamide</i>	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.
	<i>amlodipina</i>	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.
<i>Distribuzione</i>	<i>perindopril</i>	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.
	<i>indapamide</i>	La percentuale di legame con le proteine plasmatiche è del 79%.
	<i>amlodipina</i>	Il volume di distribuzione è di circa 21 l/kg. Studi <i>in vitro</i> hanno dimostrato che l'amlodipina circolante si lega alle proteine plasmatiche per circa il 97,5%.

<i>Biotrasformazione e eliminazione</i>	<i>perindopril</i>	Perindopril è un profarmaco. Il ventisette per cento 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. 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.
	<i>indapamide</i>	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.
	<i>amlodipina</i>	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. L'emivita di eliminazione plasmatica terminale è di circa 35-50 ore, il che giustifica la monosomministrazione giornaliera.
<i>Linearità/Non linearità</i>	<i>perindopril</i>	È stata dimostrata una correlazione lineare tra la dose di perindopril assunta e la relativa esposizione plasmatica.

Popolazioni speciali

Popolazione speciale	Componente medicinale	Proprietà farmacocinetiche
Anziani	Perindopril	L'eliminazione di perindoprilato è ridotta negli anziani, come pure nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale.
	amlodipine	Il tempo necessario per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina in soggetti anziani e in soggetti più giovani è simile. Nei pazienti anziani la <i>clearance</i> 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 come previsto per questa popolazione di pazienti presa in esame.

Funzionalità renale compromessa	Perindopril	Nell'insufficienza renale è auspicabile un aggiustamento della posologia in funzione del grado della compromissione (clearance della creatinina). La clearance di perindoprilato è di 70 ml/min.
	Indapamide	I parametri farmacocinetici non si modificano nei pazienti con insufficienza renale.
Funzionalità epatica compromessa	Perindopril	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).
	Amlodipina	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

Correlati a perindopril

Negli studi di tossicità cronica (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.

Correlati ad 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.

L'indapamide è stata testata con esito negativo per proprietà mutagene e carcinogeniche.

Correlati a 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 avversi 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. Studi di tossicità riproduttiva non hanno dimostrato effetti embriotossici e teratogeni e la fertilità non è stata compromessa.

Correlati ad amlodipina

Tossicità riproduttiva

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.

Fertilità compromessa

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 su base 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.

Carcinogenicità, mutagenesi

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 PH-112

Calcio idrogeno fosfato anidro

Ossido di ferro rosso (E172)

Croscarmellosa sodica

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister OPA/Alu/PVC/Alu, scatola litografata.
Confezioni: 30, 60, 90 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

Zentiva Italia S.r.l.
Viale Bodio, 37/b
20158 Milano
Italia

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

045549019 - "4 MG/1,25 MG/5 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
045549021 - "4 MG/1,25 MG/5 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
045549033 - "4 MG/1,25 MG/5 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
045549045 - "4 MG/1,25 MG/10 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
045549058 - "4 MG/1,25 MG/10 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
045549060 - "4 MG/1,25 MG/10 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
045549072 - "8 MG/2,5 MG/5 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
045549084 - "8 MG/2,5 MG/5 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
045549096 - "8 MG/2,5 MG/5 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
045549108 - "8 MG/2,5 MG/10 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
045549110 - "8 MG/2,5 MG/10 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
045549122 - "8 MG/2,5 MG/10 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26.06.2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO