

COSYREL®

Bisoprololo fumarato | Perindopril arginina

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cosyrel 5 mg/5 mg compresse rivestite con film

Cosyrel 5 mg/10 mg compresse rivestite con film

Cosyrel 10 mg/5 mg compresse rivestite con film

Cosyrel 10 mg/10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cosyrel 5 mg/5 mg

Una compressa rivestita con film contiene 5 mg di bisoprololo fumarato (equivalenti a 4,24 mg di bisoprololo) e 5 mg di perindopril arginina (equivalenti a 3,395 mg di perindopril).

Cosyrel 5 mg/10 mg

Una compressa rivestita con film contiene 5 mg di bisoprololo fumarato (equivalenti a 4,24 mg di bisoprololo) e 10 mg di perindopril arginina (equivalenti a 6,790 mg di perindopril).

Cosyrel 10 mg/5 mg

Una compressa rivestita con film contiene 10 mg di bisoprololo fumarato (equivalenti a 8,49 mg di bisoprololo) e 5 mg di perindopril arginina (equivalenti a 3,395 mg di perindopril).

Cosyrel 10 mg/10 mg

Una compressa rivestita con film contiene 10 mg di bisoprololo fumarato (equivalenti a 8,49 mg di bisoprololo) e 10 mg di perindopril arginina (equivalenti a 6,790 mg di perindopril).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Cosyrel 5 mg/5 mg

Compressa rivestita con film, di colore rosa-beige, di forma oblunga, con linea di incisione, a doppio strato, di 8,3 mm di lunghezza e 4,5 mm di larghezza, incisa con "S" su un lato e "5/5" sull'altro. La compressa con linea di incisione di Cosyrel 5 mg/5 mg può essere divisa in dosi uguali.

Cosyrel 5 mg/10 mg

Compressa rivestita con film, di colore rosa-beige, di forma oblunga, con linea di incisione, a doppio strato, di 9,8 mm di lunghezza e 5,4 mm di larghezza, incisa con "S" su un lato e "5/10" sull'altro. La compressa con linea di incisione di Cosyrel 5 mg/10 mg può essere divisa in dosi uguali.

Cosyrel 10 mg/5 mg

Compressa rivestita con film, di colore rosa-beige, di forma rotonda, a doppio strato, di 7 mm di diametro e con raggio di curvatura di 12,7 mm, incisa con "S" su un lato e "10/5" sull'altro.

Cosyrel 10 mg/10 mg

Compressa rivestita con film, di colore rosa-beige, di forma oblunga, a doppio strato, di 10 mm di lunghezza e 5,7 mm di larghezza, incisa con "S" su un lato e "10/10" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cosyrel 5 mg/5 mg

Indicato come terapia sostitutiva per il trattamento dell'ipertensione e/o malattia coronarica stabile (in pazienti con una storia di infarto e/o rivascularizzazione del miocardio) e/o insufficienza cardiaca cronica stabile con funzione sistolica ventricolare sinistra ridotta, in pazienti adulti già controllati in modo adeguato con bisoprololo e perindopril, somministrati in concomitanza allo stesso dosaggio.

Cosyrel 5 mg/10 mg

Indicato come terapia sostitutiva per il trattamento dell'ipertensione e/o malattia coronarica stabile (in pazienti con una storia di infarto e/o rivascularizzazione del miocardio) in pazienti adulti già controllati in modo adeguato con bisoprololo e perindopril, somministrati in concomitanza allo stesso dosaggio.

Cosyrel 10 mg/5 mg

Indicato come terapia sostitutiva per il trattamento dell'ipertensione e/o malattia coronarica stabile (in pazienti con una storia di infarto e/o rivascularizzazione del miocardio) e/o insufficienza cardiaca cronica stabile con funzione sistolica ventricolare sinistra ridotta, in pazienti adulti già controllati in modo adeguato con bisoprololo e perindopril, somministrati in concomitanza allo stesso dosaggio.

Cosyrel 10 mg/10 mg

Indicato come terapia sostitutiva per il trattamento dell'ipertensione e/o malattia coronarica stabile (in pazienti con una storia di infarto e/o rivascularizzazione del miocardio) in pazienti adulti già controllati in modo adeguato con bisoprololo e perindopril, somministrati in concomitanza allo stesso dosaggio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia La posologia usuale è una compressa una volta al giorno. I pazienti devono essere stabilizzati con bisoprololo e perindopril allo stesso dosaggio per almeno 4 settimane. La combinazione a dose fissa non è idonea per la terapia iniziale. Se è richiesta una modifica della posologia, deve essere eseguita una titolazione dei singoli componenti.

Cosyrel 5 mg/5 mg

Per pazienti stabilizzati con 2,5 mg di bisoprololo e 2,5 mg di perindopril: mezza compressa 5 mg/5 mg una volta al giorno.

Cosyrel 5 mg/10 mg

Per pazienti stabilizzati con 2,5 mg di bisoprololo e 5 mg di perindopril: mezza compressa 5 mg/10 mg una volta al giorno.

Se è richiesta una modifica della posologia, deve essere eseguita una titolazione dei singoli componenti. **Popolazioni speciali** **Danno renale** (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

Cosyrel 5 mg/5 mg

In pazienti con compromissione renale, la dose raccomandata di Cosyrel 5 mg/5 mg deve essere definita in funzione della clearance della creatinina. Come riportato nella tabella 1 sottostante.

Cosyrel 5 mg/10 mg

In pazienti con compromissione renale, la dose raccomandata di Cosyrel 5 mg/10 mg deve essere definita in funzione della clearance della creatinina. Come riportato nella tabella 1 sottostante.

Cosyrel 10 mg/5 mg

In pazienti con compromissione renale, la dose raccomandata di Cosyrel 10 mg/5 mg deve essere definita in funzione della clearance della creatinina. Come riportato nella tabella 1 sottostante.

Cosyrel 10 mg/10 mg non è idoneo per pazienti con insufficienza renale. In questi pazienti è raccomandata una titolazione individuale della dose con i singoli monocomponenti.

Tabella 1: adeguamento della dose in caso di danno renale

Cosyrel 5 mg/5 mg

Clearance della creatinina (mL/min)	Dose giornaliera raccomandata
$Cl_{CR} \geq 60$	Una compressa di Cosyrel 5 mg/5 mg
$30 < Cl_{CR} < 60$	Mezza compressa di Cosyrel 5 mg/5 mg
$Cl_{CR} < 30$	Non idonea. È raccomandata la titolazione individuale della dose con i singoli monocomponenti

Cosyrel 5 mg/10 mg

Clearance della creatinina (mL/min)	Dose giornaliera raccomandata
$Cl_{CR} \geq 60$	Una compressa di Cosyrel 5 mg/10 mg
$Cl_{CR} < 60$	Non idonea. È raccomandata la titolazione individuale della dose con i singoli monocomponenti

Cosyrel 10 mg/5 mg

Clearance della creatinina (mL/min)	Dose giornaliera raccomandata
$Cl_{CR} \geq 60$	Una compressa di Cosyrel 10 mg/5 mg
$Cl_{CR} < 60$	Non idonea. È raccomandata la titolazione individuale della dose con i singoli monocomponenti

Compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2) Non è necessario nessun adeguamento della dose in pazienti con insufficienza epatica. **Anziani** Cosyrel deve essere somministrato in accordo alla funzionalità renale. **Popolazione pediatrica** La sicurezza e l'efficacia di Cosyrel nei bambini e negli adolescenti non è stata stabilita. Non sono disponibili dati in merito. Pertanto, l'impiego nei bambini e negli adolescenti non è raccomandato. **Modo di somministrazione** La compressa di Cosyrel deve essere assunta come dose singola una volta al giorno, al mattino, prima del pasto. **4.3 Controindicazioni** - Ipersensibilità ai principi attivi, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o a qualunque altro inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) - Insufficienza cardiaca acuta o durante episodi di insufficienza cardiaca scompensata che richiedono terapia inotropica e.v. - Shock cardiogeno - Blocco AV di secondo o terzo grado (senza pacemaker) - Sindrome del nodo del seno - Blocco seno atriale - Bradicardia sintomatica - Ipotensione sintomatica - Asma bronchiale grave o grave malattia polmonare ostruttiva cronica - Gravi forme di malattia occlusiva arteriosa periferica o gravi forme di sindrome di Raynaud - Fecocromocitoma non trattato (vedere paragrafo 4.4 - Acidosi metabolica - Storia di angioedema correlata a precedente terapia con ACE inibitori - Angioedema ereditario o idiopatico - Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6) - Uso concomitante di Cosyrel con medicinali contenenti aliskiren in pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1) - Uso concomitante di sacubitril/valsartan (vedere paragrafo 4.4 e 4.5) - Trattamenti extracorporei che causano il contatto del sangue con superfici caricate negativamente (vedere paragrafo 4.5) - Importante stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in caso di un unico rene funzionante (vedere paragrafo 4.4). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** **Tutte le avvertenze e precauzioni d'impiego relative a ciascun componente sono applicabili a Cosyrel.** **Ipotensione:** Gli ACE inibitori possono provocare una caduta della pressione arteriosa. Raramente è stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata, e tale evento è più probabile che si manifesti in pazienti ipovolemici, per esempio in seguito ad un trattamento diuretico, ad un regime alimentare a ridotto contenuto di sale, a dialisi, a diarrea o vomito, o in pazienti affetti da grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). È stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, associata o meno a insufficienza renale. Ciò è più probabile che avvenga in pazienti con insufficienza cardiaca di grado più severo, come rispecchiato dalla somministrazione di dosi elevate di diuretici dell'ansa, dall'iponatremia o dalla compromissione della funzionalità renale. L'inizio del trattamento e gli adattamenti posologici devono essere accuratamente controllati nei pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica. Analoghe considerazioni devono essere adottate per i pazienti con cardiopatia ischemica o disturbi cerebrovascolari nei quali una eccessiva caduta della pressione arteriosa può portare ad un infarto miocardico o ad un evento cerebrovascolare. Se dovesse manifestarsi ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve essere somministrata una infusione endovenosa di una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). La comparsa di un'ipotensione transitoria non rappresenta una controindicazione alla somministrazione di ulteriori dosi, che generalmente può avvenire senza difficoltà dopo aumento della pressione arteriosa per espansione della volemia. In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e con pressione arteriosa normale o bassa, si può verificare un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa sistemica in seguito alla somministrazione di perindopril. Tale effetto è previsto e generalmente non costituisce motivo di sospensione del trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può rendersi necessaria una riduzione della posologia o la graduale interruzione del trattamento, utilizzando i singoli componenti. **Ipersensibilità/angioedema:** Un angioedema al volto, alle estremità, alle labbra, alle membrane mucose, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe è stato raramente segnalato in pazienti trattati con ACE inibitori, incluso il perindopril (vedere paragrafo 4.8). Ciò può verificarsi in qualunque momento durante la terapia. In questi casi Cosyrel deve essere immediatamente sospeso. La terapia con beta-bloccanti deve essere continuata. Il paziente deve essere tenuto sotto osservazione fino a completa risoluzione dei sintomi. Nel caso di edema limitato al volto e alle labbra la reazione si è risolta senza bisogno di ricorrere ad un trattamento, sebbene gli antistaminici siano stati utili nell'alleviare i sintomi. L'angioedema associato ad un edema laringeo può essere fatale. Qualora vi sia un interessamento della lingua, della glottide o della laringe, che possa provocare ostruzione delle vie aeree, deve essere rapidamente adottata una terapia di emergenza. In tal caso si deve prevedere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere posto sotto stretto controllo medico fino a completa e prolungata scomparsa dei sintomi. Pazienti con storia di angioedema non correlato al trattamento con ACE inibitori possono presentare un rischio maggiore di comparsa di angioedema quando trattati con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.3). 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 ed 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, ed i sintomi si sono risolti dopo la sospensione dell'ACE inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti in trattamento con ACE inibitori che presentano dolore addominale. L'uso concomitante di perindopril con sacubitril/valsartan è controindicato a causa dell'aumentato rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere cominciato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di perindopril. Se il trattamento con sacubitril/valsartan viene interrotto, la terapia con perindopril non deve essere cominciata prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Anche l'uso concomitante di altri inibitori di NEP (ad es. rasecadotril) e ACE inibitori aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, nei pazienti che assumono perindopril, si rende necessaria una accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio prima di cominciare il trattamento con gli inibitori di NEP (ad es. rasecadotril). Uso concomitante di inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus): I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono presentare un aumento del rischio di angioedema (ad es. gonfiore del tratto respiratorio o della lingua, con o senza insufficienza respiratoria) (vedere paragrafo 4.5). **Insufficienza epatica:** Raramente, il trattamento con ACE inibitori è stato associato ad una sindrome che ha inizio con ittero colestatico e progredisce fino alla necrosi epatica fulminante e (talora) alla morte. Il meccanismo di questa sindrome è sconosciuto. I pazienti in trattamento con ACE inibitori nei quali compaia ittero o un aumento significativo degli enzimi epatici devono sospendere l'ACE inibitore ed essere posti sotto stretto controllo medico (vedere paragrafo 4.8). **Etnia:** Gli ACE inibitori provocano la comparsa di angioedema con maggiore frequenza nei pazienti di etnia nera rispetto ai pazienti di altre etnie. Al pari di altri ACE inibitori, il perindopril può essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa in pazienti neri rispetto ai pazienti di altre etnie, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di ridotte concentrazioni di renina nella popolazione nera ipertesa. **Tosse:** A seguito di somministrazione di ACE inibitori è stata riportata la comparsa di tosse. Questo tosse caratteristica è secca, persistente e si risolve alla sospensione del trattamento. La tosse indotta dagli ACE inibitori deve essere tenuta in considerazione come parte della diagnosi differenziale di tosse. **Iperkaliemia:** 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 medicinali associati ad un incremento del potassio sierico (ad es. eparina). L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, o sostituti del sale contenenti potassio, in particolare in pazienti con danno della funzionalità renale, 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). **Associazione con litio:** L'associazione di litio e perindopril non è generalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.5). **Associazione con medicinali risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio:** L'associazione di perindopril e medicinali risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio non è generalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.5). **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. **Associazione con calcio-antagonisti, medicinali antiaritmici di Classe I e medicinali antiipertensivi ad azione centrale:** L'associazione di bisoprololo con calcio-antagonisti tipo verapamil o diltiazem, con medicinali antiaritmici di Classe I e con medicinali antiipertensivi ad azione centrale non è generalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.5). **Interruzione del trattamento:** La brusca interruzione della terapia con un beta-bloccante deve essere evitata, specialmente nei pazienti con ischemia cardiaca, in quanto si può avere un transitorio peggioramento delle condizioni cardiache. La posologia deve essere diminuita gradualmente, utilizzando i singoli componenti, idealmente in due settimane iniziando allo stesso tempo, se necessario, la terapia sostitutiva. **Bradycardia:** Se, durante il trattamento, la frequenza cardiaca a riposo scende sotto i 50-55 battiti al minuto ed il paziente riferisce sintomi legati a bradycardia, la dose di Cosyrel deve essere sottoposta utilizzando i singoli componenti con una dose adeguata di bisoprololo. **Blocco AV di primo grado:** A causa dell'effetto dromotropo negativo, i beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela nei pazienti che presentano un blocco atrio-ventricolare di primo grado. **Stenosi delle valvole aortica e mitrale/cardiomiopatia ipertrofica:** Al pari degli altri ACE inibitori, il perindopril deve essere somministrato con cautela in pazienti con stenosi della valvola mitrale e ostruzione del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro, come anche in caso di stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica. **Angina di Prinzmetal:** I beta-bloccanti possono aumentare il numero e la durata degli episodi di angina in pazienti affetti da angina di Prinzmetal. L'uso di recettori adrenergici beta 1-bloccanti selettivi è possibile in casi lievi e solamente in combinazione con vasodilatatori. **Danno renale:** Nei casi di danno renale, la dose giornaliera di Cosyrel deve essere adattata in funzione della clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2). In questi pazienti un regolare controllo del potassio e della creatinina devono far parte della pratica medica corrente (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, l'ipotensione conseguente all'inizio della terapia con ACE inibitori può determinare un ulteriore danno della funzionalità renale. In tale situazione è stata riferita insufficienza renale acuta generalmente reversibile. In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria nel rene singolo trattati con ACE inibitori è stato osservato un aumento dell'urea e della creatinina plasmatica, generalmente reversibile all'interruzione del trattamento. Ciò è probabile che si verifichi soprattutto nei pazienti con insufficienza renale. La contemporanea presenza di ipertensione renovascolare aumenta il rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico con posologie ridotte ed accuratamente titolate. Poiché il trattamento con diuretici può contribuire all'instaurarsi di quanto sopra descritto, la loro somministrazione deve essere interrotta e la funzione renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia. In alcuni pazienti ipertesi senza apparente malattia renovascolare progressiva, è stato riscontrato un aumento generalmente lieve e transitorio dell'urea e della creatinina plasmatica, soprattutto quando il perindopril è stato somministrato in concomitanza ad un diuretico. Ciò è più probabile che si verifichi in pazienti con preesistente compromissione renale. Una riduzione della posologia e/o una sospensione del diuretico e/o di perindopril possono rendersi necessarie. **Ipertensione renovascolare:** Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in caso di un unico rene funzionante in trattamento con ACE inibitori, vi è un aumentato rischio di ipotensione e insufficienza renale (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con diuretici può essere un fattore contribuyente. In pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale, in caso di modifiche anche lievi dei livelli di creatinina sierica, può verificarsi una perdita della funzionalità renale. **Trapianto di rene:** Non vi sono dati sulla somministrazione di perindopril arginina in pazienti sottoposti ad un recente trapianto di rene. **Pazienti in emodialisi:** In pazienti in emodialisi con membrane ad alto flusso ed in terapia con ACE inibitori 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 antiipertensivi. **Reazioni anafi-**

lattoidi durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (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. **Reazioni anafilattiche durante trattamento di desensibilizzazione:** In pazienti in terapia con ACE inibitori sottoposti ad un trattamento desensibilizzante (ad es. veleno di imenotteri) sono stati riportati casi di reazioni anafilattoidi. Negli stessi pazienti tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente il trattamento con ACE inibitori, ma sono ricomparse in seguito a riesposizione accidentale del paziente. Come con altri beta-bloccanti, il bisoprololo può causare un aumento sia della sensibilità agli allergeni che della gravità delle reazioni anafilattiche. Il trattamento con epinefrina non sempre porta ad ottenere gli effetti terapeutici attesi. **Neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia/anemia:** In pazienti trattati con ACE inibitori sono stati riscontrati casi di neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia ed anemia. Nei pazienti con funzione renale normale ed in assenza di altri fattori di complicazione, raramente compare neutropenia. Il perindopril deve essere somministrato con estrema cautela in pazienti con collagenopatie, trattati con agenti immunosoppressori, con allopurinolo o procainamide, o che presentino una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di antecedente compromissione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto alla terapia antibiotica intensiva. Se questi pazienti vengono trattati con il perindopril, si raccomanda di eseguire un controllo periodico della conta dei globuli bianchi e di invitarli a segnalare qualunque episodio di infezione (ad es. mal di gola, febbre). **Broncospasmo (asma bronchiale, malattie ostruttive delle vie aeree):** In presenza di asma bronchiale o altre malattie croniche polmonari ostruttive, che possono causare sintomi, deve essere somministrata in associazione la terapia con broncodilatatori. Occasionalmente, quando i beta-bloccanti sono utilizzati in pazienti affetti da asma, si può verificare un aumento della resistenza delle vie aeree, pertanto la dose di beta 2-stimolanti può essere aumentata. **Pazienti diabetici:** Si consiglia cautela quando si utilizza Cosyrel in pazienti affetti da diabete mellito con grandi fluttuazioni dei valori glicemici. I sintomi di ipoglicemia possono essere mascherati dai beta-bloccanti. **Digiuno rigoroso:** Si consiglia cautela nei pazienti sottoposti a digiuno rigoroso. **Occlusione arteriosa periferica:** I sintomi possono aggravarsi con i beta-bloccanti, specialmente all'inizio della terapia. **Anestesia:** In pazienti sottoposti ad anestesia generale il blocco dei beta-recettori riduce l'incidenza di aritmie e di ischemia del miocardio durante l'induzione e l'intubazione e nel periodo post-operatorio. Si raccomanda che il mantenimento del blocco dei beta-recettori sia assicurato durante il periodo postoperatorio. L'anestesia deve prestare attenzione a tale blocco a causa delle possibili interazioni con altri medicinali che possono provocare bradycardia, attenuazione della tachycardia riflessa, e decremento dei riflessi per compensare la perdita di sangue. Se si ritiene necessario interrompere la terapia con beta-bloccanti prima di un'operazione chirurgica, questo deve essere fatto gradualmente e completato in circa 48 ore prima dell'anestesia. In pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore o in corso di anestesia con agenti che provocano ipotensione, il perindopril può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria alla liberazione compensatoria di renina. Il trattamento deve essere interrotto un giorno prima dell'intervento. Se si manifesta ipotensione e la si ritiene correlata al suddetto meccanismo, questo deve essere corretta mediante espansione della volemia. **Psoriasi:** Ai pazienti con psoriasi o con storia di psoriasi devono essere somministrati beta-bloccanti solo dopo un'attenta valutazione dei benefici rispetto ai rischi. **Feocromocitoma:** In pazienti con feocromocitoma noto o sospetto, il bisoprololo deve essere sempre somministrato con un bloccante del recettore alla tiroeotossicosi: i sintomi della tiroeotossicosi possono essere mascherati dalla terapia con bisoprololo. **Aldosteronismo primario:** I pazienti con iperaldosteronismo primario generalmente non rispondono alla terapia con farmaci antiipertensivi che agiscono per inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di questo farmaco non è raccomandato. **Gravidanza:** Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. 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). **Insufficienza cardiaca:** Non esistono esperienze terapeutiche di trattamento dell'insufficienza cardiaca con bisoprololo in pazienti con le seguenti malattie e condizioni: • diabete mellito insulino-dipendente (tipo I), • danno della funzionalità renale grave, • funzionalità epatica gravemente compromessa, • cardiomiopatia restrittiva, • malattia cardiaca congenita, • malattia valvolare emodinamicamente significativa, • infarto del miocardio negli ultimi 3 mesi. **Eccipienti:** Livelli di sodio: Cosyrel contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio". **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** In uno studio di interazione condotto su volontari sani non è stata osservata alcuna interazione tra bisoprololo e perindopril. Di seguito sono riportate solamente le informazioni sulle interazioni note dei singoli principi attivi con altri medicinali. **Farmaci che inducono iperkaliemia:** Alcuni medicinali o classi terapeutiche possono aumentare l'insorgenza 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 medicinali aumenta il rischio di iperkaliemia. **Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3) Aliskiren:** L'uso concomitante di Cosyrel con aliskiren è controindicato nei pazienti diabetici o con danno renale per il rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzionalità renale e della morbilità cardiovascolare, ed aumento della mortalità. **Trattamenti extracorporei:** I trattamenti extracorporei che causano il contatto del sangue con superfici caricate negativamente come la dialisi o l'emofiltrazione con alcuni tipi di membrane ad alto flusso (ad es. membrane poliacilonitriliche) e l'aferesi delle lipoproteine a bassa densità con dextran solfato, a causa dell'aumentato rischio di reazioni anafilattoidi gravi (vedere paragrafo 4.3). Se tali trattamenti sono necessari, dovrebbe essere considerato l'utilizzo di un diverso tipo di membrana dialitica o una diversa classe di farmaci antiipertensivi. **Sacubitril/valsartan:** L'uso concomitante di perindopril con sacubitril/valsartan è controindicato poiché la concomitante inibizione della nepril-sina e dell'enzima di conversione (ACE) dell'angiotensina I, può aumentare il rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere cominciato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di perindopril. La terapia con perindopril non deve essere cominciata prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). **Uso concomitante non raccomandato Riferito al bisoprololo** **Antiipertensivi ad azione centrale, come la clonidina ed altri (ad es. metildopa, moxonidina, rilmenidina):** L'uso concomitante di medicinali antiipertensivi ad azione centrale può peggiorare l'insufficienza cardiaca diminuendo il tono simpatico centrale (riduzione del battito e dell'output cardiaco, vasodilatazione). Una brusca interruzione del trattamento, specialmente prima di interrompere l'assunzione di beta-bloccanti, può incrementare il rischio di ipertensione da rimbalzo. **Medicinali antiaritmici di classe I (ad es. chinidina, disopiramide; lidocaina, fenitoina; flecainide, propafenone):** L'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare può essere potenziato ed aumentato l'effetto inotropo negativo. **Calcio-antagonisti tipo verapamil e, in misura minore, tipo diltiazem:** Effetto negativo sulla contrattilità e sulla conduzione atrioventricolare. La somministrazione endovenosa di verapamil in pazienti in trattamento con beta-bloccanti, può portare a una profonda ipotensione e a blocco atrio-ventricolare. **Riferito a perindopril** **Aliskiren:** In pazienti che non sono diabetici o non sono affetti da danno renale, rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzionalità renale e della morbilità cardiovascolare, ed aumento della mortalità. **Terapia concomitante con ACE inibitore e bloccante del recettore dell'angiotensina:** 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, iperkaliemia 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). È stato riportato in letteratura che nei pazienti con malattia aterosclerotica conclamata, insufficienza cardiaca o nei

diabetici con danno d'organo terminale, la terapia concomitante con un ACE inibitore e un bloccante del recettore dell'angiotensina è associata ad una maggiore frequenza di ipotensione, sincope, iperkaliemia e peggioramento della funzionalità renale (compresa insufficienza renale acuta) se confrontata con l'utilizzo di un solo agente attivo sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. Il duplice blocco (ad es. mediante l'associazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II) deve essere limitato a casi valutati singolarmente con uno stretto controllo della funzionalità renale, dei livelli di potassio e della pressione sanguigna. **Estramustina:** Rischio di aumentati effetti indesiderati quali edema angioneurotico (angioedema). **Co-trimossazolo (trimetopim/sulfametossazolo):** I pazienti che assumono co-trimossazolo (trimetopim/sulfametossazolo) come terapia concomitante, possono presentare un rischio maggiore di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4). **Diuretici risparmiatori di potassio (ad es. triamterene, amiloride), potassio(sali):** Iperkaliemia (potenzialmente letale), specialmente insieme a danno renale (effetto iperkalemico additivo). Si sconsiglia l'associazione di perindopril con i medicinali sopra citati (vedere paragrafo 4.4). Se ciononostante l'uso concomitante dei medicinali sopra citati è ritenuto appropriato, essi devono essere impiegati con cautela e con frequenti controlli della potassiemia. Per l'uso dello spironolattone nell'insufficienza cardiaca vedere sotto. **Litio:** Aumenti reversibili delle concentrazioni plasmatiche e della tossicità del litio sono stati riscontrati in seguito a somministrazione concomitante di litio ed ACE inibitori. La somministrazione di perindopril in corso di trattamento con litio è sconsigliata, tuttavia, se ritenuto necessario, deve essere eseguito un accurato monitoraggio dei livelli plasmatici di litio (vedere paragrafo 4.4). **Uso concomitante che richiede particolare attenzione riferito a bisoprololo e perindopril** **Agenti anti-diabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti orali):** Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e medicinali anti-diabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti orali) può provocare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante con rischio di ipoglicemia. La comparsa di tale fenomeno sembra essere più probabile durante le prime settimane di trattamento combinato e in pazienti con danno renale. La somministrazione concomitante di bisoprololo con insulina e anti-diabetici orali può incrementare l'effetto di riduzione del glucosio ematico. Il blocco dei recettori beta-adrenergici può mascherare i sintomi di ipoglicemia. **Farmacii antiinfiammatori non steroidei (FANS) (inclusa l'aspirina a posologia $\geq 3g$ al giorno):** La somministrazione di Cosyrel simultaneamente a farmaci antiinfiammatori non steroidei (ad es. acido acetilsalilico alla posologia antiinfiammatoria, inibitori della COX-2, FANS non selettivi), può attenuare l'effetto antipertensivo di bisoprololo e perindopril. Inoltre, l'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa la possibile insufficienza renale acuta ed un aumento dei livelli sierici di potassio, specialmente nei pazienti con preesistente funzione renale scadente. La combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e va data importanza al monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante e periodicamente durante la terapia. **Agenti antiipertensivi e vasodilatatori:** L'uso concomitante con medicinali antiipertensivi, vasodilatatori (come nitroglicerina, altri nitrati o altri vasodilatatori) o di altri medicinali che hanno un potenziale effetto di riduzione della pressione arteriosa (ad es. antidepressivi triciclici, barbiturici, fenotiazine) possono aumentare il rischio di effetti ipotensivi di perindopril e bisoprololo. **Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici:** La somministrazione concomitante con ACE inibitori e taluni anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici, può provocare un'ulteriore diminuzione della pressione arteriosa. La somministrazione concomitante di bisoprololo con anestetici può portare ad un'attenuazione della tachicardia riflessa e ad un incremento del rischio di ipotensione. **Simpaticomimetici:** Beta-simpaticomimetici (ad es. isoprenalina, dobutamina): la combinazione con bisoprololo può ridurre gli effetti di entrambi gli agenti. Simpaticomimetici che attivano i recettori α e β (ad es. alfa-adrenergici) (ad es. norepinefrina, epinefrina): la combinazione con bisoprololo può smascherare gli effetti vasocostrittori mediati dai recettori alfa-adrenergici di questi agenti portando ad un incremento della pressione arteriosa e ad un'ascorbata claudicazione intermittente. Queste interazioni devono essere considerate come più probabili con betabloccanti non selettivi. Gli agenti simpaticomimetici possono ridurre l'efficacia antipertensiva degli ACE inibitori. **Riferito a bisoprololo** **Calcio-antagonisti tipo diidropiridina quali felodipina e amlodipina:** L'uso concomitante può incrementare il rischio di ipotensione e, in pazienti con insufficienza cardiaca, non può essere escluso un incremento del rischio di un'ulteriore deterioramento della funzionalità ventricolare. **Medicinali antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone):** L'effetto sul tempo di conduzione atrioventricolare può essere potenziato. **Medicinali parasimpaticomimetici:** L'uso concomitante può incrementare il tempo di conduzione atrioventricolare ed il rischio di insorgenza di bradicardia. **Agenti betabloccanti per uso topico (ad es. colliri per il trattamento del glaucoma):** L'uso concomitante può aumentare gli effetti sistemici del bisoprololo. **Glicosidi digitalici:** Riduzione della frequenza cardiaca, incremento del tempo di conduzione atrioventricolare. **Riferito a perindopril** **Baclofene:** Aumento dell'effetto antipertensivo. Controllare la pressione arteriosa e, se necessario, adeguare il dosaggio dell'antipertensivo. **Diuretici non risparmiatori di potassio:** I pazienti in trattamento con diuretici e specialmente quelli con deplezione del volume e/o salina, possono manifestare una riduzione eccessiva della pressione arteriosa dopo l'inizio di una terapia con un ACE inibitore. La possibilità di effetti ipotensivi può essere diminuita sospendendo il diuretico, espandendo la volemia o aumentando l'assunzione di sale prima di iniziare una terapia con perindopril, a dosi basse e progressive. Nell'ipertensione arteriosa, nel caso in cui una precedente terapia con un diuretico ha causato una deplezione salina e/o del volume, è necessario interrompere il diuretico prima di iniziare il trattamento con l'ACE inibitore, nel qual caso può essere reintrodotta una terapia con un diuretico non risparmiatore di potassio, oppure è necessario iniziare il trattamento con l'ACE inibitore a basso dosaggio e aumentarlo progressivamente. Nell'insufficienza cardiaca congestizia trattata con diuretici, è necessario iniziare il trattamento con l'ACE inibitore ad un dosaggio molto basso, possibilmente dopo aver ridotto il dosaggio del diuretico non risparmiatore di potassio associato. In tutti i casi, la funzionalità renale (livelli di creatinina) deve essere controllata durante le prime settimane di trattamento con l'ACE inibitore. **Diuretici risparmiatori di potassio (eplerenone, spironolattone):** Con eplerenone o spironolattone a dosi comprese tra 12,5 mg e 50 mg al giorno e con basse dosi di ACE inibitori: Nel trattamento dell'insufficienza cardiaca di classe NYHA II-IV con una frazione di eiezione $<40\%$, e un precedente trattamento con ACE inibitori e diuretici dell'ansa, rischio di iperkaliemia, potenzialmente letale, specialmente se non si osservano le raccomandazioni prescrittive su questa associazione. Prima di iniziare l'associazione, verificare l'assenza di iperkaliemia e di danno renale. Si raccomanda uno stretto controllo della potassiemia e della creatinemia nel primo mese di trattamento, inizialmente una volta a settimana e in seguito mensilmente. **Racecadotril:** È noto che gli ACE inibitori (ad es. perindopril) possono causare angioedema. Questo rischio può essere aumentato quando usati in concomitanza con racecadotril (un medicinale utilizzato per il trattamento della diarrea acuta). **Inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus):** I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR possono presentare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4). **Uso concomitante da tenere in considerazione riferito a bisoprololo** **Meflochina:** Incremento del rischio di bradicardia. **Inibitori delle monoaminoossidasi (eccetto inibitori delle MAO-B):** Incremento dell'effetto ipotensivo dei beta-bloccanti, ma anche rischio di crisi ipertensive. **Riferito a perindopril** **Gliptine (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina):** Aumento del rischio di angioedema, dovuto alla diminuita attività della dipeptidil peptidasi IV (DPP IV) per effetto della gliptina, in pazienti in co-trattamento con un ACE inibitore. **Oro:** Reazioni nitritoidi (i sintomi comprendono iperemia del viso, nausea, vomito ed ipotensione) sono state riportate raramente in pazienti in terapia con sali d'oro iniettabili (aurofarmolato di sodio) e terapia concomitante con un ACE inibitore, incluso perindopril. **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento** **Gravidanza:** Sulla base dei dati disponibili sui monocomponenti, Cosyrel non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza. **Bisoprololo** Il bisoprololo ha effetti farmacologici che possono risultare dannosi per la gravidanza e/o per il feto/neonato (riduce la perfusione placentare, il che è stato associato a ritardo della crescita, morte intrauterina, aborto o travaglio precoce e reazioni avverse (ad es. ipoglicemia e bradicardia)

a carico del feto o del neonato). Qualora fosse necessario il trattamento con agenti betabloccanti, è preferibile utilizzare agenti bloccanti specifici per l'adrenorecettore di tipo beta1. Non è raccomandato l'uso di bisoprololo durante la gravidanza a meno che non sia strettamente necessario. Qualora il trattamento con bisoprololo fosse necessario, devono essere monitorati il flusso sanguigno utero-placentare e la crescita del feto. In caso di effetti dannosi sulla gravidanza o sul feto, deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. Il neonato deve essere costantemente monitorato. I sintomi di ipoglicemia e bradicardia si manifestano generalmente entro i primi 3 giorni. **Perindopril** L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità in seguito all'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha fornito dati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. A meno che non sia considerato essenziale il proseguimento del trattamento con un ACE inibitore, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono ricorrere ad una terapia antiipertensiva alternativa con un 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 l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il 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 monitorati per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). **Allattamento:** Cosyrel non è raccomandato durante l'allattamento al seno. Non è noto se il bisoprololo venga secreto nel latte materno. Per questo motivo, l'allattamento al seno non è raccomandato durante la somministrazione di bisoprololo. Poiché non sono disponibili dati relativi all'uso di perindopril durante l'allattamento al seno, 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 nati prematuri. **Fertilità:** Non vi sono dati clinici disponibili relativi agli effetti di Cosyrel sulla fertilità. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Cosyrel non influisce direttamente sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari ma in alcuni pazienti possono verificarsi reazioni individuali legate alla pressione sanguigna bassa, in particolare all'inizio del trattamento o in seguito a variazioni del medicinale ed in caso di assunzione contemporanea di alcol. Di conseguenza, la capacità di guidare veicoli o usare macchinari può essere compromessa. **Effetti indesiderati** Riassunto del profilo di sicurezza: Le reazioni avverse più comunemente riportate con il bisoprololo includono cefalea, capogiro, peggioramento dell'insufficienza cardiaca, ipotensione, estremità fredde, nausea, vomito, dolore addominale, diarrea, stipsi, astenia ed affaticamento. Le reazioni avverse più comuni riportate negli studi clinici ed osservate con il perindopril includono cefalea, capogiri, vertigini, parestesia, disturbi della vista, tinnito, ipotensione, tosse, dispnea, nausea, vomito, dolore addominale, diarrea, stipsi, disgeusia, dispepsia, eruzioni cutanee, prurito, crampi muscolari e astenia. **Label: riassuntiva delle reazioni avverse:** I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante gli studi clinici e/o l'uso post-marketing con bisoprololo o perindopril, somministrati singolarmente, e sono raggruppati per sistemi e organi in accordo alla classificazione MedDRA, sotto intervalli di frequenza in base alla seguente convenzione: 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 ($<1/10.000$); frequenza non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza	
		Bisoprololo	Perindopril
Infezioni ed infestazioni	Rinite	Raro	Molto raro
	Eosinofilia	-	Non comune*
	Agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Pancitopenia	-	Molto raro
	Leucopenia	-	Molto raro
	Neutropenia (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Anemia emolitica in pazienti con deficit congenito di G-6PDH	-	Molto raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipotiglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	-	Non comune*
	Iperkaliemia, reversibile alla sospensione	-	Non comune*
	Iponatriemia	-	Non comune*
	Cambiamenti di umore	-	Non comune
	Disturbi del sonno	Non comune	Non comune
Disturbi psichiatrici	Depressione	Non comune	-
	Incubi, allucinazioni	Raro	-
	Confusione	-	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	Cefalea**	Comune	Comune
	Capogiro**	Comune	Comune
	Vertigini	-	Comune
	Disgeusia	-	Comune
	Parestesia	-	Comune
	Sonnolenza	-	Non comune*
	Sincope	Raro	Non comune*
Patologie dell'occhio	Danni visivi	-	Comune
	Flusso lacrimale ridotto (da tenere in considerazione se il paziente usa le lenti)	Raro	-
	Congiuntivite	Molto raro	-
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito	-	Comune
	Disturbi dell'udito	Raro	-
Patologie cardiache	Palpazioni	-	Non comune*
	Tachicardia	-	Non comune*
	Bradycardia	Molto comune	-
	Peggioramento dell'insufficienza cardiaca	Comune	-
	Disturbi della conduzione AV	Non comune	-
	Aritmia	-	Molto raro
	Angina pectoris	-	Molto raro
	Infarto miocardico possibilmente secondario ad una eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro

Patologie vascolari	Ipotensione ed effetti correlati all'ipotensione	Comune	Comune
	Sensazione di freddo o intorpidimento delle estremità	Comune	-
	Ipotensione ortostatica	Non comune	-
	Vasculite	-	Non comune*
	Infarto miocardico possibilmente secondario ad una eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Fenomeno di Raynaud	-	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	-	Comune
	Dispnea	-	Comune
	Broncospasmo	Non comune	Non comune
	Polmonite eosinofila	-	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune	Comune
	Costipazione	Comune	Comune
	Diarrea	Comune	Comune
	Nausea	Comune	Comune
	Vomito	Comune	Comune
	Dispepsia	-	Comune
	Secchezza della bocca	-	Non comune
	Pancreatite	-	Molto raro
Patologie epatobiliari	Epatite sia citolitica che colestatica (vedere paragrafo 4.4)	Raro	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	-	Comune
	Prurito	-	Comune
	Angioedema del viso, estremità, labbra, membrane mucose, lingua, glottide e/o laringe (vedere paragrafo 4.4)	-	Non comune
	Orticaria	-	Non comune
	Reazioni di fotosensibilità	-	Non comune*
	Pemfigoide	-	Non comune*
	Iperidrosi	-	Non comune
	Reazioni di ipersensibilità (prurito, rossore, rash)	Raro	-
	Aggravamento della psoriasi	-	Raro*
	Eritema multiforme	-	Molto raro
	Alopecia	Molto raro	-
	I beta-bloccanti possono provocare o peggiorare la psoriasi o indurre rash simili alla psoriasi	Molto raro	-
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari	Non comune	Comune
	Debolezza muscolare	Non comune	-
	Artralgia	-	Non comune*
	Mialgia	-	Non comune*
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale	-	Comune
	Insufficienza renale acuta	-	Molto raro
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile	-	Non comune
	Impotenza	Raro	-
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Comune	Comune
	Affaticamento	Comune	-
	Dolore al petto	-	Non comune*
	Malessere	-	Non comune*
	Edema periferico	-	Non comune*
	Piressia	-	Non comune*
Esami diagnostici	Aumento dell'urea nel sangue	-	Non comune*
	Aumento della creatinina nel sangue	-	Non comune*
	Aumento degli enzimi epatici	Raro	Raro
	Aumento della bilirubina nel sangue	-	Raro
	Aumento dei trigliceridi	Raro	-
Ridotta emoglobina e ridotto ematocrito (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Caduta	-	Non comune*

*La frequenza è calcolata dagli studi clinici per reazioni avverse rilevate da segnalazioni spontanee. **Questi sintomi occorrono in modo particolare all'inizio della terapia. Generalmente sono di media entità e spesso scompaiono entro 1-2 settimane

Sono stati riportati casi di SIADH in pazienti in trattamento con altri ACE inibitori. La SIADH è da considerarsi una complicazione molto rara ma possibile, associata al trattamento con un ACE inibitore, incluso perindopril. 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 in merito al sovradosaggio di Cosyrel nell'uomo. **Bisoprololo Sintomi:** Generalmente i segni attesi più comuni conseguenti al sovradosaggio di un beta-bloccante sono: bradicardia, ipotensione, broncospasmo, insufficienza cardiaca acuta e ipoglicemia. Ad oggi sono stati riferiti pochi casi di sovradosaggio con bisoprololo (massimo: 2000 mg) in pazienti con ipertensione e/o malattia cardiaca coronarica, nei quali sono state osservate bradicardia e/o ipotensione; tutti i pazienti si sono ristabiliti. La sensibilità ad una singola dose elevata di bisoprololo varia ampiamente da persona a persona ed i pazienti affetti da insufficienza

cardiaca sono probabilmente molto sensibili. **Trattamento:** In generale, in caso di sovradosaggio, il trattamento con bisoprololo deve essere interrotto e deve essere effettuato un trattamento sintomatico e di supporto. Dati limitati suggeriscono che il bisoprololo è fortemente dializzabile. In base alle azioni farmacologiche attese ed alle raccomandazioni per altri beta-bloccanti, occorre prendere in considerazione le seguenti misure generali, come da esigenze cliniche. **Bradicardia:** somministrare atropina per via endovenosa. Se la risposta è inadeguata, è possibile somministrare con cautela isoprenalina o un altro agente con proprietà cronotrope positive. In alcune circostanze può rivelarsi necessario l'inserimento di un pacemaker transvenoso. **Ipotensione:** somministrare fluidi e vasopressori per via endovenosa. La somministrazione di glucagone per via endovenosa può risultare d'aiuto. **Blocco AV (di II o III grado):** i pazienti devono essere attentamente monitorati e trattati con infusione di isoprenalina o inserimento di un pacemaker cardiaco transvenoso. **Peggioramento acuto dell'insufficienza cardiaca:** somministrare per via endovenosa diuretici, agenti inotropi e vasodilatatori. **Broncospasmo:** somministrare terapia broncodilatatoria come isoprenalina, medicinali beta2 simpaticomimetici e/o aminofillina. **Ipaglicemia:** somministrare glucosio per via endovenosa. **Perindopril Sintomi:** Sono disponibili dati limitati in caso di sovradosaggio per l'uomo. I sintomi associati al sovradosaggio di ACE inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, vertigini, ansia e tosse. **Trattamento:** Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio è l'infusione endovenosa di cloruro di sodio soluzione 9 mg/ml (0,9%). In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione di shock. Se disponibile, può essere anche considerato il trattamento con angiotensina II per infusione e/o catecolamine per via endovenosa. Il perindopril può essere rimosso dalla circolazione con emodialisi (vedere paragrafo 4.4). La terapia con pacemaker è indicata per la bradicardia resistente alla terapia. I segni vitali, elettroliti sierici e concentrazioni della creatinina devono essere monitorati continuamente. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori, altre combinazioni. Codice ATC: C09BX02. **Meccanismo di azione Bisoprololo** Il bisoprololo è un agente bloccante del beta 1-adrenorecettore altamente selettivo, privo di attività intrinseca di stimolazione e relativa stabilizzazione di membrana. Presenta solamente una bassa affinità per il recettore beta 2 della muscolatura liscia dei bronchi e dei vasi, come anche per i recettori beta 2 che intervengono nella regolazione metabolica. Pertanto, generalmente non è atteso che il bisoprololo possa influenzare la resistenza delle vie aeree e gli effetti metabolici beta 2-mediati. La sua beta 1-selettività si estende oltre il range di dosaggio terapeutico. **Perindopril** Il perindopril è un inibitore dell'enzima che converte l'angiotensina I in angiotensina II (enzima di conversione dell'angiotensina - ACE). L'enzima di conversione, o chininasi, è un'enzima che consente la conversione dell'angiotensina I nel vasocostrittore angiotensina II e la degradazione della bradichinina, agente vasodilatatore, in un eptapeptide inattivo. L'inibizione dell'ACE determina una riduzione dell'angiotensina II nel plasma, che porta ad un aumento dell'attività della renina plasmatica (per inibizione del feedback negativo del rilascio di renina) e ad una ridotta secrezione di aldosterone. Poiché l'ACE inattiva la bradichinina, l'inibizione dell'ACE si traduce anche in un aumento di attività dei sistemi kallikrein-chinina circolanti e locali (e quindi anche con attivazione del sistema delle prostaglandine). È possibile che questo meccanismo contribuisca all'azione degli ACE-inibitori di abbassamento della pressione sanguigna e sia parzialmente responsabile di alcuni dei loro effetti indesiderati (ad es. la tosse). Il perindopril agisce attraverso il suo metabolita attivo, il perindoprilato. Gli altri metaboliti non mostrano l'inibizione dell'attività dell'ACE *in vitro*. **Effetti di farmacodinamica Bisoprololo** Il bisoprololo non ha significativi effetti inotropi negativi. Il bisoprololo raggiunge i suoi massimi effetti 3-4 ore dopo la somministrazione. A causa dell'emivita di 10-12 ore, il bisoprololo agisce per 24 ore. Gli effetti massimi di abbassamento della pressione del sangue del bisoprololo sono generalmente raggiunti dopo 2 settimane. Nella somministrazione acuta nei pazienti con malattia coronarica senza insufficienza cardiaca cronica il bisoprololo riduce la frequenza cardiaca e la gittata sistolica e quindi la portata cardiaca ed il consumo di ossigeno del cuore. Nella somministrazione cronica la resistenza periferica inizialmente elevata diminuisce. La diminuzione dell'attività della renina plasmatica si propone come un meccanismo di azione alla base dell'effetto antipertensivo dei beta-bloccanti. Il bisoprololo riduce la risposta simpatico-adrenergica bloccando i recettori cardiaci beta-adrenergici. Ciò si traduce in una diminuzione della frequenza cardiaca e della contrattilità, causando una riduzione del consumo di ossigeno da parte del miocardio, che è l'effetto desiderato nel caso di angina associata con sottostante malattia coronarica. **Perindopril ipertensione:** Il perindopril è attivo in tutti i gradi di ipertensione: lieve, moderata, grave; viene osservata una riduzione della pressione sanguigna sistolica e diastolica in entrambe le posizioni, supina ed in piedi. Il perindopril riduce la resistenza vascolare periferica, con conseguente riduzione della pressione arteriosa. Di conseguenza, aumenta il flusso sanguigno periferico, senza alcun effetto sulla frequenza cardiaca. Di regola aumenta il flusso sanguigno renale, mentre il tasso di filtrazione glomerulare (GFR) rimane generalmente inalterato. **Insufficienza cardiaca: Cosyrel 5mg/5mg, Cosyrel 10mg/5mg:** il perindopril riduce il lavoro del cuore attraverso una riduzione del pre-carico e del post-carico. **Efficacia e sicurezza clinica Bisoprololo** Un totale di 2.647 pazienti sono stati inclusi nello studio CIBIS II. L'83% (n=2.202) era in classe NYHA III ed il 17% (n=445) era in classe NYHA IV. I pazienti avevano un'insufficienza cardiaca sistolica sintomatica stabile (frazione di eiezione <35%, sulla base dell'ecocardiogramma). La mortalità totale è stata ridotta dal 17,3% all'11,8% (riduzione relativa 34%). Sono stati osservati una diminuzione della morte improvvisa (3,6% vs 6,3%, riduzione relativa del 44%) ed un ridotto numero di episodi di insufficienza cardiaca che richiedevano il ricovero ospedaliero (12% vs 17,6%, riduzione relativa del 36%). Inoltre, è stato dimostrato un significativo miglioramento dello stato funzionale secondo la classificazione NYHA. Durante l'avvio della terapia e la titolazione del bisoprololo, è stato osservato il ricovero ospedaliero a causa di bradicardia (0,53%), ipotensione (0,23%), e scompenso acuto (4,97%), ma l'incidenza non è stata più frequente rispetto al gruppo placebo (0%, 0,3% e 6,74%). Il numero di infarti fatali ed invalidanti durante il periodo totale di studio è stato di 20 nel gruppo del bisoprololo e di 15 nel gruppo placebo. Lo studio CIBIS III ha esaminato 1010 pazienti di età ≥ 65 anni con insufficienza cardiaca cronica da lieve a moderata (CHF; classe NYHA II o III) e con frazione di eiezione del ventricolo sinistro ≤35%, che non erano stati precedentemente trattati con ACE-inibitori, beta-bloccanti, o sartani. I pazienti sono stati trattati con una combinazione di bisoprololo ed enalapril per 6-24 mesi dopo un trattamento iniziale di 6 mesi con bisoprololo o enalapril. C'è stata una tendenza verso una maggiore frequenza di peggioramento dell'insufficienza cardiaca cronica quando il bisoprololo è stato utilizzato come trattamento iniziale a 6 mesi. La non inferiorità del primo trattamento con bisoprololo rispetto al primo trattamento con enalapril non è stata dimostrata nelle analisi per-protocollo, anche se le due strategie per l'inizio del trattamento CHF hanno mostrato un tasso simile di morte e ricovero in ospedale come endpoint primario combinato alla fine dello studio (32,4% nel gruppo del bisoprololo rispetto al 33,1% nel gruppo enalapril, popolazione per-protocollo). Lo studio dimostra che il bisoprololo può essere utilizzato anche nei pazienti anziani con insufficienza cardiaca cronica con malattia da lieve a moderata. **Perindopril ipertensione** Il perindopril è attivo in tutti i gradi di ipertensione: lieve, moderata, grave; viene osservata una riduzione della pressione sanguigna sistolica e diastolica in entrambe le posizioni supina ed in piedi. Il perindopril riduce la resistenza vascolare periferica, con conseguente riduzione della pressione arteriosa. Di conseguenza, aumenta il flusso sanguigno periferico, senza alcun effetto sulla frequenza cardiaca. Il flusso sanguigno renale di regola aumenta, mentre il GFR è di solito invariato. L'attività antipertensiva è massima tra le 4 e le 6 ore dopo una dose singola e si mantiene per almeno 24 ore: gli effetti di valle sono circa il 87-100% dell'effetto di picco. La riduzione della pressione arteriosa avviene rapidamente. Nei pazienti che rispondono la normalizzazione è raggiunta entro un mese e si mantiene senza la comparsa di tachiflasi. L'interruzione del trattamento non porta ad un effetto di rimbalzo. Il perindopril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra. Nell'uomo, è stato confermato che il perindopril mostra proprietà vasodilatatorie. Migliora l'elasticità dei grossi tronchi arteriosi e riduce il rapporto media/lume delle piccole arterie. Una terapia aggiuntiva con un diuretico tiazidico produce una sinergia di tipo additivo. La combinazione di un ACE inibitore e di un

tiazidico riduce inoltre il rischio di ipokaliemia indotta dal trattamento diuretici. **Insufficienza cardiaca Cosyrel 5mg/5mg, Cosyrel 10mg/5mg** studi in pazienti con insufficienza cardiaca hanno evidenziato: - Diminuzione della pressione di riempimento ventricolare sinistra e destra, - Riduzione delle resistenze vascolari periferiche totali, - Aumento della portata cardiaca e miglioramento dell'indice cardiaco. In studi comparativi, la prima somministrazione di 2,5 mg di perindopril arginina in pazienti con insufficienza cardiaca da lieve a moderata non è stata associata ad una riduzione significativa della pressione arteriosa rispetto al placebo. **Pazienti con malattia coronarica stabile** Lo studio EUROPA è uno studio clinico multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato, della durata di 4 anni. Dodicimiladuecentodiciotto (12.218) pazienti di età superiore a 18 anni sono stati randomizzati in un gruppo trattato con 8 mg di perindopril tert-butilamina (equivalenti a 10 mg di perindopril arginina) (n=6.110) o in un gruppo trattato con il placebo (n=6.108). La popolazione dello studio aveva evidenza di malattia coronarica senza evidenza di segni clinici di insufficienza cardiaca. Complessivamente, il 90% dei pazienti aveva avuto un precedente infarto miocardico e/o una precedente rivascolarizzazione coronarica. La maggior parte dei pazienti ha ricevuto il medicinale in studio in aggiunta alla terapia convenzionale, tra cui gli inibitori piastinici, ipolipemizzanti e beta-bloccanti. Il principale criterio di efficacia è stata la combinazione di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e/o arresto cardiaco con rianimazione riuscita. Il trattamento con 8 mg di perindopril tert-butilamina (equivalente a 10 mg di perindopril arginina) una volta al giorno ha comportato una riduzione assoluta significativa dell'endpoint primario dell'1,9% (riduzione del rischio relativo del 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - p<0,001). Nei pazienti con una storia di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione, è stata osservata rispetto al placebo una riduzione assoluta del 2,2% corrispondente ad una RRR del 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] - p<0,001) nell'endpoint primario. In un sottogruppo di pazienti trattati con beta-bloccanti facenti parte dello studio EUROPA, definito in un'analisi post-hoc, l'aggiunta di perindopril ai beta-bloccanti (n=3789) ha mostrato una riduzione significativa assoluta del 2,2% (riduzione del rischio relativo del 24%, 95% CI [9,5; 36,4]) rispetto ai beta-bloccanti senza perindopril (n=3745), rispetto alla combinazione di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico e/o arresto cardiaco non fatale con rianimazione riuscita. **Dati da studi clinici per il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)** Due ampi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone ed in combinazione con Ramipril Globale Endpoint Trial) e VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'impiego in 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 ad evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno mostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di ipertensione, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. **Dati da studi clinici per la duplice azione di un ACE-inibitore ed un antagonista del recettore dell'angiotensina II** Non sono disponibili dati con Cosyrel nei bambini. L'Agenzia Europea per i Medicinali ha concesso una deroga specifica di prodotto per Cosyrel per tutti i sottogruppi di popolazione pediatrica per il trattamento della malattia ischemica coronarica stabile e insufficienza cardiaca cronica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). **5.2 Proprietà farmacocinetiche** La velocità e il grado di assorbimento di bisoprololo e perindopril in Cosyrel non sono significativamente diversi, rispettivamente, dalla velocità e grado di assorbimento di bisoprololo e perindopril quando assunti da soli in monoterapia. **Bisoprololo Assorbimento** Il bisoprololo è assorbito quasi completamente (>90%) dal tratto gastrointestinale e, a causa del suo ridotto metabolismo di primo passaggio nel fegato (approssimativamente 10%), ha un'elevata biodisponibilità dopo la somministrazione orale, pari approssimativamente al 90%. **Distribuzione** Il volume di distribuzione è di 3,5 l/kg. Il legame del bisoprololo con le proteine plasmatiche è di circa il 30%. **Biotrasformazione ed eliminazione** Il bisoprololo viene eliminato dall'organismo attraverso due vie. Il 50% è trasformato in metaboliti inattivi a livello epatico, eliminati per via renale. Il rimanente 50% è escreto per via renale, inalterato. La clearance totale è di circa 15 l/ora. L'emivita plasmatica di eliminazione (10-12 ore) garantisce 24 ore di efficacia terapeutica dopo una somministrazione giornaliera. **Popolazioni speciali** La cinetica del bisoprololo è lineare ed indipendente dall'età. Dal momento che l'eliminazione avviene in uguale misura nei reni e nel fegato, non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti condanno della funzionalità epatica o con insufficienza renale. La farmacocinetica del bisoprololo in pazienti con insufficienza cardiaca cronica e compromissione della funzionalità epatica o renale non è stata studiata. In pazienti con insufficienza cardiaca cronica (NYHA classe III) i livelli plasmatici del bisoprololo sono più elevati e l'emivita è prolungata rispetto a quanto osservato nei volontari sani. La massima concentrazione plasmatica allo stato stazionario è di 64±21 ng/ml per una dose giornaliera di 10 mg e l'emivita è di 17±5 ore. **Perindopril Assorbimento** Dopo somministrazione orale, l'assorbimento del perindopril è rapido ed il picco di concentrazione viene raggiunto entro 1 ora. L'emivita plasmatica del perindopril è di 1 ora. **Distribuzione** Il volume di distribuzione è di circa 0,2 l/kg per il perindoprilato libero. Il legame del perindoprilato alle proteine plasmatiche è del 20%, principalmente all'enzima di conversione dell'angiotensina, ma è concentrazione-dipendente. **Biotrasformazione** Il perindopril è un pro-farmaco. Il ventisette per cento della dose somministrata di perindopril raggiunge il circolo ematico come metabolita perindoprilato attivo. Oltre al perindoprilato attivo, il perindopril produce cinque metaboliti tutti inattivi. Il picco di concentrazione plasmatica del perindoprilato viene raggiunto entro 3-4 ore. Poiché l'assunzione di cibo riduce la conversione a perindoprilato e dunque la biodisponibilità, il perindopril arginina deve essere somministrato per via orale in dose singola giornaliera al mattino prima del pasto. **Eliminazione** Il perindoprilato viene eliminato con le urine e l'emivita terminale della frazione libera è di circa 17 ore, con conseguente stato stazionario entro 4 giorni. **Linearità** È stata dimostrata una proporzionalità lineare tra la dose di perindopril e la sua esposizione plasmatica. **Popolazioni speciali:** L'eliminazione del perindoprilato è ridotta nei pazienti anziani, ed anche nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale. Un aggiustamento della dose in caso di insufficienza renale è opportuno a seconda del grado di compromissione (clearance della creatinina). La clearance di dialisi del perindoprilato è pari a 70 ml/min. La cinetica del perindopril viene modificata nei pazienti con cirrosi epatica: la clearance epatica della molecola madre è ridotta della metà. Tuttavia, la quantità di perindoprilato formatosi non viene ridotta e, pertanto, non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). **5.3 Dati preclinici di sicurezza Bisoprololo** I dati preclinici non evidenziano nessun particolare rischio per l'uomo in base agli studi convenzionali condotti su sicurezza farmacologica, tossicità per dose ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogeno. Negli studi di tossicologia riproduttiva il bisoprololo non ha avuto effetti sulla fertilità o altri risultati generali sulla riproduzione. Come altri beta-bloccanti, il bisoprololo ha provocato tossici-

tà in gravidanza (diminuzione dell'assunzione di cibo e perdita di peso) e tossicità embrio-fetale (aumento dell'incidenza del riassorbimento, diminuzione del peso alla nascita e ritardo nello sviluppo fisico) ad alte dosi, ma non ha mostrato effetti teratogeni. **Perindopril** Negli studi di tossicità orale cronica (ratti e scimmie), l'organo bersaglio è risultato essere il rene, con danno reversibile. Nessuna mutagenicità è stata osservata né in vitro né in vivo. Studi di tossicologia riproduttiva (ratti, topi, conigli e scimmie) non hanno mostrato alcun segno di embriotossicità o teratogenicità. Tuttavia, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, come classe, hanno dimostrato di indurre effetti avversi sullo sviluppo del feto in fase avanzata, con conseguente morte fetale e difetti congeniti nei roditori e conigli: sono stati osservati lesioni renali ed un aumento della mortalità peri- e post-natale. La fertilità non è stata compromessa nei maschi o nelle femmine di ratto. Non è stata osservata alcun carcinogenicità negli studi a lungo termine condotti in ratti e topi. **Valutazione del rischio ambientale:** Cosyrel contiene sostanze attive conosciute, il bisoprololo ed il perindopril. Cosyrel sarà prescritto come terapia diretta sostitutivo rispetto a singole dosi di bisoprololo e perindopril, pertanto non ci sarà alcun aumento dell'esposizione ambientale. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** Nucleo della compressa: Cellulosa microcristallina PH 102 (E460), Calcio carbonato (E170), Amido di mais pregelatinizzato, Sodio amido glicolato di tipo A (E468), Silice anidra colloidale (E551), Magnesio stearato (E572), Sodio croscarmellosso (E468), Film di rivestimento della compressa: Glicerolo (E422), Ipromellosa (E464), Macrogol 6000, Magnesio stearato (E572), Titanio biossido (E171), Ferro ossido giallo (E172), Ferro ossido rosso (E172). **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** Contenitore per compresse in polipropilene da 10 compresse rivestite con film: 24 mesi. Contenitore per compresse in polipropilene da 28 o 30 compresse rivestite con film: 30 mesi. Contenitore per compresse in polietilene ad alta densità da 100 compresse rivestite con film: 30 mesi. Contenitore per compresse da 10 compresse rivestite con film: una volta aperto, Cosyrel deve essere utilizzato entro 20 giorni. Contenitore per compresse da 28 o 30 compresse rivestite con film: una volta aperto, Cosyrel deve essere utilizzato entro 60 giorni. Contenitore per compresse da 100 compresse rivestite con film: una volta aperto, Cosyrel deve essere utilizzato entro 100 giorni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Questo medicinale non richiede nessuna condizione particolare per la conservazione e la manipolazione. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** Contenitore per compresse da 10, 28 o 30 compresse rivestite con film: contenitore per compresse in polipropilene bianco, munito di un riduttore di flusso di polietilene a bassa densità e di un tappo opaco bianco contenente un gel essiccante. Contenitore per compresse da 100 compresse rivestite con film: contenitore per compresse in polietilene ad alta densità munito di un tappo in polipropilene contenente un essiccante. Confezione da 1 contenitore per compresse da 10, 28, 30 o 100 compresse rivestite con film. Confezione da 3 contenitori per compresse da 28 o 30 compresse rivestite con film. Confezione da 4 contenitori per compresse da 30 compresse rivestite con film. 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** Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284, Suresnes Cedex, Francia.

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

Cosyrel 5 mg/5 mg

AIC n. 044256016 - "5mg/5mg Compresse rivestite con film" 10 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256218 - "5mg/5mg Compresse rivestite con film" 28 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256228 - "5mg/5mg Compresse rivestite con film" 30 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256220 - "5mg/5mg Compresse rivestite con film" 84 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256131 - "5mg/5mg Compresse rivestite con film" 90 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256030 - "5mg/5mg Compresse rivestite con film" 100 Compresse in Contenitore Hdpe
AIC n. 044256143 - "5mg/5mg Compresse rivestite con film" 120 Compresse in Contenitore Pp

Cosyrel 5 mg/10 mg

AIC n. 044256042 - "5mg/10mg Compresse rivestite con film" 10 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256232 - "5mg/10mg Compresse rivestite con film" 28 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256055 - "5mg/10mg Compresse rivestite con film" 30 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256244 - "5mg/10mg Compresse rivestite con film" 84 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256156 - "5mg/10mg Compresse rivestite con film" 90 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256067 - "5mg/10mg Compresse rivestite con film" 100 Compresse in Contenitore Hdpe
AIC n. 044256168 - "5mg/10mg Compresse rivestite con film" 120 Compresse in Contenitore Pp

Cosyrel 10 mg/5 mg

AIC n. 044256079 - "10mg/5mg Compresse rivestite con film" 10 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256257 - "10mg/5mg Compresse rivestite con film" 28 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256081 - "10mg/5mg Compresse rivestite con film" 30 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256269 - "10mg/5mg Compresse rivestite con film" 84 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256170 - "10mg/5mg Compresse rivestite con film" 90 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256093 - "10mg/5mg Compresse rivestite con film" 100 Compresse in Contenitore Hdpe
AIC n. 044256182 - "10mg/5mg Compresse rivestite con film" 120 Compresse in Contenitore Pp

Cosyrel 10 mg/10 mg

AIC n. 044256105 - "10mg/10mg Compresse rivestite con Film" 10 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256271 - "10mg/10mg Compresse rivestite con Film" 28 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256117 - "10mg/10mg Compresse rivestite con Film" 30 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256283 - "10mg/10mg Compresse rivestite con Film" 84 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256194 - "10mg/10mg Compresse rivestite con Film" 90 Compresse in Contenitore Pp
AIC n. 044256129 - "10mg/10mg Compresse rivestite con Film" 100 Compresse in Contenitore Hdpe
AIC n. 044256206 - "10mg/10mg Compresse rivestite con Film" 120 Compresse in Contenitore Pp

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE 23 Marzo 2016. 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO Febbraio 2020.

Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica (RR). Classe A.

COSYREL 5mg/5mg: Prezzo al pubblico: € 10,48

COSYREL 5mg/10mg: Prezzo al pubblico: € 10,48

COSYREL 10mg/5mg: Prezzo al pubblico: € 10,89

COSYREL 10mg/10mg: Prezzo al pubblico: € 10,89

Tali prezzi potrebbero essere soggetti a variazioni determinate da provvedimenti legislativi.

TRIVERAM®

Atorvastatina + Perindopril + Amlodipina

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Triveram, 10mg/5mg/5mg compresse rivestite con film [Triveram, 20mg/5mg/5mg compresse rivestite con film] [Triveram, 20mg/10mg/5mg compresse rivestite con film] [Triveram, 20mg/10mg/10mg compresse rivestite con film] [Triveram, 40mg/10mg/10mg compresse rivestite con film].

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA Una compressa rivestita con film contiene 10,82 mg di atorvastatina calcio triidrato, equivalenti a 10 mg di atorvastatina, 5 mg di perindopril arginina, equivalenti a 3,40 mg di perindopril e 6,94 mg di amlodipina besilato, equivalenti a 5 mg di amlodipina. [Una compressa rivestita con film contiene 21,64 mg di atorvastatina calcio triidrato, equivalenti a 20 mg di atorvastatina, 10 mg di perindopril arginina, equivalenti a 6,79 mg di perindopril e 6,94 mg di amlodipina besilato, equivalenti a 5 mg di amlodipina]. [Una compressa rivestita con film contiene 21,64 mg di atorvastatina calcio triidrato, equivalenti a 20 mg di atorvastatina, 10 mg di perindopril arginina, equivalenti a 6,79 mg di perindopril e 6,94 mg di amlodipina besilato, equivalenti a 5 mg di amlodipina]. [Una compressa rivestita con film contiene 43,28 mg di atorvastatina calcio triidrato, equivalenti a 40 mg di atorvastatina, 10 mg di perindopril arginina, equivalenti a 6,79 mg di perindopril e 13,87 mg di amlodipina besilato, equivalenti a 10 mg di amlodipina].

Eccezioni con effetti noti: lattosio monoidrato (27,46 mg per Triveram 10/5/5 mg, 54,92 mg per Triveram 20/5/5 mg, 20/10/5 mg e 20/10/10 mg, e 109,84 mg per Triveram 40/10/10 mg). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA Compressa rivestita con film. Triveram 10/5/5 mg: compressa rivestita con film, di colore giallo, rotonda, di 7 mm di diametro, con un raggio di curvatura di 25 mm, incisa con "1" su un lato e con "☞" sull'altro. [Triveram 20/5/5 mg: compressa rivestita con film, di colore giallo, rotonda, di 8,8 mm di diametro, con un raggio di curvatura di 32 mm, incisa con "2" su un lato e con "☞" sull'altro.] [Triveram 20/10/5 mg: compressa rivestita con film, di colore giallo, di forma quadrata, di 9 mm di lunghezza, un raggio di curvatura di 16 mm, con inciso "3" su un lato e con "☞" sull'altro.] [Triveram 20/10/10 mg: compressa rivestita con film, di colore giallo, di forma oblunga di 12,7 mm di lunghezza e 6,35 mm di larghezza, con inciso "4" su un lato e con "☞" sull'altro.] [Triveram 40/10/10 mg: compressa rivestita con film, di colore giallo, di forma oblunga di 16 mm di lunghezza e 8 mm di larghezza, con inciso "5" su un lato e con "☞" sull'altro.]

4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche Triveram è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale e/o della coronaropatia, in associazione con ipercolesterolemia primaria o iperlipidemia mista, come terapia di sostituzione in pazienti adulti già adeguatamente controllati con atorvastatina, perindopril e amlodipina, somministrati in concomitanza allo stesso dosaggio della combinazione. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Posologia La posologia normale è di una compressa una volta al giorno. La combinazione a dose fissa non è idonea per la terapia iniziale. Se è richiesta una modifica della posologia, deve essere eseguita una titolazione dei singoli componenti. **Co-somministrazione con altri medicinali** (vedere paragrafi 4.4 e 4.5) Nei pazienti che assumono farmaci antivirali per l'epatite C contenenti elbasvir/grazoprevir in concomitanza con Triveram, la dose di atorvastatina in Triveram non deve superare i 20 mg/die. **Compromissione renale** (vedere paragrafo 4.4) Triveram può essere somministrato a pazienti con clearance della creatinina ≥ 60 ml/min, mentre non è idoneo per pazienti con clearance della creatinina < 60 ml/min. In questi pazienti, va effettuata una titolazione individuale della dose con i singoli componenti. **Anziani** (vedere paragrafi 4.4 e 5.2) I pazienti anziani possono essere trattati con Triveram in base alla funzione renale. **Compromissione epatica** (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2) Triveram deve essere impiegato con cautela in pazienti con compromissione epatica. Triveram è controindicato in pazienti con malattia del fegato in fase attiva. **Popolazione pediatrica** La sicurezza e l'efficacia di Triveram in bambini ed adolescenti non è stata stabilita. Non sono disponibili dati in merito. Pertanto, l'impiego in bambini ed adolescenti va evitato. **Modo di somministrazione** Uso orale. Le compresse di Triveram devono essere assunte come dose singola una volta al giorno, al mattino, prima del pasto. **4.3 Controindicazioni** • Ipersensibilità ai principi attivi o ad un qualsiasi altro ACE inibitore o derivati della diidropiridina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale, elencati al paragrafo 6.1; • Malattia del fegato in fase attiva o innalzamento persistente e inspiegabile delle transaminasi sieriche, sino ad un valore maggiore di 3 volte il limite normale superiore; • Durante la gravidanza, durante l'allattamento al seno ed in donne in età fertile che non adottano appropriate misure contraccettive (vedere paragrafo 4.6); • Uso concomitante di glecaprevir/pibrentasvir, antivirali per il trattamento dell'epatite C; • Ipotensione grave; • Shock (incluso lo shock cardiogeno); • Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (ad es., cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva e stenosi aortica di grado severo); • Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto acuto del miocardio; • Storia di angioedema (edema di Quincke) associato ad una precedente terapia con un ACE inibitore; • Angioedema ereditario o idiopatico; • Uso concomitante di medicinali contenenti aliskiren in pazienti con diabete mellito o compromissione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1); • Uso concomitante di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.4 e 4.5); • Trattamenti extracorporei che causano il contatto del sangue con superfici caricate negativamente (vedere paragrafo 4.5); • Importante stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in caso di un unico rene funzionante (vedere paragrafo 4.4). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego** Le avvertenze speciali e le precauzioni relative a atorvastatina, perindopril e amlodipina sono applicabili a Triveram. **Effetti sul fegato:** A causa del componente atorvastatina contenuto in Triveram, devono essere eseguiti periodicamente i test di funzionalità epatica. Pazienti che sviluppano qualsiasi segno o sintomo che possa suggerire una disfunzione epatica devono eseguire i test di funzionalità epatica. Pazienti che sviluppano aumentati livelli di transaminasi devono essere monitorati sino a risoluzione della condizione di anomalità. Nel caso in cui dovesse persistere un incremento delle transaminasi maggiore di 3 volte rispetto al limite normale superiore (ULN), si deve procedere alla riduzione della dose di atorvastatina impiegando i singoli componenti o evitando la somministrazione di atorvastatina (vedere paragrafo 4.8). Triveram deve essere impiegato con cautela in pazienti consumatori di rilevanti quantità di alcol e/o che hanno una storia di malattia epatica. Raramente, gli ACE inibitori sono stati associati ad una sindrome che si manifesta con ittero colestatico e progredisce verso una necrosi epatica fulminante e (talora) con la morte. Il meccanismo di tale sindrome non è noto. Pazienti che ricevono Triveram che sviluppano ittero o un marcato incremento degli enzimi epatici devono interrompere l'assunzione di Triveram e ricevere un'adeguata assistenza medica (vedere sezione 4.8). L'emivita di amlodipina è prolungata ed i valori di AUC sono più alti in pazienti con funzionalità epatica compromessa; le raccomandazioni per il dosaggio non sono state stabilite. In pazienti con grave compromissione epatica e trattati con Triveram, deve essere effettuato un attento monitoraggio. Tenendo in considerazione l'effetto di atorvastatina, perindopril e amlodipina, Triveram è controindicato in pazienti con malattia del fegato in fase attiva o inspiegabile e persistente innalzamento delle transaminasi sieriche che superino di 3 volte il limite normale superiore. Triveram deve essere impiegato con cautela in pazienti con compromissione epatica ed in pazienti consumatori di rilevanti quantità di alcol e/o che hanno una storia di malattia del fegato. Se è richiesta una modifica della posologia, deve essere effettuata una titolazione dei singoli componenti. **Effetti muscolo-scheletrici:** Atorvastatina, come altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, in rare occasioni può colpire il muscolo scheletrico e causare mialgia, miosite e miopatia, che possono evolvere in rhabdomiolisi, una condizione potenzialmente pericolosa per la

vita, caratterizzata da livelli marcatamente elevati di creatinichinasi (CK) (con valori 10 volte maggiori del normale -ULN-), mioglobinemia, e mioglobinuria che possono portare ad insufficienza renale. **Misurazione della creatinichinasi:** La creatinichinasi (CK) non deve essere misurata a seguito di un intenso esercizio fisico o in presenza di una qualsiasi plausibile causa alternativa di aumento di CK, in quanto ciò rende difficile l'interpretazione del dato. Se i livelli di CK sono significativamente alti al basale (> 5 volte ULN), i livelli devono essere rimisurati entro 5-7 giorni per confermare i risultati. Prima del trattamento: Atorvastatina deve essere prescritta con cautela in pazienti con fattori predisponenti alla rhabdomiolisi. Il livello di CK deve essere misurato prima di iniziare il trattamento con una statina nelle seguenti condizioni: - Compromissione renale; - Ipotroidismo; - Storia personale o familiare di patologie muscolari ereditarie; - Episodi pregressi di tossicità muscolare con una statina o un fibrato; - Storia di malattia epatica e/o di situazioni di consumo di rilevanti quantità di alcol; - Negli anziani (età > 70 anni) la necessità di tale misurazione deve essere considerata in funzione della presenza di altri fattori predisponenti alla rhabdomiolisi; - Situazioni in cui si può verificare un aumento nei livelli plasmatici, come ad esempio in caso di interazioni (vedere paragrafo 4.5) e per particolari popolazioni, incluse le sottopopolazioni genetiche (vedere paragrafo 5.2). In tali situazioni, il rischio del trattamento deve essere considerato in relazione al possibile beneficio, e va effettuato il monitoraggio clinico. Se al basale i livelli di CK sono significativamente elevati (> 5 volte ULN), il trattamento non deve essere iniziato. Durante il trattamento: - Ai pazienti deve essere chiesto di riferire prontamente al medico in caso di dolore, crampi o debolezza muscolare, soprattutto se accompagnati da malessere o febbre. - Se tali sintomi si verificano mentre un paziente è in trattamento con Triveram, devono essere misurati i livelli di CK. Se tali livelli risultano essere significativamente elevati (> 5 volte ULN), il trattamento deve essere interrotto. - Se i sintomi muscolari sono gravi e causano fastidio quotidiano, anche se i livelli di CK sono aumentati sino a valori ≤ 5 volte ULN, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento. - Se i sintomi si risolvono ed i livelli di CK tornano alla normalità, possono essere presi in considerazione la re-introduzione di atorvastatina o l'introduzione di una statina alternativa al dosaggio più basso e sotto stretto monitoraggio. - Triveram deve essere interrotto immediatamente se si manifesta un aumento clinicamente significativo dei livelli di CK (> 10 volte ULN), o se la rhabdomiolisi viene diagnosticata o ritenuta sospetta. **Trattamento concomitante con altri medicinali:** A causa della presenza di atorvastatina, il rischio di rhabdomiolisi aumenta quando Triveram viene somministrato in concomitanza con alcuni medicinali che possono aumentare la concentrazione plasmatica di atorvastatina, come, ad es., i potenti inibitori del CYP3A4 o le proteine di trasporto (ad es., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, stripentolo, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo e inibitori della proteasi dell'HIV, tra cui ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, atazanavir/ritonavir, etc.). Il rischio di miopatia può essere aumentato con l'uso concomitante di gemfibrozil e altri derivati dell'acido fibrico, antivirali per il trattamento dell'epatite C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), eritromicina, niacina o ezetimibe. Se possibile, devono essere prese in considerazione terapie alternative (senza interazioni), in sostituzione di tali medicinali. Ci sono state segnalazioni molto rare di una miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM) durante o dopo il trattamento con alcune statine. La IMNM è clinicamente caratterizzata da persistente debolezza muscolare prossimale ed elevati livelli di creatinichinasi sierica, che persistono nonostante l'interruzione del trattamento con la statina. Nei casi in cui è necessaria la co-somministrazione di questi medicinali con Triveram, il beneficio ed il rischio del trattamento concomitante devono essere considerati con attenzione. Quando i pazienti ricevono medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di atorvastatina, si raccomanda la somministrazione di una dose massima più bassa di atorvastatina, e deve pertanto essere presa in considerazione una titolazione dei singoli componenti verso dosaggi inferiori. Inoltre, nel caso di potenti inibitori del CYP3A4, deve essere preso in considerazione un dosaggio iniziale di atorvastatina più basso e si raccomanda un appropriato monitoraggio clinico di questi pazienti (vedere paragrafo 4.5). A causa della presenza di atorvastatina, Triveram non può essere co-somministrato con formulazioni di acido fusidico per via sistemica o assunto nei 7 giorni successivi al termine del trattamento con acido fusidico. In pazienti in cui l'assunzione di acido fusidico per via sistemica è considerata essenziale, il trattamento a base di statine deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Sono stati riportati casi di rhabdomiolisi (inclusi alcuni fatali) in pazienti che assumevano acido fusidico in combinazione con le statine (vedere paragrafo 4.5). Al paziente deve essere consigliato di consultare immediatamente il medico se si verificano sintomi quali debolezza muscolare, dolore o indolenzimento. La terapia con statine può essere ripresa sette giorni dopo l'assunzione dell'ultima dose di acido fusidico. In circostanze eccezionali, qualora sia necessario un uso prolungato di acido fusidico per via sistemica, come ad es. nel trattamento di gravi infezioni, la necessità di co-somministrare Triveram e acido fusidico, deve essere valutata caso per caso e sotto stretto controllo medico. **Malattia polmonare interstiziale:** Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale sono stati osservati con alcune statine, in particolare con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Si sono manifestate dispnea, tosse non produttiva e deterioramento delle condizioni generali di salute (astenia, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato la malattia polmonare interstiziale, la terapia con Triveram deve essere interrotta. **Diabete mellito:** Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come classe di composti, aumentano il glucosio nel sangue ed in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono produrre un livello di iperglicemia tale da rendere necessarie le normali cure del paziente diabetico. Tale rischio, tuttavia, è bilanciato dalla riduzione del rischio vascolare ottenuto con l'uso delle statine e quindi non dovrebbe essere motivo di interruzione del trattamento con Triveram. I pazienti a rischio (glucosio a digiuno 5,6-6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², trigliceridi aumentati, ipertensione), devono essere monitorati sia a livello clinico che biochimico, quando trattati con Triveram e in accordo con linee guida nazionali. Nei pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o con insulina, il controllo glicemico deve essere attentamente monitorato durante il primo mese di trattamento con medicinali contenenti un ACE inibitore, come ad es., Triveram (vedere paragrafo 4.5). **Insufficienza cardiaca:** Triveram deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca. In uno studio a lungo termine, controllato con placebo, condotto su pazienti con grave insufficienza cardiaca (classi III e IV di NYHA), l'incidenza di edema polmonare osservata è stata più alta nel gruppo trattato con amlodipina rispetto al gruppo trattato con placebo (vedere paragrafo 5.1). I medicinali contenenti bloccanti dei canali del calcio, incluso amlodipina, devono essere impiegati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, in quanto possono aumentare il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari e di mortalità. **Ipotensione:** Gli ACE-inibitori, quali il perindopril, possono causare una caduta della pressione arteriosa. In pazienti con ipertensione non complicata, viene raramente osservata ipotensione sintomatica, ed è più probabile che si verifichi in pazienti che hanno avuto una deplezione di volume, ad es., a seguito di terapia diuretica, dieta iposodica, diarrea, vomito, o che soffrono di grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). Nei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, con o senza insufficienza renale associata, è stata osservata ipotensione sintomatica. Questo è più probabile che si verifichi in quei pazienti con forme più gravi di insufficienza cardiaca, come risulta dall'uso di alte dosi di diuretici dell'ansa, iponatremia o compromissione renale. Nei pazienti con aumentato rischio di ipotensione sintomatica, l'inizio della terapia e l'adattamento della dose devono essere strettamente monitorati (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Considerazioni analoghe valgono per i pazienti che soffrono di cardiopatia ischemica o malattia cerebrovascolare, in cui un'eccessiva caduta della pressione arteriosa potrebbe provocare un infarto miocardico o un accidente cerebrovascolare. In caso di ipotensione, il paziente

deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve essere somministrata una infusione endovenosa di soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione ad ulteriori dosi, che usualmente possono essere somministrate senza difficoltà, una volta che la pressione arteriosa è stata aumentata a seguito di incremento del volume plasmatico. In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca congestizia con pressione sanguigna normale o bassa, con perindopril può verificarsi un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa sistemica. Questo effetto è previsto e non rappresenta generalmente motivo di interruzione del trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, possono essere necessari una riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento con Triveram. **Stenosi della valvola aortica e della mitrale:** Come con altri medicinali contenenti ACE inibitori, quali il perindopril, Triveram deve essere somministrato con cautela nei pazienti con stenosi mitralica o significativa stenosi aortica che non sia di alto grado. L'impiego di Triveram è controindicato nei pazienti con grave ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (vedere paragrafo 4.3). **Trapianto di rene:** Non esiste esperienza in merito alla somministrazione di perindopril/arginina a pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale. **Iperensione renovascolare:** Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria, in caso di un unico rene funzionante, in trattamento con ACE inibitori, vi è un aumentato rischio di ipotensione e insufficienza renale (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con diuretici può essere un fattore contribuyente. In pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale, in caso di modifiche anche lievi dei livelli di creatinina sierica, può verificarsi una perdita della funzionalità renale. **Compromissione renale:** Triveram può essere somministrato a pazienti con clearance della creatinina ≥ 60 ml/min, e non è idoneo per i pazienti con clearance della creatinina < 60 ml/min (compromissione renale da moderata a grave). In questi pazienti si raccomanda un adattamento individuale della dose sui singoli componenti. Per i pazienti con compromissione renale, il monitoraggio di routine di potassio e creatinina fanno parte della normale pratica medica (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, l'ipotensione conseguente l'inizio della terapia con ACE-inibitori, come il perindopril, può portare ad un'ulteriore compromissione della funzione renale. In tale situazione, è stata osservata insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o con stenosi dell'arteria di un solo rene, che sono stati trattati con ACE-inibitori, sono stati osservati aumenti dell'urea ematica e della creatinina sierica, generalmente reversibili dopo interruzione della terapia. Ciò è probabile si verifichi soprattutto in pazienti con insufficienza renale. Se è anche presente ipertensione renovascolare vi è un aumentato rischio di grave ipotensione ed insufficienza renale. Alcuni pazienti ipertesi senza una evidente e preesistente malattia vascolare renale, hanno sviluppato aumenti dell'urea ematica e della creatinina sierica, di solito lievi e transitori, soprattutto quando il perindopril è stato somministrato in concomitanza con un diuretico. Questo è più probabile che si verifichi in pazienti con un preesistente compromissione renale. Può essere necessaria una riduzione del dosaggio e/o la sospensione del diuretico e/o di Triveram. Amlodipina può essere impiegata a dosi normali in pazienti con insufficienza renale. Le variazioni di concentrazione plasmatica di amlodipina non sono correlate al grado di compromissione renale. Amlodipina non è dializzabile. In pazienti con insufficienza renale, l'effetto della combinazione di Triveram non è stato testato. Le dosi di Triveram devono rispettare le raccomandazioni di dosaggio dei singoli componenti assunti separatamente. **Pazienti sottoposti a emodialisi:** In pazienti sottoposti a dialisi con membrane ad alto flusso, e trattati contemporaneamente con un ACE-inibitore, sono state segnalate reazioni anafilattoidi. In tali pazienti si deve prendere in considerazione l'uso di un differente tipo di membrane per dialisi o utilizzare una diversa classe di medicinali antipertensivi. **Ipersensibilità/Angioedema:** In pazienti trattati con ACE inibitori, incluso perindopril, sono stati raramente osservati angioedema di viso, estremità, labbra, mucose, lingua, glottide e/o laringe, (vedere paragrafo 4.8). Ciò può verificarsi in un qualsiasi momento, durante la terapia. In questi casi, Triveram deve essere immediatamente interrotto e deve essere iniziato un appropriato monitoraggio che deve continuare fino a completa risoluzione dei sintomi. Nei casi in cui il gonfiore si limiti a viso e labbra, la condizione generalmente si risolve senza trattamento, sebbene la somministrazione di antistaminici sia utile per alleviare i sintomi. L'angioedema associato a edema laringeo, può essere fatale. Qualora vi sia un coinvolgimento di lingua, glottide o laringe, che possono provocare ostruzione delle vie aeree, deve essere immediatamente adottata la terapia d'emergenza. Ciò può includere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere posto sotto stretto controllo medico fino a quando non si verifica la risoluzione completa e permanente dei sintomi. I pazienti con una storia di angioedema non correlato alla terapia con ACE-inibitori, durante il trattamento con Triveram, possono essere a più alto rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.3). In pazienti trattati con ACE-inibitori è stato raramente osservato angioedema intestinale. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non vi era un precedente edema facciale ed i livelli di esterasi C-1 erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato con procedure quali TAC addominale, o ecografia o un intervento chirurgico, ed i sintomi si sono risolti dopo interruzione della somministrazione dell'ACE-inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti trattati con Triveram che presentano dolore addominale. L'uso concomitante di perindopril con sacubitril/valsartan è controindicato a causa dell'aumentato rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere cominciato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di perindopril. Se il trattamento con sacubitril/valsartan viene interrotto, la terapia con perindopril non deve essere cominciata prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Anche l'uso concomitante di altri inibitori di NEP (ad es. rasecadotril) e ACE inibitori aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, nei pazienti che assumono perindopril, si rende necessaria una accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio prima di cominciare il trattamento con gli inibitori di NEP (ad es. rasecadotril). **Uso concomitante di inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus):** I pazienti che assu-

mono come terapia concomitante inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono presentare un aumento del rischio di angioedema (ad es. gonfiore del tratto respiratorio o della lingua, con o senza insufficienza respiratoria) (vedere paragrafo 4.5). **Reazioni anafilattoidi durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL):** Pazienti trattati con ACE-inibitori durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato, hanno raramente manifestato reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. È stato possibile evitare tali reazioni sospendendo temporaneamente, prima di ogni aferesi, la terapia con l'ACE-inibitore. **Reazioni anafilattoidi durante la desensibilizzazione:** I pazienti in trattamento con medicinali contenenti ACE-inibitori, come ad es., Triveram, durante il trattamento di desensibilizzazione (ad es., veleno di imenotteri), hanno manifestato reazioni anafilattoidi. Negli stessi pazienti è stato possibile evitare tali reazioni a seguito di temporanea sospensione degli ACE-inibitori, ma sono ricomparse in caso di riesposizione accidentale. **Neutropenia/Agranulocitosi/Trombocitopenia/Anemia:** In pazienti trattati con ACE-inibitori, sono stati evidenziati neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con funzione renale normale ed in assenza di altri fattori di complicazione, la neutropenia si verifica raramente. Triveram deve essere impiegato con estrema cautela nei pazienti con malattia vascolare del collagene, terapia immunosoppressiva, trattamenti con allopurinolo o procainamide, o una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente nei casi di un preesistente danno della funzione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto alla terapia antibiotica intensiva. Se Triveram è utilizzato in questi pazienti, è consigliato il monitoraggio periodico della conta dei globuli bianchi ed i pazienti devono essere informati di riferire qualsiasi segno di infezione (ad es., mal di gola, febbre). **Etnia:** Gli ACE inibitori causano una maggiore incidenza di angioedema nei pazienti neri rispetto ai pazienti non neri. Nei pazienti neri, Triveram, che contiene l'ACE inibitore perindopril, può essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa, rispetto a pazienti non neri, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di stati di bassa renina nella popolazione nera ipertesa. **Tosse:** È stata osservata tosse con l'uso degli ACE-inibitori. Tipicamente, la tosse è non produttiva, persistente e si risolve con l'interruzione della terapia. La tosse indotta da ACE inibitori deve essere considerata come parte della diagnosi differenziale di tosse nei pazienti trattati con Triveram. **Chirurgia/anestesia:** Nei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore o durante anestesia con agenti che causano ipotensione, Triveram può bloccare la formazione secondaria di angiotensina II per compensare il rilascio di renina. Il trattamento deve essere interrotto il giorno prima dell'intervento chirurgico. Se si verifica ipotensione e si ritiene essere dovuta a questo meccanismo, può essere corretta mediante espansione del volume plasmatico. **Iperpotassiemia:** In alcuni pazienti trattati con ACE inibitori, incluso perindopril, si sono osservati aumenti del potassio sierico. I fattori di rischio per lo sviluppo di iperpotassiemia includono quelli causati da insufficienza renale, peggioramento della funzione renale, età (> 70 anni), diabete mellito, eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosis metabolica e l'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 medicinali associati ad un aumento del potassio sierico (ad es. eparina, co-trimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo). 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 significativo aumento del potassio sierico. L'iperkaliemia può causare gravi aritmie, talvolta fatali. Se l'uso concomitante dei medicinali sopra citati con Triveram è ritenuto opportuno, tali medicinali devono essere impiegati con cautela e con frequenti controlli del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5). **Combinazione con il litio:** Va evitata la somministrazione di litio e di medicinali contenenti perindopril, come Triveram, (vedere paragrafo 4.5). **Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS):** Esiste evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzione renale (inclusa insufficienza renale acuta). Va evitato il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, questa dovrebbe avvenire solo sotto supervisione di uno specialista e soggetta a frequente ed attento monitoraggio di funzionalità renale, elettroliti e pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere impiegati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica. **Aldosteronismo primario:** I pazienti con iperaldosteronismo primario generalmente non rispondono alla terapia con farmaci anti-ipertensivi che agiscono per inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di questo farmaco non è raccomandato. **Eccipienti:** A causa della presenza di lattosio, i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, malassorbimento di glucosio-galattosio, o totale deficienza dell'enzima lattasi, non devono assumere Triveram. **Livelli di sodio:** Triveram contiene meno di 1 mmol di sodio (23mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio". **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione** I dati provenienti da studi clinici hanno mostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, bloccanti 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 insufficienza renale acuta), rispetto all'uso di un singolo agente che agisce sul RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1). Non sono stati condotti studi di interazione farmacologica con Triveram ed altri medicinali, anche se sono stati condotti studi con atorvastatina, perindopril e amlodipina separatamente. I risultati di questi studi sono di seguito illustrati. **Medicinali che inducono iperpotassiemia:** Alcuni medicinali o classi terapeutiche possono aumentare l'incidenza di iperpotassiemia: aliskiren, sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE-inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, FANS, eparine, trimetoprim, agenti immunosoppressori quali ciclosporina o tacrolimus. L'associazione di questi medicinali aumenta il rischio di iperpotassiemia.

Controindicazioni all'uso combinato (vedere paragrafo 4.3):

Componente	Interazione nota con il medicinale	Interazione con altri medicinali
Perindopril	Aliskiren	La terapia concomitante con Triveram e aliskiren è controindicata in pazienti con diabete mellito o insufficienza renale (GFR < 60 ml/min/1,73m ²), a causa del rischio di iperpotassiemia, peggioramento della funzionalità renale ed aumento di morbilità e mortalità cardiovascolare.
	Trattamenti extracorporei	I trattamenti extracorporei che causano il contatto del sangue con superfici caricate negativamente come la dialisi o l'emofiltrazione con alcuni tipi di membrane ad alto flusso (ad es. membrane poliacrilonitriliche) e l'aferesi delle lipoproteine a bassa densità con destrano solfato, a causa dell'aumentato rischio di reazioni anafilattoidi gravi (vedere paragrafo 4.3). Se tali trattamenti sono necessari, dovrebbe essere considerato l'utilizzo di un diverso tipo di membrana dialitica o una diversa classe di farmaci antipertensivi.
	Sacubitril/valsartan	L'uso concomitante di perindopril con sacubitril/valsartan è controindicato poiché la concomitante inibizione della neprilisina e dell'enzima di conversione (ACE) dell'angiotensina I, può aumentare il rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere cominciato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di perindopril. La terapia con perindopril non deve essere cominciata prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).
Atorvastatina	Glecaprevir/pibrentasvir	La terapia concomitante con Triveram è controindicata a causa dell'incremento del rischio di miopatia.

Uso concomitante da evitare (vedere paragrafo 4.4):

Componente	Interazione nota con il medicinale	Interazione con altri medicinali
Atorvastatina	Potenti inibitori del CYP3A4	L'atorvastatina è metabolizzata dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4) ed è un substrato delle proteine di trasporto epatiche, ad es., del polipeptide trasportatore di anioni organici 1B1 (OATP1B1) e 1B3 (OATP1B3). I metaboliti di atorvastatina sono substrati di OATP1B1. Atorvastatina è inoltre identificata come un substrato della proteina di resistenza multifarmaco (MDR1) e della Proteina della Resistenza del Cancro al Seno (BCRP), che potrebbero limitare l'assorbimento intestinale e la clearance biliare di atorvastatina (vedere paragrafo 5.2). La somministrazione concomitante di medicinali inibitori del CYP3A4 o di proteine di trasporto può portare all'aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e ad un aumentato rischio di miopatia. Il rischio può essere altresì aumentato dalla concomitante somministrazione di atorvastatina con altri medicinali che hanno potenzialmente la capacità di indurre miopatia, come i derivati dell'acido fibrico e l'ezetimibe (vedere paragrafo 4.4). È stato dimostrato che potenti inibitori del CYP3A4 inducono marcati incrementi delle concentrazioni di atorvastatina. La co-somministrazione di potenti inibitori del CYP3A4 (come ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, stiripentolo, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo, alcuni antivirali utilizzati nel trattamento dell'HCV (ad es. elbasvir/grazoprevir) e inibitori delle proteasi dell'HIV, inclusi ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) con Triveram deve essere evitata laddove possibile. Nei casi in cui la co-somministrazione di questi medicinali con Triveram non possa essere evitata, si deve prendere in considerazione Triveram contenente dosi inferiori di atorvastatina, e si raccomanda un appropriato monitoraggio clinico del paziente (vedere tabella 1).

Componente	Interazione nota con il medicinale	Interazione con altri medicinali
Perindopril	Aliskiren	In pazienti diversi dai diabetici o con compromissione renale, il trattamento concomitante con Triveram e aliskiren va evitato.
	Terapia concomitante con ACE inibitore e bloccante del recettore dell'angiotensina	È riportato in letteratura che in pazienti con riconosciuta malattia aterosclerotica, insufficienza cardiaca, o con diabete con danno d'organo, la terapia concomitante con un ACE inibitore, come perindopril contenuto in Triveram, ed un bloccante del recettore dell'angiotensina, è associata ad una maggiore frequenza di ipotensione, sincope, iperpotassiemia, e peggioramento della funzione renale (inclusa l'insufficienza renale acuta), in confronto all'impiego di un singolo agente con azione sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. Il duplice blocco (ad es., combinando un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II) deve essere limitato a singoli e definiti casi con stretto monitoraggio della funzionalità renale, dei livelli di potassio e della pressione arteriosa.
	Estramustina	Rischio di aumentate reazioni avverse come edema angioneurotico (angioedema).
	Litio	Durante la somministrazione concomitante di litio e ACE-inibitori sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. Va evitato l'uso di Triveram con il litio, ma se tale associazione risultasse necessaria, si deve effettuare un attento monitoraggio dei livelli di litio nel siero (vedere paragrafo 4.4.).
	Co-trimossazolo	I pazienti che assumono co-trimossazolo come terapia concomitante, possono presentare un aumento del rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).
Amlodipina	Diuretici risparmiatori di potassio (ad es. triamterene, amiloride, eplerenone, spironolattone), sali di potassio	Questi medicinali sono noti per provocare iperpotassiemia (potenzialmente letale), specialmente in presenza di compromissione renale (effetti iperpotassiemici aggiuntivi). La combinazione di Triveram con questi medicinali va evitata (vedere paragrafo 4.4). Se, nonostante ciò, l'uso concomitante fosse indicato, essi devono essere utilizzati con cautela e con frequente monitoraggio dei livelli di potassio sierico e della creatinina.
	Dantrolene (infusione)	Negli animali, dopo somministrazioni di dantrolene per via endovenosa e di verapamil, si sono osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati con iperpotassiemia. A causa del rischio di iperpotassiemia, si raccomanda di evitare la co-somministrazione di medicinali contenenti bloccanti dei canali del calcio come Triveram in pazienti suscettibili di sviluppare ipertermia e nel trattamento dell'ipertermia maligna.
Atorvastatina/Amlodipina	Pompelmo o succo di pompelmo	Va evitata la co-somministrazione di abbondanti quantità di succo di pompelmo e atorvastatina (vedere tabella 1). Va evitata la somministrazione di Triveram, che contiene amlodipina, con pompelmo o succo di pompelmo, poiché in alcuni pazienti può aumentare la biodisponibilità, con conseguente incremento dell'effetto di abbassamento della pressione sanguigna.

Uso concomitante che richiede precauzioni particolari:

Componente	Interazione nota con il medicinale	Interazione con altri medicinali
Atorvastatina	Inibitori moderati del CYP3A4	Gli inibitori moderati del CYP3A4 (ad es., eritromicina, diltiazem, verapamil e fluconazolo) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina (vedere tabella 1). È stato osservato che l'uso combinato di eritromicina e statine aumenta il rischio di miopatia. Non sono stati effettuati studi di interazione che abbiano valutato gli effetti di amiodarone o verapamil su atorvastatina. Sia amiodarone che verapamil sono noti per inibire l'attività del CYP3A4 e la co-somministrazione con atorvastatina può comportare un aumento dell'esposizione all'atorvastatina. Pertanto, deve essere presa in considerazione una dose massima più bassa del componente atorvastatina presente in Triveram e si raccomanda un appropriato monitoraggio clinico del paziente quando il prodotto è impiegato in concomitanza con inibitori moderati del CYP3A4. È raccomandato un appropriato monitoraggio clinico dopo l'inizio del trattamento con l'inibitore o a seguito di successivi adattamenti della dose.
	Induttori del CYP3A4	La somministrazione concomitante di atorvastatina con induttori del citocromo P450 3A (ad es., efavirenz, rifampicina, erba di San Giovanni) può portare a riduzioni variabili delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina (vedere tabella 1). A causa del doppio meccanismo di interazione della rifampicina (induzione del citocromo P450 3A ed inibizione del trasportatore epatocitico della ricaptazione OATP1B1), la somministrazione simultanea di Triveram con rifampicina è raccomandata, poiché la somministrazione ritardata di atorvastatina dopo la somministrazione di rifampicina è stata associata ad una riduzione significativa di concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. L'effetto della rifampicina sulle concentrazioni di atorvastatina negli epatociti è, tuttavia, sconosciuto e se la somministrazione concomitante non può essere evitata, i pazienti devono essere attentamente monitorati.
	Digossina	Quando vengono co-somministrate dosi multiple di digossina e 10 mg di atorvastatina, le concentrazioni di digossina allo stato stazionario (steady-state) aumentano leggermente (vedere tabella 2). I pazienti che assumono digossina devono essere appropriatamente monitorati.
	Ezetimibe	L'uso di ezetimibe da solo è associato ad eventi muscolari, inclusa la rabdomiolisi. Il rischio di questi eventi può pertanto aumentare con l'uso concomitante di ezetimibe e Triveram. È raccomandato un appropriato monitoraggio clinico di questi pazienti.
	Acido fusidico	La somministrazione concomitante di acido fusidico per via sistemica e statine, può aumentare il rischio di miopatia, inclusa la rabdomiolisi. Il meccanismo di questa interazione (se di natura farmacodinamica e/o farmacocinetica) è ancora sconosciuto. Sono stati riportati casi di rabdomiolisi (inclusi alcuni fatali) in pazienti che assumevano questa combinazione. Se il trattamento con acido fusidico per via sistemica è necessario, l'assunzione di Triveram deve essere interrotta per tutta la durata del trattamento con acido fusidico (vedere paragrafo 4.4).
	Gembfibrozil/derivati dell'acido fibrico	L'uso di fibrati da soli è occasionalmente associato ad eventi muscolari correlati, inclusa la rabdomiolisi (vedere tabella 1). Il rischio di questi eventi può aumentare con l'uso concomitante di derivati dell'acido fibrico e atorvastatina. Se la somministrazione simultanea non può essere evitata, per raggiungere l'obiettivo terapeutico, deve essere usato Triveram in cui è presente il dosaggio più basso di atorvastatina, ed il paziente deve essere appropriatamente monitorato (vedere paragrafo 4.4).
	Inibitori delle proteine di trasporto	Gli inibitori delle proteine di trasporto (ad es., ciclosporina) possono aumentare l'esposizione sistemica all'atorvastatina (vedere tabella 1). L'effetto dell'inibizione dei trasportatori epatocitici della ricaptazione sulle concentrazioni di atorvastatina negli epatociti è sconosciuto. Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, si deve procedere alla riduzione della dose ed al monitoraggio clinico relativo all'efficacia.
	Warfarin	In uno studio clinico condotto su pazienti sottoposti a terapia cronica con warfarin, la co-somministrazione giornaliera di 80 mg di atorvastatina con warfarin ha causato una lieve riduzione di circa 1,7 secondi nel tempo di protrombina, durante i primi 4 giorni di terapia, tempo che è ritornato a valori normali entro 15 giorni di trattamento con atorvastatina. Sebbene siano stati riportati rarissimi casi clinicamente rilevanti di interazioni con anticoagulanti, nei pazienti che assumono anticoagulanti cumarinici, il tempo di protrombina deve essere verificato prima di iniziare il trattamento con Triveram ed abbastanza frequentemente nella fase iniziale della terapia per garantire che non si verifichino alterazioni significative del tempo di protrombina. Una volta che è stato accertato un tempo di protrombina stabile, i tempi di protrombina possono essere monitorati agli intervalli di tempo usualmente raccomandati per i pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici. Se la dose della componente di atorvastatina presente in Triveram cambia o è discontinua, deve essere ripetuta la stessa procedura. In pazienti che non assumono anticoagulanti, la terapia con atorvastatina non è stata associata a sanguinamento o a cambiamenti del tempo di protrombina.
Perindopril	Agenti antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemici orali)	Studi epidemiologici suggeriscono che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e medicinali antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti orali) può causare un aumentato effetto di riduzione del glucosio nel sangue, con il rischio di ipoglicemia. Sembra sia più probabile che questo fenomeno si manifesti durante le prime settimane del trattamento combinato e nei pazienti con compromissione renale. Il controllo glicemico deve essere attentamente monitorato durante il primo mese di trattamento.
	Baclofene	Maggiore effetto antipertensivo. Monitorare la pressione sanguigna e se necessario adattare il dosaggio del farmaco antipertensivo.
	Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (inclusa aspirina ≥3 g/giorno)	Quando gli ACE-inibitori vengono somministrati contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (ad es., acido acetilsalicilico, a regimi di dosaggio antinfiammatorio, inibitori COX-2 e FANS non selettivi), si può verificare una riduzione dell'effetto antipertensivo. L'uso contemporaneo di ACE-inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzionalità renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, ed un aumento del potassio sierico, soprattutto nei pazienti con pre-esistente ridotta funzionalità renale. L'associazione di Triveram con FANS deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e, dopo l'inizio della terapia concomitante, deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale ed, in seguito, periodicamente.
	Racecadotril	È noto che gli ACE inibitori (ad es. perindopril) possono causare angioedema. Questo rischio può essere aumentato quando usati in concomitanza con racecadotril (un medicinale utilizzato per il trattamento della diarrea acuta).
	Inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus)	I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR possono presentare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).
Amlodipina	Inibitori del CYP3A4	L'uso concomitante di amlodipina con inibitori forti o moderati del CYP3A4 (inibitori delle proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem), può dare luogo ad un significativo aumento dell'esposizione verso amlodipina. Nei soggetti anziani, le conseguenze cliniche di tali variazioni farmacocinetiche possono risultare più pronunciate. Pertanto possono essere richiesti il monitoraggio clinico e l'adattamento della dose. Il rischio di ipotensione in pazienti che ricevono claritromicina con amlodipina è aumentato. Quando amlodipina è co-somministrata con claritromicina, si raccomanda una più stretta osservazione dei pazienti.
	Induttori del CYP3A4	L'uso concomitante degli induttori del CYP3A4 può far variare le concentrazioni plasmatiche di amlodipina. Pertanto, la pressione del sangue deve essere controllata e deve essere presa in considerazione una regolazione del dosaggio sia durante che dopo la somministrazione concomitante, in particolare, con gli induttori potenti del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, hypericum perforatum).

Uso concomitante da tenere in considerazione:

Componente	Interazione nota con il medicinale	Interazione con altri medicinali
Atorvastatina	Colchicina	Nonostante non siano stati condotti studi di interazione tra atorvastatina e colchicina, sono stati osservati casi di miopatia a seguito di loro co-somministrazione, e si deve dunque usare cautela nel prescrivere atorvastatina insieme con colchicina.
	Colestipolo	Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi possono essere più basse (di circa il 25%) quando colestipolo viene co-somministrato con atorvastatina. Tuttavia, gli effetti sui lipidi sono risultati maggiori quando atorvastatina e colestipolo sono stati somministrati insieme, rispetto a quando gli stessi sono stati somministrati separatamente.
	Contraccettivi orali	La co-somministrazione di atorvastatina con un contraccettivo orale produce l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di noretindrone e di etinilestradiolo (vedere tabella 2).
Perindopril	Gliptine (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin)	In pazienti co-trattati con un ACE-inibitore, aumento del rischio di angioedema, dovuto alla diminuzione dell'attività di dipeptidil peptidase IV (DPP-IV), causata dalla gliptina.
	Simpatomimetici	I simpatomimetici possono ridurre gli effetti antipertensivi degli ACE-inibitori.
	Antidepressivi triciclici/ Antipsicotici/Anestetici	L'uso concomitante di alcuni medicinali anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici, con ACE-inibitori, può risultare nell'ulteriore riduzione della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4).
	Oro	Raramente sono state osservate reazioni nitritoidi (i sintomi includono vampate alla faccia, nausea, vomito e ipotensione), in pazienti in trattamento con oro per via iniettabile (sodio aurotiomolato) e concomitante terapia con ACE-inibitori, incluso perindopril.
Amlodipina	Digossina, atorvastatina o warfarin	In studi clinici di interazione, amlodipina non ha modificato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina o warfarin.
	Tacrolimus	Il rischio di elevati livelli di tacrolimus nel sangue è aumentato quando è co-somministrata amlodipina. Per evitare tossicità di tacrolimus, la somministrazione di amlodipina in un paziente trattato con tacrolimus richiede il monitoraggio dei livelli di tacrolimus nel sangue e un aggiustamento della dose di tacrolimus quando necessario.
	Meccanismo target di Rapamicina (inibitore di mTOR)	Gli inibitori di mTOR come sirolimus, temsirolimus ed everolimus, sono substrati dell'enzima CYP3A. Amlodipina è un debole inibitore di CYP3A. Quando gli inibitori di mTOR sono utilizzati in combinazione con amlodipina, può aumentare l'esposizione agli inibitori di mTOR.
	Ciclosporina	Non sono stati condotti studi di interazione tra ciclosporina e amlodipina in volontari sani o altre popolazioni, ad eccezione di pazienti sottoposti a trapianto del rene, dove sono state osservate aumenti variabili delle concentrazioni di ciclosporina (mediamente tra 0% - 40%). Bisogna considerare un monitoraggio dei livelli di ciclosporina in pazienti con trapianto del rene e uso di amlodipina. A seconda delle necessità, vanno effettuate delle riduzioni di dose di ciclosporina.
Perindopril / Amlodipina	Agenti antipertensivi e vasodilatatori	L'uso concomitante di questi agenti può aumentare gli effetti ipotensivi di Triveram. L'uso concomitante con nitroglicerina ed altri nitrati, o altri vasodilatatori, può ridurre ulteriormente la pressione sanguigna.

Tabella 1. Effetto della co-somministrazione del medicinale sulla farmacocinetica di atorvastatina

Medicinale co-somministrato e regime di dosaggio	Atorvastatina		
	Dose	Variazione di AUC ^a	Raccomandazione clinica ^f
Tipranavir 500 mg BID/Ritonavir 200 mg BID, 8 giorni (giorni da 14 a 21)	40 mg al giorno 1, 10 mg al giorno 20	↑ 9,4 volte	Nel caso in cui la co-somministrazione con atorvastatina sia necessaria, non superare i 10 mg di atorvastatina al giorno. È raccomandato il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Telaprevir 750 mg, q8h, 10 giorni	20 mg, SD	↑ 7,9 volte	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/giorno, dose stabile	10 mg, OD, per 28 giorni	↑ 8,7 volte	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	20 mg, OD, per 4 giorni	↑ 5,9 volte	Nel caso in cui la co-somministrazione con l'atorvastatina sia necessaria, sono raccomandate dosi inferiori di mantenimento di atorvastatina.
Claritromicina 500 mg BID, 9 giorni	80 mg, OD, per 8 giorni	↑ 4,4 volte	Con dosi di atorvastatina maggiori di 20 mg, è raccomandato il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID dai giorni 5-7, aumentato a 400 mg BID al giorno 8), giorni 4-18, 30 min dopo la dose di atorvastatina	40 mg, OD, per 4 giorni	↑ 3,9 volte	Nel caso in cui la co-somministrazione con atorvastatina sia necessaria, sono raccomandate dosi di mantenimento più basse di atorvastatina.
Darunavir 300 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 9 giorni	10 mg, OD, per 4 giorni	↑ 3,3 volte	A dosi di atorvastatina che superano i 40 mg, è raccomandato il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Itraconazolo 200 mg OD, 4 giorni	40 mg, SD	↑ 3,3 volte	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	10 mg, OD, per 4 giorni	↑ 2,5 volte	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 giorni	10 mg, OD, per 4 giorni	↑ 2,3 volte	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 giorni	10 mg, OD, per 28 giorni	↑ 1,7 volte ^h	Nessuna raccomandazione specifica.
Succo di pompelmo, 240 ml OD ^g	40 mg, SD	↑ 37%	Va evitata la concomitante assunzione di atorvastatina e di abbondanti quantità di succo di pompelmo.
Diltiazem 240 mg OD, 28 giorni	40 mg, SD	↑ 51% ^h	Dopo l'inizio della terapia o successivi adattamenti della dose di diltiazem, è raccomandato un appropriato monitoraggio clinico di questi pazienti.
Eritromicina 500 mg QID, 7 giorni	10 mg, SD	↑ 33% ^h	Sono raccomandati una dose massima più bassa ed il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Amlodipina 10 mg, dose singola	80 mg, SD	↑ 18%	Nessuna raccomandazione specifica.
Cimetidina 300 mg QID, 2 settimane	10 mg, OD, per 4 settimane	↓ meno dell'1% ^h	Nessuna raccomandazione specifica.
Colestipol 10 g BID, 24 settimane	40 mg, OD, per 8 settimane	0,74 ^{**}	Nessuna raccomandazione specifica.
Sospensione antiacida di magnesio ed alluminio idrossido, 30 ml QID, 2 settimane	10 mg, OD, per 4 settimane	↓ 35% ^h	Nessuna raccomandazione specifica.
Efavirenz 600 mg OD, 14 giorni	10 mg per 3 giorni	↓ 41%	Nessuna raccomandazione specifica.
Rifampicina 600 mg OD, 7 giorni (co-somministrazione)	40 mg SD	↑ 30%	Se la co-somministrazione non può essere evitata, è raccomandata la co-somministrazione simultanea di atorvastatina con rifampicina, accompagnata da monitoraggio clinico.
Rifampicina 600 mg OD, 5 giorni (dosi separate)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	40 mg SD	↑ 35%	Sono raccomandati una dose di partenza più bassa e monitoraggio clinico di questi pazienti.
Fenofibrato 160 mg OD, 7 giorni	40 mg SD	↑ 3%	Sono raccomandati una dose di partenza più bassa e monitoraggio clinico di questi pazienti.
Boceprevir 800 mg TID, 7 giorni	40 mg SD	↑ 2,3 volte	Sono raccomandati una dose di partenza più bassa e monitoraggio clinico di questi pazienti. Durante la co-somministrazione con boceprevir, la dose di atorvastatina non deve superare il dosaggio giornaliero di 20 mg.
Glecaprevir 400 mg OD/ Pibrentavir 120 mg OD, 7 giorni	10 mg OD per 7 giorni	↑ 8,3	La co-somministrazione con prodotti contenenti glecaprevir o pibrentavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Elbasvir 50 mg OD / Grazoprevir 200 mg OD, 13 giorni	10 mg SD	↑ 1,95 volte	Durante la co-somministrazione con medicinali contenenti elbasvir o grazoprevir, la dose di atorvastatina non deve superare il dosaggio giornaliero di 20 mg.

OD = una volta al giorno (once daily), SD = dose singola (single dose), BID = due volte al giorno (twice daily), QID = quattro volte al giorno (four times daily), TID = tre volte al giorno (three times daily).

L'incremento è indicato come "↑", la riduzione come "↓".

^a I dati forniti come variazione di "x volte" rappresentano un semplice rapporto tra co-somministrazione e somministrazione di atorvastatina da sola (ad es., 1-volta = nessun cambiamento). I dati forniti come variazione % rappresentano la differenza % relativa alla sola atorvastatina (ad es., 0% = nessun cambiamento).

^g Vedere paragrafi 4.4 e 4.5 per il significato clinico.

^h Contiene una o più componenti che inibiscono CYP3A4 e può causare l'aumento delle concentrazioni plasmatiche del medicinale metabolizzato da CYP3A4. L'assunzione di un bicchiere da 240 ml di succo di pompelmo ha provocato una riduzione dell'AUC del 20,4% per il metabolita ortodiossido attivo. Abbondanti quantità di succo di pompelmo (oltre 1,2 l al giorno per 5 giorni) hanno provocato un aumento dell'AUC di atorvastatina di 2,5 volte e l'AUC del componente attivo (atorvastatina e metaboliti).

^h Attività totale equivalente di atorvastatina

^{**} Rapporto basato su un singolo campione preso 8-16 h dopo la somministrazione

Tabella 2. Effetto di atorvastatina sulla farmacocinetica dei medicinali co-somministrati

Regime di dosaggio di atorvastatina	Medicinale co-somministrato		
	Medicinale/Dose (mg)	Variazione di AUC ^a	Raccomandazione clinica
80 mg, OD, per 10 giorni	Digossina, 0,25 mg, OD, 20 giorni	↑ 15%	I pazienti che assumono digossina devono essere monitorati in modo appropriato.
40 mg, OD, per 22 giorni	Contraccettivo orale OD, 2 mesi - Noretindrone, 1 mg - Etililestradiolo, 35 mcg	↑ 28% ↑ 19%	Nessuna raccomandazione specifica.
80 mg, OD, per 15 giorni	Fenazone, 600 mg, SD	↑ 3%	Nessuna raccomandazione specifica.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg, BID/ritonavir 200 mg BID, 7 giorni	Nessuna variazione	Nessuna raccomandazione specifica.
10 mg, OD, per 4 giorni	Fosamprenavir 1400 mg, BID, 14 giorni	↓ 27%	Nessuna raccomandazione specifica.
10 mg, OD, per 4 giorni	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	Nessuna variazione	Nessuna raccomandazione specifica.

OD = una volta al giorno, **SD** = dose singola, **BID** = due volte al giorno
L'incremento è indicato come "↑", la riduzione come "↓"
^a I dati forniti come variazione % rappresentano la differenza % relativa alla sola atorvastatina (ad es., 0% = nessun cambiamento).
^{*} La co-somministrazione di dosi multiple di atorvastatina e fenazone ha mostrato un effetto minimo o non rilevabile nella clearance di fenazone.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento Triveram è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.3). **Gravidanza Atorvastatina** La sicurezza nelle donne in stato di gravidanza non è stata stabilita. Non sono stati condotti studi clinici controllati con atorvastatina nelle donne in stato di gravidanza. Sono state riportate rare segnalazioni di anomalie congenite a seguito di esposizione intrauterina agli inibitori della HMG-CoA reduttasi. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il trattamento delle madri con atorvastatina può ridurre nel feto i livelli di mevalonato, che è un precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico e normalmente l'interruzione di medicinali che riducono i lipidi durante la gravidanza dovrebbe avere un impatto limitato sul rischio a lungo termine associato alla ipercolesterolemia primaria. Per tali ragioni atorvastatina non deve essere utilizzata in donne in stato di gravidanza, che stanno provando ad avere una gravidanza o sospettano una gravidanza. Il trattamento con atorvastatina deve essere interrotto per tutta la durata della gravidanza o fino a conferma dell'assenza dello stato di gravidanza (vedere paragrafo 4.3). **Perindopril** L'impiego di ACE-inibitori va evitato durante il primo trimestre di gravidanza. L'impiego di ACE-inibitori è controindicato durante il 2° e 3° trimestre e di gravidanza (vedere paragrafo 4.3). L'evidenza epidemiologica relativa al rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia, un piccolo aumento del rischio non può essere escluso. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, 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 del caso, deve essere iniziata una terapia alternativa. L'esposizione alla terapia con ACE-inibitori durante il secondo e terzo trimestre è nota indurre fetotossicità umana (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardata ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3). In caso di esposizione ad un ACE-inibitore a partire dal secondo trimestre di gravidanza, va effettuato un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno assunto ACE-inibitori devono essere attentamente monitorati per l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). **Amlodipina** La sicurezza di amlodipina nella donna in stato di gravidanza, non è stata stabilita. Negli studi condotti sugli animali, ad alte dosi, è stata osservata tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). **Allattamento Atorvastatina** Non è noto se atorvastatina o i suoi metaboliti sono escreti nel latte umano. Nei ratti, le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono simili a quelle rilevate nel latte (vedere paragrafo 5.3). A causa del rischio di gravi reazioni avverse, le donne che assumono atorvastatina non devono allattare al seno i loro bambini. Atorvastatina è controindicata durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3). **Perindopril** Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di perindopril durante l'allattamento, perindopril va evitato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per il loro uso durante l'allattamento, in particolare quando si allatta un neonato o un infante prematuro. **Amlodipina** Amlodipina viene escreta nel latte materno. La porzione della dose materna ricevuta dal neonato è stata stimata con uno scarto interquartile del 3-7%, fino ad un massimo del 15%. L'effetto di amlodipina sui neonati non è conosciuto. **Fertilità** Le donne in età fertile devono adottare le appropriate misure contraccettive durante il trattamento con Triveram (vedere paragrafo 4.3). **Atorvastatina** In studi condotti sugli animali, atorvastatina non ha avuto effetti sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3). **Perindopril** Non si è verificato alcun effetto sulla capacità riproduttiva o sulla fertilità. **Amlodipina** Alterazioni biochimiche reversibili nella testa degli spermatozoi sono state osservate in alcuni pazienti trattati con calcio-antagonisti. I dati clinici sono insufficienti per quanto riguarda il potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio condotto sui ratti, sono stati osservati 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 Triveram sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. - Atorvastatina ha un effetto trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Perindopril non ha una influenza diretta sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari, ma in alcuni pazienti possono verificarsi reazioni individuali correlate alla riduzione della pressione sanguigna, specialmente all'inizio del trattamento o in combinazione con un altro medicinale antipertensivo. - Amlodipina può avere una minima o modesta influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Se i pazienti che assumono amlodipina soffrono di vertigini, mal di testa, affaticamento o nausea, la capacità di reazione può risultare compromessa. Sulla base di queste informazioni, nei pazienti che assumono Triveram la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari può essere compromessa. Si raccomanda cautela soprattutto all'inizio del trattamento. **4.8 Effetti indesiderati** Sommario del profilo di sicurezza: Le reazioni avverse più comunemente osservate con atorvastatina, perindopril e amlodipina, somministrati separatamente sono state: rinosfaringite, ipersensibilità, iperglicemia, cefalea, dolore faringolaringeo, epistassi, stitichezza, flatulenza, dispepsia, nausea, diarrea, cambio di abitudini intestinali, mialgia, artralgia, dolore agli arti, spasmi muscolari, tumefazione articolare, gonfiore alle caviglie, dolore dorsale, esami di funzionalità epatica anormali, aumento di creatininasasi nel sangue, sonnolenza, capogiri, palpitazioni, rossore, dolore addominale, edema, affaticamento, parestesia, danni alla vista, diplopia, tinnito, vertigine, ipotensione, tosse, dispnea, vomito, disgeusia, esantema, prurito, astenia. **Tabella riassuntiva delle reazioni avverse:** I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante il trattamento simultaneo di atorvastatina, perindopril e amlodipina, o somministrati singolarmente, e sono raggruppati per sistemi e organi secondo la classificazione MedDRA, secondo gli intervalli di frequenza, in base alla seguente convenzione: Molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza		
		Atorvastatina	Perindopril	Amlodipina
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia	Raro	Molto raro	Molto raro
	Leucopenia/neutropenia	-	Molto raro	Molto raro
	Eosinofilia	-	Non comune*	-
	Agranulocitosi o pancitopenia	-	Molto raro	-
	Anemia emolitica in pazienti con deficit congenito di G-6PDH	-	Molto raro	-
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Comune	-	Molto raro
	Anafilassi	Molto raro	-	-
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperglicemia	Comune	-	Molto raro
	Ipoglicemia	Non comune	Non comune*	-
	Iponatriemia	-	Non comune*	-
	Iperpotassiemia, reversibile dopo interruzione (vedere paragrafo 4.4)	-	Non comune*	-
	Anoressia	Non comune	-	-
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Non comune	-	Non comune
	Umore alterato (inclusa ansia)	-	Non comune	Non comune
	Disturbi del sonno	-	Non comune	-
	Depressione	-	-	Non comune
	Incubi	Non comune	-	-
	Stato confusionale	-	Molto raro	Raro
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza	-	Non comune*	Comune
	Vertigini	Non comune	Comune	Comune
	Cefalea	Comune	Comune	Comune
	Tremore	-	-	Non comune
	Disgeusia	Non comune	Comune	Non comune
	Sincope	-	Non comune*	Non comune
	Ipoestesia	Non comune	-	Non comune
	Parestesia	Non comune	Comune	Non comune
	Ipertonia	-	-	Molto raro
	Neuropatia periferica	Raro	-	Molto raro
	Possibile ictus, secondario ad una eccessiva ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro	-
	Amnesia	Non comune	-	-
	Disfunzioni extrapiramidali (sindrome extrapiramidale)	-	-	Non noto
	Patologie dell'occhio	Danni alla vista	Raro	Comune
Diplopia		-	-	Comune
Visione offuscata		Non comune	-	-
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito	Non comune	Comune	Non comune
	Vertigine	-	Comune	-
	Perdita di udito	Molto raro	-	-
Patologie cardiache	Infarto miocardico, secondario ad una eccessiva ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro	Molto raro
	Angina pectoris (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro	-

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza		
		Atorvastatina	Perindopril	Amlodipina
Infezioni ed infestazioni	Nasofaringite	Comune	-	-
	Rinite	-	Molto raro	Non comune

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza			
		Atorvastatina	Perindopril	Amlodipina	
Patologie cardiache	Aritmia (inclusa bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)	-	Molto raro	Non comune	
	Tachicardia	-	Non comune*	-	
	Palpitazioni	-	Non comune*	Comune	
Patologie vascolari	Ipotensione (ed effetti correlati all'ipotensione)	-	Comune	Non comune	
	Vasculite	-	Non comune*	Molto raro	
	Rosore	-	-	Comune	
	Fenomeno di Raynaud	-	Non nota	-	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore faringolaringeo	Comune	-	-	
	Epistassi	Comune	-	-	
	Tosse	-	Comune	Non comune	
	Dispnea	-	Comune	Comune	
	Broncospasmo	-	Non comune	-	
	Polmonite eosinofila	-	Molto raro	-	
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune	Comune	Comune	
	Vomito	Non comune	Comune	Non comune	
	Dolore addominale superiore e inferiore	Non comune	Comune	Comune	
	Dispepsia	Comune	Comune	Comune	
	Diarrea	Comune	Comune	Comune	
	Stitichezza	Comune	Comune	Comune	
	Bocca secca	-	Non comune	Non comune	
	Pancreatite	Non comune	Molto raro	Molto raro	
	Gastrite	-	-	Molto raro	
	Iperplasia gengivale	-	-	Molto raro	
	Modificazione delle abitudini intestinali	-	-	Comune	
	Eruttazione	Non comune	-	-	
	Flatulenza	Comune	-	-	
Patologie epatobiliari	Epatite sia citolitica che colestatica (vedere paragrafo 4.4)	Non comune	Molto raro	Molto raro	
	Ittero	-	-	Molto raro	
	Colestasi	Raro	-	-	
	Insufficienza epatica	Molto raro	-	-	
	Eruzione cutanea	Non comune	Comune	Non comune	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Non comune	Comune	Non comune	
	Orticaria	Non comune	Non comune	Non comune	
	Porpora	-	-	Non comune	
	Alterazione del colore della cute	-	-	Non comune	
	Iperidrosi	-	Non comune	Non comune	
	Esantema	-	-	Non comune	
	Alopecia	Non comune	-	Non comune	
	Angioedema (vedere paragrafo 4.4)	Raro	Non comune	Molto raro	
	Dermatite esfoliativa	-	-	Molto raro	
	Pemfigoide	-	Non comune*	-	
	Aggravamento della psoriasi	-	Raro*	-	
	Sindrome di Stevens-Johnson	Raro	-	Molto raro	
	Reazioni di fotosensibilità	-	Non comune*	Molto raro	
	Necrolisi tossica epidermica	Raro	-	Non nota	
	Eritema multiforme	Raro	Molto raro	Molto raro	
	Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Tumefazione articolare	Comune	-	-
		Tumefazione della caviglia	-	-	Comune
		Dolore agli arti	Comune	-	-
		Artralgia	Comune	Non comune*	Non comune
		Spasmi muscolari	Comune	Comune	Comune
Mialgia		Comune	Non comune*	Non comune	
Dolore dorsale		Comune	-	Non comune	
Dolore al collo		Non comune	-	-	
Fatica muscolare		Non comune	-	-	
Miopatia		Raro	-	-	
Miosite		Raro	-	-	
Rabdomiolisi		Raro	-	-	
Lacerazione muscolare		Raro	-	-	
Tendinopatia talvolta complicata da rottura		Raro	-	-	
Sindrome simil-lupus		Molto raro	-	-	
Miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere paragrafo 4.4)		Non nota	-	-	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza		
		Atorvastatina	Perindopril	Amlodipina
Patologie renali e urinarie	Disturbo della minzione	-	-	Non comune
	Nicturia	-	-	Non comune
	Pollachiuria	-	-	Non comune
	Compromissione renale	-	Non comune	-
	Compromissione renale acuto	-	Molto raro	-
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile	-	Non comune	Non comune
	Ginecomastia	Molto raro	-	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Non comune	Comune	Comune
	Affaticamento	Non comune	-	Comune
	Edema	-	-	Molto comune
	Dolore toracico	Non comune	Non comune*	Non comune
	Dolore	-	-	Non comune
	Malessere	Non comune	Non comune*	Non comune
	Edema periferico	Non comune	Non comune*	-
	Piressia	Non comune	Non comune*	-
Esami diagnostici	Aumento dell'urea ematica	-	Non comune*	-
	Aumento della creatinina ematica	-	Non comune*	-
	Aumento degli enzimi epatici	-	Raro	Molto raro**
	Aumento della bilirubina ematica	-	Raro	-
	Aumento del peso	Non comune	-	Non comune
	Globuli bianchi nelle urine positivi	Non comune	-	-
	Calo ponderale	-	-	Non comune
	Prova di funzionalità epatica anormale	Comune	-	-
	Aumento della creatininchinasi ematica	Comune	-	-
	Diminuzione di emoglobina ed ematocrito	-	Molto raro	-
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Caduta	-	Non comune*	-

* Frequenza calcolata dagli studi clinici per gli eventi avversi rilevati da segnalazioni spontanee

** Principalmente associato alla colestasi

In pazienti trattati con atorvastatina, come per gli altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, è stato osservato l'aumento delle transaminasi sieriche. Questi cambiamenti sono stati generalmente lievi, transitori e non richiedono l'interruzione del trattamento. Innalzamenti delle transaminasi sieriche clinicamente importanti (> 3 volte il limite normale superiore) si sono verificati nello 0,8% dei pazienti trattati con atorvastatina. Questi aumenti sono stati dose-dipendenti e reversibili in tutti i pazienti. In studi clinici, livelli elevati di creatininchinasi sierica (CK) superiori a 3 volte il limite normale superiore, si sono verificati nel 2,5% dei pazienti trattati con atorvastatina, in modo simile ad altri inibitori della HMG-CoA riduttasi. Livelli superiori a 10 volte il limite normale superiore si sono verificati nello 0,4% dei pazienti trattati con atorvastatina (vedere paragrafo 4.4). I seguenti eventi avversi sono stati osservati con alcune statine: • Disfunzione sessuale • Depressione • Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, in particolare con terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4) • Diabete Mellito: la frequenza dipenderà dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30kg/m², trigliceridi aumentati, storia di ipertensione) Sono stati riportati casi di SIADH in pazienti in trattamento con altri ACE inibitori. La SIADH è da considerarsi una complicazione molto rara ma possibile associata al trattamento con un ACE inibitore, incluso perindopril. **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 in merito al sovradosaggio di Triveram nell'uomo.

Atorvastatina: Sintomi e gestione Per il sovradosaggio da atorvastatina, un trattamento specifico non è disponibile. Qualora si verificasse un sovradosaggio, il paziente deve essere trattato sintomaticamente e devono essere adottate misure di supporto, come necessario. Devono essere eseguiti test di funzionalità epatica e devono essere monitorati i livelli sierici di CK. Dal momento che atorvastatina si trova largamente legata alle proteine plasmatiche, non è previsto che l'emodialisi aumenti significativamente la clearance dell'atorvastatina. **Perindopril:** Sintomi: I sintomi associati al sovradosaggio da ACE-inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, alterazioni elettrolitiche, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiro, ansia e tosse. **Gestione:** Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio è l'infusione endovenosa di sodio cloruro, soluzione 9 mg/ml (0,9%). In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione di shock. Se disponibile, può essere anche considerato il trattamento con angiotensina II per infusione e/o catecolamine per via endovenosa. Perindopril può essere rimosso dalla circolazione generale attraverso l'emodialisi (vedere paragrafo 4.4). La terapia con pacemaker è indicata per la bradicardia resistente alla terapia. Parametri vitali, elettroliti sierici e concentrazioni della creatinina devono essere monitorati continuamente. **Amlodipina:** L'esperienza di casi di sovradosaggio intenzionale nell'uomo, è limitata. Sintomi: I dati disponibili suggeriscono che il sovradosaggio possa portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica e possibilmente ad una tachicardia riflessa. È stata osservata una marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica, fino ad includere casi di shock ad esito fatale. **Gestione:** L'ipotensione clinicamente significativa a causa del sovradosaggio da amlodipina richiede un attivo supporto cardiovascolare, tra cui il monitoraggio frequente della funzione cardiaca e respiratoria, l'elevazione degli arti inferiori ed un'attenzione al volume di urina e dei fluidi circolanti. Un vasocostrittore può essere utile per

ripristinare la pressione sanguigna ed il tono vascolare, a condizione che non vi siano controindicazioni al suo utilizzo. Il calcio gluconato per via endovenosa può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio. La lavanda gastrica può essere utile in alcuni casi. In volontari sani, l'uso di carbone fino a 2 ore dopo la somministrazione di 10 mg di amlodipina ha mostrato capacità di ridurre il tasso di assorbimento di amlodipina. Dal momento che amlodipina è fortemente legata alle proteine, è probabile che la dialisi non sia di beneficio. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica:** sostanze modificatrici dei lipidi, inibitori della HMG-CoA reduttasi, altre associazioni. **codice ATC:** C10BX11 **Meccanismo di azione:** **Atorvastatina** Atorvastatina è un inibitore selettivo e competitivo della HMG-CoA reduttasi, ed è capace di limitare la velocità di tale enzima responsabile della conversione del 3-idrossi-3-metil-glutaril-coenzima A in mevalonato, un precursore degli steroli, incluso il colesterolo. Trigliceridi e colesterolo, nel fegato, vengono incorporati nelle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e vengono rilasciati nel plasma per essere trasportati fino ai tessuti periferici. Le lipoproteine a bassa densità (LDL) sono formate dalle VLDL e sono catabolizzate principalmente attraverso il recettore ad alta affinità per le LDL (recettore LDL). **Perindopril** Perindopril è un inibitore dell'enzima che converte l'angiotensina I in angiotensina II (ACE -enzima di conversione dell'angiotensina-). L'enzima di conversione, o chinasi, è una esopeptidasi che consente la conversione dell'angiotensina I nel vasoconstrictore angiotensina II e la degradazione della bradichinina, agente vasodilatatore, in un eptapeptide inattivo. L'inibizione dell'ACE determina una riduzione dell'angiotensina II nel plasma, che porta ad un aumento dell'attività della renina plasmatica (per inibizione del feedback negativo del rilascio di renina) e ad una ridotta secrezione di aldosterone. Poiché l'ACE inattiva la bradichinina, l'inibizione dell'ACE si traduce anche in un aumento di attività dei sistemi calciceina-chinina circolanti e locali (e quindi anche con attivazione del sistema delle prostaglandine). È possibile che questo meccanismo contribuisca all'azione di riduzione della pressione sanguigna da parte degli ACE-inibitori, e sia parzialmente responsabile di alcuni dei loro effetti collaterali (ad esempio la tosse). Perindopril agisce attraverso il suo metabolita attivo, perindoprilato. Gli altri metaboliti non mostrano, *in vitro*, inibizione dell'attività dell'ACE. **Amlodipina** Amlodipina è un inibitore del flusso degli ioni calcio appartenente al gruppo delle diidropiridine (bloccanti dei canali lenti del calcio o antagonisti degli ioni calcio) ed inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio a livello della muscolatura liscia del cuore e vascolare. **Effetti farmacodinamici:** **Atorvastatina** Atorvastatina abbassa il colesterolo plasmatico e le concentrazioni delle lipoproteine seriche, inibendo la HMG-CoA reduttasi e, di conseguenza, la biosintesi del colesterolo nel fegato, ed aumenta sulla superficie cellulare il numero di recettori LDL epatici, per una più forte captazione ed un maggiore catabolismo delle LDL. Atorvastatina riduce la produzione di LDL ed il numero di particelle di LDL. Atorvastatina determina un profondo e cospicuo aumento dell'attività del recettore LDL, unitamente ad un'utile modifica della qualità delle particelle di LDL circolanti. Atorvastatina è efficace nel ridurre il colesterolo LDL in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote, una popolazione che solitamente non risponde a medicinali ipolipemizzanti. **Perindopril ipertensione:** Perindopril è attivo in tutti i gradi di ipertensione: lieve, moderata, grave; si rileva una riduzione della pressione sanguigna sistolica e diastolica in entrambe le posizioni, supina ed in piedi. Perindopril riduce la resistenza vascolare periferica, con conseguente riduzione della pressione arteriosa. Di conseguenza, aumenta il flusso sanguigno periferico, senza alcun effetto sulla frequenza cardiaca. Normalmente aumenta il flusso sanguigno renale, mentre il tasso di filtrazione glomerulare (GFR) rimane generalmente immutato. **Insufficienza cardiaca:** Perindopril riduce il lavoro del cuore attraverso una riduzione del pre-carico e del post-carico. **Amlodipina** Il meccanismo dell'azione antipertensiva di amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vasale. L'esatto meccanismo attraverso cui amlodipina allevia l'angina non è stato pienamente stabilito, ma amlodipina riduce il carico ischemico totale attraverso le seguenti due azioni: 1) Amlodipina dilata le arteriole periferiche e, quindi, riduce la resistenza periferica totale (post-carico) contro cui lavora il cuore. Poiché la frequenza cardiaca rimane stabile, questo minor carico di lavoro del cuore riduce il consumo energetico del miocardio e fabbisogno di ossigeno. 2) Il meccanismo di azione di amlodipina probabilmente comporta anche la dilatazione delle principali arterie coronarie ed arteriole coronariche, sia in regioni normali che ischemiche. Questa dilatazione aumenta l'apporto di ossigeno al miocardio nei pazienti con spasmo dell'arteria coronarica (angina di Prinzmetal o angina variante). **Efficacia clinica e sicurezza:** Triveram non è stato studiato relativamente a morbilità e mortalità. **Atorvastatina** In uno studio dose-risposta, atorvastatina ha mostrato ridurre le concentrazioni di C-totale (30% - 46%), C-LDL (41% - 61%), apolipoproteina B (34% - 50%), e trigliceridi (14% - 33%), e conseguenti aumenti variabili di colesterolo HDL e apolipoproteina A1. Tali risultati sono coerenti nei pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote, forme di ipercolesterolemia non familiare e iperlipemia mista, inclusi i pazienti con diabete mellito non insulino-dipendente. Riduzioni di colesterolo-totale, colesterolo-LDL, apolipoproteina B, hanno mostrato ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e della mortalità cardiovascolare. **Ipercolesterolemia familiare omozigote** In uno studio multicentrico per uso compassionevole, di 8 settimane e condotto in aperto, con una fase di estensione opzionale di lunghezza variabile, sono stati arruolati 335 pazienti, 89 dei quali erano stati identificati come pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. Tra questi 89 pazienti, la riduzione percentuale media del colesterolo-LDL è stata di circa il 20%. Atorvastatina è stata somministrata sino a dosi pari a 80 mg/die. **Prevenzione della malattia cardiovascolare ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)** è uno studio randomizzato internazionale, con un disegno fattoriale 2x2. ASCOT mirava a confrontare gli effetti di due regimi di trattamento antipertensivo in 19.257 pazienti (braccio per la misura dell'abbassamento della pressione sanguigna - ASCOT-BPLA) e gli effetti dell'aggiunta di 10 mg di atorvastatina, confrontato contro placebo, in 10.305 pazienti (braccio di riduzione dei lipidi - ASCOT-LLA) sugli eventi coronarici fatali e non fatali. Gli effetti di atorvastatina sugli eventi coronarici fatali e non fatali sono stati valutati su pazienti ipertesi di età compresa tra 40 e 79 anni, senza storia di infarto del miocardio o trattamento per angina, e con livelli di TC \leq 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Tutti i pazienti avevano almeno 3 dei fattori di rischio cardiovascolare predefiniti: sesso maschile, età \geq 55 anni, fumo, diabete, storia di coronaropatia in un parente di primo grado, TC: C-HDL $>$ 6, malattia vascolare periferica, ipertrofia ventricolare sinistra, precedente evento cerebrovascolare, specifiche anomalie ECG, proteinuria/albuninuria. I pazienti hanno ricevuto il trattamento antipertensivo con amlodipina o atenololo. Per raggiungere l'obiettivo del controllo della pressione sanguigna ($<$ 140/90 mmHg nei pazienti non diabetici, $<$ 130/80 mmHg in pazienti con diabete), poteva essere somministrato

perindopril nel "gruppo amlodipina" e bendroflumetiazide nel gruppo atenololo. I pazienti sono stati trattati con terapia antipertensiva (regime basato su amlodipina o atenololo) e atorvastatina 10 mg al giorno (n = 5.168) o placebo (n = 5.137). La combinazione di atorvastatina e amlodipina ha mostrato una riduzione significativa dell'"endpoint primario" relativo agli eventi coronarici fatali e infarto miocardico non fatale, del 53% (95% CI [0,31; 0,69], p < 0,0001), rispetto al braccio placebo + amlodipina, e del 39% (95% CI [0,08; 0,59], p < 0,016), rispetto al braccio atorvastatina + atenololo. In un sottogruppo di pazienti del braccio ASCOT-LLA, definito in un'analisi a posteriori (post-hoc), trattati in concomitanza con atorvastatina, perindopril e amlodipina (n = 1.814), c'è stata una riduzione del 38% degli eventi coronarici fatali e infarto miocardico non-fatale (95% CI [0,36; 1,08]), se confrontati con atorvastatina, atenololo e bendroflumetiazide (n = 1.978). È stata osservata anche una significativa riduzione del 24% per eventi e procedure cardiovascolari totali (95% CI [0,59; 0,97]), una riduzione del 31% per eventi coronarici totali (95% CI [0,48; 1,00]) ed una significativa riduzione del 50% di ictus fatale e non fatale (95% CI [0,29; 0,86]), del 39% per la combinazione di infarto miocardico non-fatale, eventi coronarici fatali e procedure di rivascolarizzazione coronarica (95% CI [0,38; 0,97]), e del 42% per la combinazione di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico ed ictus (95% CI [0,40; 0,85]). **Perindopril ipertensione** L'attività antipertensiva è massima tra le 4 e le 6 ore dopo una dose singola e si mantiene per almeno 24 ore: alle concentrazioni ematiche minime, gli effetti di abbassamento della pressione sono l'87-100% circa dell'attività antipertensiva massima. La riduzione della pressione arteriosa avviene rapidamente. Nei pazienti che rispondono alla normalizzazione è raggiunta entro un mese e si mantiene senza la comparsa di tachifilassi. L'interruzione del trattamento non porta ad un effetto di rimbalzo. Perindopril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra. Nell'uomo, è stato confermato che perindopril mostra proprietà vasodilatatrici. Migliora l'elasticità delle grosse arterie e riduce il rapporto media/lume delle piccole arterie. Una terapia aggiuntiva con un diuretico tiazidico produce una sinergia di tipo additivo. La combinazione di un ACE-inibitore e di un tiazidico riduce inoltre il rischio di ipopotassiemia indotta dal trattamento diuretici. **Pazienti con coronaropatia** Lo studio EUROPA è uno studio clinico multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, durato 4 anni. 12.218 pazienti di età superiore a 18 anni, sono stati randomizzati in un gruppo trattato con 8 mg di perindopril *tert*-butilamina (equivalenti a 10 mg di perindopril arginina) (n = 6.110), o in un gruppo trattato con placebo (n = 6.108). La popolazione sottoposta allo studio aveva evidenza di malattia coronarica senza evidenza di segni clinici di insufficienza cardiaca. Complessivamente, il 90% dei pazienti aveva avuto un precedente infarto del miocardio e/o una precedente rivascolarizzazione coronarica. La maggior parte dei pazienti ha ricevuto il medicinale in studio in aggiunta alla terapia convenzionale, incluso gli inibitori piastrietrici, ipolipemizzanti e beta-bloccanti. Il principale criterio di efficacia è stata la combinazione di mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e/o arresto cardiaco con rianimazione ad esito positivo. Il trattamento con 8 mg di perindopril *tert*-butilamina (equivalente a 10 mg di perindopril arginina) una volta al giorno, ha comportato una significativa riduzione assoluta dell'"endpoint primario" dell'1,9% (riduzione del rischio relativo del 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - p < 0,001). Nei pazienti con una storia di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione, è stata osservata una riduzione assoluta del 2,2%, rispetto al placebo, corrispondente ad una RRR del 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] - p < 0,001) nell'"endpoint primario". **Altro:** duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) Due grossi studi randomizzati e controllati, ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone* ed in combinazione con *Ramipril Globale Endpoint Trial*) e VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*), hanno esaminato l'uso, in combinazione, di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto su pazienti con una storia di malattia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito di tipo 2 accompagnato da evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto su pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno mostrato alcun significativo effetto benefico rispetto ad eventi renali e/o cardiovascolari e di mortalità, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, lesione renale acuta e/o ipotensione, rispetto alla monoterapia. Date le loro simili proprietà farmacodinamiche, questi risultati sono rilevanti anche per altri ACE-inibitori e bloccanti dei recettori dell'angiotensina II. ACE-inibitori e bloccanti dei recettori dell'angiotensina II non devono quindi essere impiegati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica. **ALTITUDE (Alikiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints)** è stato uno studio volto a verificare il beneficio ottenibile dall'aggiunta di aliskiren ad una terapia standard con un ACE-inibitore o un bloccante 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 erano entrambi numericamente più frequenti nel gruppo trattato con aliskiren rispetto al gruppo trattato con placebo e gli eventi avversi ed eventi avversi gravi relativi (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati più frequentemente osservati nel gruppo trattato con aliskiren rispetto al gruppo trattato con placebo. **Amlodipina:** Nei pazienti con ipertensione, una dose giornaliera determina una riduzione clinicamente significativa della pressione sanguigna in entrambe le posizioni, supina e in piedi, per tutto l'arco delle 24 ore. A causa della lenta insorgenza d'azione, l'ipotensione acuta non è una caratteristica tipica della somministrazione dell'amlodipina. Nei pazienti con angina, la somministrazione di amlodipina, una volta al giorno, aumenta il tempo totale di azione, il tempo di insorgenza di un attacco anginoso, ed il tempo di comparsa del tempo di depressione del tratto ST a 1 mm, e diminuisce sia la frequenza degli attacchi anginosi, sia il consumo di compresse a base di nitroglicerina. Il trattamento con amlodipina non si associa ad alcun evento metabolico avverso indesiderato o ad alterazioni dei lipidi plasmatici, ed è idoneo per l'impiego in pazienti affetti da asma, diabete e gotta. **Uso in pazienti affetti da malattia coronarica (CAD)** In uno studio clinico indipendente, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 1997 pazienti: CAMELOT (*Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*), è stata valutata l'efficacia di amlodipina nella prevenzione di eventi clinici in pazienti affetti da malattia coronarica (CAD) Di questi pazienti, 663 sono stati trattati con amlodipina 5-10 mg, 673 pazienti sono stati trattati con enalapril 10-20 mg e 655 pazienti sono stati trattati con placebo, in aggiunta al trattamento standard con statine, beta-bloccanti, diuretici e aspirina, per 2 anni. I principali risultati di efficacia sono riportati nella tabella sottostante. Questi risultati indicano che il trattamento con amlodipina è stato associato ad un numero inferiore di ospedalizzazioni per angina e procedure di rivascolarizzazione in pazienti affetti da coronaropatia.

Incidenza dei risultati clinici significativi nello studio CAMELOT

Risultati	Tasso di eventi cardiovascolari No. (%)			Amlodipina vs. Placebo	
	Amlodipina	Placebo	Enalapril	Rapporto di Rischio (95% CI)	Valore P
Endpoint primario					
Eventi cardiovascolari avversi	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Singole componenti					
Rivascolarizzazione coronarica	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Ospedalizzazione per angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
IM non fatale	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Ictus o TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Decesso per cause cardiovascolari	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Ospedalizzazione per ICC	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Arresto cardiaco rianimato	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Malattia vascolare periferica di nuova insorgenza	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Abbreviazioni: ICC, insufficienza cardiaca congestizia; CI, intervallo di confidenza; IM, infarto del miocardio; TIA, attacco ischemico transitorio.

Use nei pazienti con insufficienza cardiaca In studi emodinamici ed in studi clinici controllati basati su prove d'esercizio fisico in pazienti affetti da insufficienza cardiaca di classe II-IV (secondo la classificazione NYHA), amlodipina non ha determinato alcun deterioramento clinico, in base a quanto rilevato in seguito alla valutazione della tolleranza allo sforzo, della frazione di eiezione del ventricolo sinistro e della sintomatologia clinica. Uno studio controllato verso placebo (PRAISE) svolto al fine di valutare i pazienti con insufficienza cardiaca di classe III-IV (secondo la classificazione NYHA), in trattamento con digossina, diuretici e ACE-inibitori, ha mostrato che nei pazienti con insufficienza cardiaca, amlodipina non ha portato ad un aumento del rischio di mortalità o combinazione di mortalità e morbidità. In uno studio di "follow-up" a lungo termine, controllato con placebo (PRAISE-2) con amlodipina, in pazienti con insufficienza cardiaca di classe III e IV (secondo la classificazione NYHA), senza sintomi clinici o obiettive evidenze o di sottesa malattia ischemica, a dosi stabili di ACE-inibitori, digitale e diuretici, amlodipina non ha avuto effetto sulla mortalità cardiovascolare totale. Nella stessa popolazione amlodipina è stata associata ad un aumento dei casi di edema polmonare. **Studio clinico sul trattamento per la prevenzione dell'attacco cardiaco (ALLHAT)** Uno studio clinico di mortalità-morbidità, randomizzato, in doppio cieco, denominato *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*, è stato condotto per mettere a confronto le due più recenti terapie farmacologiche: amlodipina 2,5-10 mg/die (bloccante dei canali del calcio) o lisinapril 10-40 mg/die (ACE-inibitore) come terapie di prima linea, rispetto al trattamento con il diuretico-tiazidico clortalidone 12,5-25 mg/die, nell'ipertensione di grado da lieve a moderato. In totale sono stati randomizzati 33.357 pazienti ipertesi di età uguale o maggiore a 55 anni, che sono stati seguiti mediamente per 4,9 anni. I pazienti presentavano almeno un fattore di rischio aggiuntivo di cardiopatia coronarica, inclusi: pregresso infarto del miocardio o ictus (più di 6 mesi prima dell'arruolamento) o altra malattia cardiovascolare aterosclerotica documentata (complessivamente 51,5%), diabete di tipo 2 (36,1%), C-HDL < 35 mg/dl (11,6%), ipertrofia del ventricolo sinistro diagnosticata mediante elettrocardiogramma o ecocardiografia (20,9%), attualmente fumatore (21,9%). L' "endpoint primario" consisteva in una combinazione di cardiopatia coronarica fatale o infarto del miocardio non fatale. Non è stata osservata alcuna differenza significativa nell' "endpoint primario" tra la terapia a base di amlodipina e quella a base di clortalidone: RR 0,98, IC 95% (0,90-1,07) p = 0,65. Tra gli "endpoint secondari", l'incidenza di insufficienza cardiaca (una delle componenti dell' "endpoint" cardiovascolare composto) è stata significativamente più elevata nel gruppo trattato con amlodipina rispetto al gruppo clortalidone (10,2% vs 7,7%, RR: 1,38, IC 95% [1,25-1,52] p < 0,001). Tuttavia, non è stata osservata alcuna differenza nella mortalità per tutte le cause, tra la terapia a base di amlodipina e quella a base di clortalidone (RR: 0,96, IC 95% [0,89-1,02] p = 0,20). **Popolazione pediatrica** Non sono disponibili dati relativi alla utilizzazione di Triveram nei bambini. **5.2 Proprietà farmacocinetiche** In uno studio di interazione tra farmaci condotto in soggetti sani, la co-somministrazione di 40 mg di atorvastatina, 10 mg di perindopril arginina e 10 mg di amlodipina, ha determinato un aumento del 23% dell'AUC di atorvastatina, dato non clinicamente significativo. La concentrazione massima di perindopril è risultata aumentata di circa il 19%, ma la farmacocinetica del perindoprilato, il metabolita attivo, è rimasta inalterata. La velocità ed il grado di assorbimento di amlodipina quando co-somministrata con atorvastatina e perindopril non erano significativamente differenti dalla velocità e dal grado di assorbimento di amlodipina quando assunta da sola. **Atorvastatina:** Assorbimento Atorvastatina è rapidamente assorbita dopo somministrazione orale; le massime concentrazioni plasmatiche (C_{max}) si raggiungono entro 1 o 2 ore. Il grado di assorbimento aumenta in proporzione alla dose di atorvastatina. Dopo somministrazione orale, le compresse rivestite con film di atorvastatina sono biodisponibili al 95% - 99%, se comparate con la soluzione orale. La biodisponibilità assoluta di atorvastatina è di circa il 12% e la disponibilità sistemica dell'attività inibitoria della HMG-CoA reductasi è di circa il 30%. La bassa disponibilità sistemica è attribuita alla clearance presistemica a livello della mucosa gastroenterica e/o al metabolismo epatico di primo passaggio. **Distribuzione** Il volume medio di distribuzione di atorvastatina è di circa 381 l. Atorvastatina è legata alle proteine plasmatiche per un valore pari al $\geq 98\%$. **Biotrasformazione** Atorvastatina è metabolizzata dal citocromo P450 3A4 e derivati orto- e para-idrossilati e vari prodotti di beta-ossidazione. Oltre alle vie descritte, questi prodotti sono ulteriormente metabolizzati attraverso la glucuronidazione. **In vitro**, l'inibizione della HMG-CoA reductasi da parte dei metaboliti orto- e para-idrossilati è equivalente a quella di atorvastatina. Circa il 70% dell'attività inibitoria circolante di HMG-CoA reductasi è attribuita ai metaboliti attivi. **Eliminazione** Atorvastatina viene eliminata principalmente nella bile dopo metabolismo epatico e/o extraepatico. Tuttavia, atorvastatina non sembra subire un significativo ricircolo enteroepatico. L'emivita di eliminazione plasmatica media di atorvastatina nell'uomo è di circa 14 ore. Per effetto dei metaboliti attivi, l'emivita dell'attività di inibizione di HMG-CoA reductasi è di circa 20 - 30 ore. Atorvastatina è un substrato delle proteine di trasporto epatiche, ad es. del polipeptide trasportatore di anioni organici 1B1 (OATP1B1) e 1B3 (OATP1B3). I metaboliti di atorvastatina sono substrati di OATP1B1. Atorvastatina è inoltre identificata come un substrato dei trasportatori di efflusso ovvero la proteina di resistenza multifarmaco (MDR1) e la proteina della resistenza del cancro al seno (BCRP), che potrebbero limitare l'assorbimento intestinale e la clearance biliare di atorvastatina. **Popolazioni speciali Anziani:** Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono più elevate nei soggetti anziani sani, rispetto ai giovani adulti, mentre gli effetti sui lipidi sono paragonabili a quelli osservati nelle popolazioni di pazienti più giovani. Sesso: Le concentrazioni di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi nella donna differiscono da quelle negli uomini (donne: valore di C_{max} più elevato di circa il 20% e valore di AUC inferiore del 10% circa). Queste differenze non hanno significato clinico, cosa che sta ad indicare che non vi sono differenze clinicamente significative circa gli effetti sui lipidi, tra uomini e donne. **Compromissione renale:** La malattia renale non influenza le concentrazioni plasmatiche o gli effetti sui lipidi di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi. **Compromissione epatica:** Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi risultano notevolmente aumentati (circa 16 volte la C_{max} e circa 11 volte la AUC), in pazienti con malattia epatica alcolica cronica (Child-Pugh B). **Polimorfismo SLOC1B1:** La captazione epatica di tutti gli inibitori della HMG-CoA reductasi, inclusa atorvastatina, coinvolge il trasportatore OATP1B1. Nei pazienti con polimorfismo SLOC1B1 vi è il rischio di una maggiore esposizione all'atorvastatina, che può portare ad un aumento del rischio di rhabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4). Il polimorfismo del gene che codifica OATP1B1 (SLC01B1 c.521C) è associato ad un'esposizione all'atorvastatina (AUC) 2,4 volte maggiore rispetto a soggetti che non hanno questa variante del genotipo (c.521T). Una captazione epatica di atorvastatina, geneticamente alterata, è possibile anche in questi pazienti. Sono sconosciute le possibili conseguenze relative all'efficacia. **Perindopril:** Assorbimento Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di perindopril è rapido ed il picco di concentrazione viene raggiunto entro 1 ora. L'emivita plasmatica di perindopril è di 1 ora. **Biotrasformazione** Perindopril è un pro-farmaco. Il 27% della dose somministrata di perindopril raggiunge il circolo ematico come perindoprilato, il suo metabolita attivo. Oltre a perindoprilato attivo, perindopril produce altri cinque metaboliti, tutti inattivi. Il picco di concentrazione plasmatica di perindoprilato viene raggiunto entro 3-4 ore. Poiché l'assunzione di cibo riduce la conversione a perindoprilato e dunque la biodisponibilità, perindopril arginina deve essere somministrato per via orale, in dose singola giornaliera, al mattino prima del pasto. **Linearità** È stata dimostrata una relazione lineare tra la dose di perindopril e la sua esposizione plasmatica. **Distribuzione** Il volume di distribuzione è di circa 0,2 l/kg per perindoprilato non legato. Il legame di perindoprilato con le proteine plasmatiche è del 20%, principalmente all'enzima di conversione dell'angiotensina, ma è concentrazione-dipendente. **Eliminazione** Perindoprilato viene eliminato con le urine e l'emivita terminale della frazione non legata è di circa 17 ore, con conseguente stato stazionario (steady-state) entro 4 giorni. **Popolazioni speciali Anziani:** l'eliminazione di perindoprilato è ridotta negli anziani, ed anche nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale. **Compromissione renale:** in caso di insufficienza renale, è opportuno un adattamento della dose in funzione del grado di compromissione (clearance della creatinina). La clearance da dialisi di perindoprilato è pari a 70 ml/min. **Pazienti con cirrosi:** la cinetica di perindopril viene modificata nei pazienti con cirrosi epatica: la clearance epatica della molecola madre è ridotta della metà. Tuttavia, la quantità di perindoprilato formatasi non viene ridotta e, pertanto, non è richiesto alcun adeguamento del dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). **Amlodipina:** Assorbimento Dopo somministrazione orale di dosi terapeutici, amlodipina è ben assorbita con il picco dei livelli ematici tra 6-12 ore, dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta è stata stimata essere tra il 64 e 80%. La biodisponibilità di amlodipina non è influenzata dall'assunzione di cibo. **Distribuzione** Il volume di distribuzione è di circa 21 l/kg. Studi *in vitro* hanno dimostrato che circa il 97,5% di amlodipina in circolo è legato alle proteine plasmatiche. **Biotrasformazione ed eliminazione** L'emivita di eliminazione plasmatica terminale è di circa 35-50 ore ed è coerente con la somministrazione del dosaggio una volta al giorno. Amlodipina

è ampiamente metabolizzata dal fegato a metaboliti inattivi, con il 10% del composto originario ed il 60% dei metaboliti escreti nelle urine. **Popolazioni speciali Compromissione epatica:** Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con compromissione epatica. Pazienti con insufficienza epatica hanno una ridotta clearance di amlodipina, con conseguente emivita più lunga e un aumento di AUC di circa il 40-60%. **Anziani:** il tempo necessario per raggiungere il picco delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina è simile in soggetti anziani e giovani. Nei pazienti anziani la clearance di amlodipina tende ad essere ridotta con conseguente aumento di AUC e dell'emivita di eliminazione. In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, gli aumenti di AUC e dell'emivita di eliminazione, sono risultati, così come previsto relativamente alla fascia di età del gruppo di pazienti in studio. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** Non sono stati eseguiti studi preclinici con Triveram. **Atorvastatina:** **Tossicologia riproduttiva ed effetto sulla fertilità:** Esistono evidenze provenienti da studi sperimentali condotti sugli animali che gli inibitori della HMG-CoA reductasi possono influire sullo sviluppo di embrioni o feti. In ratti, conigli e cani, atorvastatina non ha avuto effetti sulla fertilità e non è risultata teratogena. Tuttavia, a dosi tossiche per la madre, in ratti e conigli è stata osservata tossicità fetale. Durante l'esposizione delle madri ad alte dosi di atorvastatina, lo sviluppo di prole di ratto è risultato ritardato e la sopravvivenza post-natale è risultata ridotta. Nei ratti, esiste evidenza di trasferimento placentare. Nei ratti, le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina sono simili a quelle presenti nel latte. Non è noto se atorvastatina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. **Cancerogenesi, mutagenesi:** Atorvastatina è risultata negativa per il potenziale mutageno e clastogeno in una serie di 4 test *in vitro* ed 1 test *in vivo*. Atorvastatina non è risultata essere cancerogena nei ratti, ma, nei topi, alte dosi (risultante in un valore di 6-11 volte la AUC 0-24h raggiunta nell'uomo alla dose massima raccomandata), hanno mostrato adenomi epatocellulari nei maschi e carcinomi epatocellulari nelle femmine. **Perindopril:** **Tossicità cronica:** Negli studi di tossicità orale cronica (ratti e scimmie), l'organo bersaglio è risultato essere il rene, con danno reversibile. **Tossicologia riproduttiva ed effetto sulla fertilità:** Studi di tossicologia riproduttiva (ratti, topi, conigli e scimmie) non hanno mostrato segni di embriotossicità o teratogenicità. Tuttavia, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, come effetto di classe, hanno mostrato capacità di indurre effetti avversi sullo sviluppo del feto in fase avanzata, con conseguente morte fetale e difetti congeniti in roditori e conigli: sono state osservate lesioni renali ed un aumento della mortalità peri- e post-natale. La fertilità non è stata compromessa nei maschi o nelle femmine di ratto. **Cancerogenesi, mutagenesi:** non è stata osservata mutagenicità, né *in vitro* né *in vivo*. Non è stata osservata carcinogenicità negli studi a lungo termine condotti su ratti e topi. **Amlodipina:** **Tossicologia riproduttiva:** Studi di riproduzione su ratti e topi, effettuati con dosi circa 50 volte superiori alla dose massima raccomandata per l'uomo, basata sul rapporto mg/kg, hanno mostrato un ritardo nella data del parto, una durata prolungata del parto ed una diminuzione della sopravvivenza dei cuccioli. **Compromissione della fertilità:** Non c'è stato alcun effetto sulla fertilità nei ratti trattati con amlodipina (maschi trattati per 64 giorni e femmine trattate per 14 giorni prima dell'accoppiamento), a dosi fino a 10 mg/kg/die (8 volte* la dose massima di 10 mg raccomandata nell'uomo, su base mg/m²). In un altro studio sul ratto, in cui ratti maschi sono stati trattati con amlodipina besilato per 30 giorni ad una dose paragonabile alla dose nell'uomo espressa in mg/kg, sono stati trovati livelli plasmatici ridotti dell'ormone follicolo-stimolante e del testosterone, una diminuzione della densità dello sperma e del numero di spermatici maturi e delle cellule di Sertoli. **Cancerogenesi, mutagenesi:** Ratti e topi trattati con amlodipina somministrata con la dieta per due anni, a concentrazioni calcolate per fornire i livelli di dosaggio giornaliero di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno mostrato alcuna evidenza di cancerogenicità. La dose più elevata (per i topi dosi simili a, e per i ratti due volte* la dose clinica massima di 10 mg raccomandata, su base mg/m²) è vicina alla dose massima tollerata per i topi, ma non per i ratti. Studi di mutagenicità non hanno evidenziato effetti correlati al medicinale, a livello sia di geni che di cromosomi. *basato su un paziente di 50 kg di peso **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti Nucleo della compressa:** Lattosio monoidrato Calcio carbonato (E170) Idrossipropilcellulosa (E463) Sodio amido glicolato (tipoA) Cellulosa microcristallina (E460) Maltodestrina Magnesio stearato (E572) **Rivestimento della compressa:** Glicerolo (E422) Ipromellosa (E464) Macrogol 6000 Magnesio stearato (E572) Titanio diossido (E171) Ferro ossido giallo (E172) **6.2 Incompatibilità** Non applicabile. **6.3 Periodo di validità** 2 anni Le compresse sono stabili per 10 giorni dopo l'apertura del contenitore di polipropilene da 10 compresse (disponibile solo per il dosaggio 10/5/5 mg). Le compresse sono stabili per 30 giorni dopo l'apertura del contenitore di polipropilene da 28 compresse. Le compresse sono stabili per 30 giorni dopo l'apertura del contenitore di polipropilene da 30 compresse. Le compresse sono stabili per 100 giorni dopo l'apertura del contenitore di polietilene ad alta densità da 100 compresse. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Contenitore in polipropilene (PP): Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Contenitore in polietilene ad alta densità (HDPE) (per tutti i dosaggi eccetto 40/10/10 mg): Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Contenitore HDPE (dosaggio da 40/10/10 mg): Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità. **Natura e contenuto del contenitore** 10 compresse rivestite con film, in contenitore di polipropilene, chiuso con tappo in LDPE (disponibile solo per il dosaggio 10/5/5 mg). Il tappo contiene un essiccante. Il contenitore della compressa da 10/5/5 mg è provvisto di un riduttore di flusso in LDPE. 28 compresse rivestite con film, in contenitore di polipropilene, chiuso con tappo in LDPE. Il tappo contiene un essiccante. Il contenitore della compressa da 10/5/5 mg è provvisto di un riduttore di flusso in LDPE. 100 compresse rivestite con film, in contenitore di polietilene ad alta densità con un tappo a vite in polipropilene. Il tappo a vite contiene un essiccante. Il contenitore contiene capsule di essiccante. Confezioni da 10, 28, 30, 84 (3 contenitori da 28 compresse), 90 (3 contenitori da 30 compresse) o 100 compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.5 Precauzioni particolari per lo smaltimento** Nessun requisito speciale per lo smaltimento. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex Francia **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** 043432160 - 10mg/5mg/5mg, compresse rivestite con film - 10 Compresse In Contenitore In PP 043427172 - 10mg/5mg/5mg, compresse rivestite con film - 28 Compresse In Contenitore In PP 043427018 - 10mg/5mg/5mg, compresse rivestite con film - 30 Compresse In Contenitore In PP 043427184 - 10mg/5mg/5mg, compresse rivestite con film - 84 Compresse In 3 Contenitori In PP 043427020 - 10mg/5mg/5mg, compresse rivestite con film - 90 Compresse In 3 Contenitori In PP 043427032 - 10mg/5mg/5mg, compresse rivestite con film - 100 Compresse In Contenitore In HDPE 043427196 - 20mg/5mg/5mg, compresse rivestite con film - 28 Compresse In Contenitore In PP 043427044 - 20mg/5mg/5mg, compresse rivestite con film - 30 Compresse In Contenitore In PP 043427208 - 20mg/5mg/5mg, compresse rivestite con film - 84 Compresse In 3 Contenitori In PP 043427057 - 20mg/5mg/5mg, compresse rivestite con film - 90 Compresse In 3 Contenitori In PP 043427069 - 20mg/5mg/5mg, compresse rivestite con film - 100 Compresse In Contenitore In HDPE 043427210 - 20mg/10mg/5mg, compresse rivestite con film - 28 Compresse In Contenitore In PP 043427071 - 20mg/10mg/5mg, compresse rivestite con film - 30 Compresse In Contenitore In PP 043427222 - 20mg/10mg/5mg, compresse rivestite con film - 84 Compresse In 3 Contenitori In PP 043427083 - 20mg/10mg/5mg, compresse rivestite con film - 90 Compresse In 3 Contenitori In PP 043427095 - 20mg/10mg/5mg, compresse rivestite con film - 100 Compresse In Contenitore In HDPE 043427234 - 20mg/10mg/10mg, compresse rivestite con film - 28 Compresse In Contenitore In PP 043427107 - 20mg/10mg/10mg, compresse rivestite con film - 30 Compresse In Contenitore In PP 043427246 - 20mg/10mg/10mg, compresse rivestite con film - 84 Compresse In 3 Contenitori In PP 043427119 - 20mg/10mg/10mg, compresse rivestite con film - 90 Compresse In 3 Contenitori In PP 043427121 - 20mg/10mg/10mg, compresse rivestite con film - 100 Compresse In Contenitore In HDPE 043427259 - 40mg/10mg/10mg, compresse rivestite con film - 28 Compresse In Contenitore In PP 043427133 - 40mg/10mg/10mg, compresse rivestite con film - 30 Compresse In Contenitore In PP 043427261 - 40mg/10mg/10mg, compresse rivestite con film - 84 Compresse In 3 Contenitori In PP 043427145 - 40mg/10mg/10mg, compresse rivestite con film - 90 Compresse In 3 Contenitori In PP 043427158 - 40mg/10mg/10mg, compresse rivestite con film - 100 Compresse In Contenitore In HDPE **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Data della prima autorizzazione: 08 aprile 2016 **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** Settembre 2020 **Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica (RR). Classe A - Nota 13. Prezzo al pubblico:** TRIVERAM 10mg/5mg/5mg - € 13,58 TRIVERAM 20mg/5mg/5mg - € 13,58 TRIVERAM 20mg/10mg/10mg - € 19,20 TRIVERAM 40mg/10mg/10mg - € 15,20 Tale prezzo potrebbe essere soggetto a variazioni determinate da provvedimenti legislativi.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE PRETERAX 2,5 mg/0,625 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 e 0,625 mg di indapamide. Eccipienti con effetti noti: 74,455 mg di lattosio monoidrato Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA Compressa rivestita con film. Compressa rivestita con film, bianca, di forma allungata, con una linea a rilievo su entrambi i lati. La linea di incisione non è concepita per dividere la compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg è indicato nell'ipertensione arteriosa essenziale **4.2 Posologia e modo di somministrazione** **Posologia** La dose abituale è di una compressa rivestita con film di PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg al giorno come dose singola, preferibilmente da assumere al mattino e comunque prima di un pasto. Se dopo un mese di trattamento la pressione non è controllata, è possibile raddoppiare la dose. Popolazioni speciali **Anziani (vedere paragrafo 4.4)** Il trattamento deve essere iniziato alla dose normale di una compressa rivestita con film di PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg al giorno. **Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4)** In caso di insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min), il trattamento è controindicato. Nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-60 ml/min), la dose massima deve essere di una compressa di PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg al giorno. Non è necessario modificare la dose nei pazienti con clearance della creatinina uguale o superiore a 60 ml/min. La pratica medica corrente deve prevedere un controllo frequente della creatinina e del potassio. **Insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2)** Il trattamento è controindicato in caso di grave insufficienza epatica. Non è necessario modificare la dose nei pazienti con insufficienza epatica moderata. **Popolazione pediatrica** La sicurezza e l'efficacia di perindopril arginina/indapamide nella popolazione pediatrica non sono state accertate. Non ci sono dati disponibili. PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg non deve essere somministrato a bambini e adolescenti. **Modo di somministrazione** Uso orale. **4.3 Controindicazioni** **Correlate a perindopril** Ipersensibilità al principio attivo o ad ogni altro ACE inibitore Anamnesi di angioedema (edema di Quincke) associato a precedente terapia con ACE inibitori (vedere paragrafo 4.4) Angioedema ereditario /idopatico Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6) Uso concomitante di PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg con medicinali contenenti aliskiren nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1) Uso concomitante di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.4 e 4.5) Trattamenti extracorporei che causano il contatto del sangue con superfici caricate negativamente (vedere paragrafo 4.5) **Importante stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in caso di un unico rene funzionante (vedere paragrafo 4.4).** **Correlate ad indapamide** Ipersensibilità al principio attivo o a qualsiasi altra sulfonamide **Insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min)** **Encefalopatia epatica** **Insufficienza epatica grave** **Ipokaliemia** Questo medicinale è generalmente sconsigliato in caso di associazione con farmaci non antiaritmici che provocano torsioni di punta (vedere paragrafo 4.5) **Allattamento (vedere paragrafo 4.6).** **Correlate a PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg** Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. In mancanza di esperienze terapeutiche sufficienti, PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg non deve essere impiegato in: pazienti in dialisi pazienti con insufficienza cardiaca scompensata non trattata. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego** **Avvertenze speciali** **Comuni a perindopril e indapamide:** Con l'associazione PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg a basso dosaggio non è stata osservata alcuna significativa riduzione degli effetti indesiderati rispetto alla somministrazione dei singoli componenti alle posologie più basse approvate, ad eccezione della ipokaliemia (vedi paragrafo 4.8). Un aumento della frequenza di reazioni idiosincrasiche non può essere escluso se il paziente è trattato contemporaneamente con due farmaci antipertensivi per lui nuovi. Al fine di minimizzare tale rischio, tenere il paziente sotto stretto controllo. **Litio** La combinazione di litio con l'associazione perindopril-indapamide è generalmente non raccomandata (vedere paragrafo 4.5). **Correlate a perindopril:** **Duplica 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 duplica 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 duplica 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 e sostituti del sale contenenti potassio** L'associazione di perindopril con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio e sostituti del sale contenenti 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 complicanti, raramente compare neutropenia. Il perindopril deve essere somministrato con estrema cautela a pazienti con collagenopatie, in terapia con agenti immunosoppressori, trattati con allopurinolo o procainamide, o che presentano una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di pre-esistente 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 periodicamente la conta dei globuli bianchi e di invitare questi pazienti a segnalare qualunque segno di infezione (ad es. mal di gola, febbre) (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). **Ipotensione renovascolare** Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in caso di un unico rene funzionante in trattamento con ACE inibitori, vi è un aumentato rischio di ipotensione e insufficienza renale (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con diuretici può essere un fattore contributivo. In pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale, in caso di modifiche anche lievi dei livelli di creatinina sierica, può verificarsi una perdita della funzionalità renale. **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 (vedere sezione 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. 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 può provocare l'ostruzione delle vie aeree, deve essere somministrata prontamente una terapia appropriata, che può includere una soluzione di epinefrina sottocutanea a 1:1000 (da 0,3 ml a 0,5 ml) e/o misure per il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Nei pazienti di razza nera trattati con ACE inibitori è stata riportata una maggiore incidenza di angioedema rispetto ai pazienti di altre razze. 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). Raramente è stato riscontrato angioedema intestinale in pazienti trattati con ACE inibitori. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non c'era un precedente angioedema al volto e i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato per mezzo di procedure quali scansione CT dell'addome, ultrasuoni o in corso di intervento chirurgico e i sintomi si sono risolti dopo l'interruzione dell'ACE inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti trattati con ACE inibitori che presentano dolore addominale. L'uso concomitante di perindopril con sacubitril/valsartan è controindicato a causa dell'aumentato rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere cominciato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di perindopril. Se il trattamento con sacubitril/valsartan viene interrotto, la terapia con perindopril non deve essere cominciata prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Anche l'uso concomitante di altri inibitori di NEP (ad es. raccadotril) e ACE inibitori aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, nei pazienti che assumono perindopril, si rende necessaria una accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio prima di cominciare il trattamento con gli inibitori di NEP (ad es. raccadotril). **Uso concomitante di inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus):** I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono presentare un aumento del rischio di angioedema (ad es. gonfiore del tratto respiratorio o della lingua, con o senza insufficienza respiratoria) (vedere paragrafo

4.5). **Reazioni anafilattoidi durante trattamento di desensibilizzazione** In pazienti in terapia con ACE inibitori, sottoposti a un trattamento desensibilizzante per punture di imenotteri (api, vespe) sono stati riportati casi isolati di reazioni anafilattoidi severe e a rischio di vita per il soggetto. Gli ACE inibitori devono essere impiegati con cautela in pazienti allergici desensibilizzati ed evitati in quelli che si stanno sottoponendo a immunoterapia. Tuttavia, tali reazioni possono essere prevenute sospendendo temporaneamente l'ACE inibitore almeno 24 ore prima di intraprendere il trattamento di desensibilizzazione, in quei pazienti che necessitano sia del trattamento con ACE inibitori che del trattamento di desensibilizzazione. **Reazioni anafilattoidi durante aferesi delle LDL** Raramente, in pazienti trattati con ACE inibitori sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con dextran solfato sono stati riportati casi di reazioni anafilattoidi a rischio di vita per il soggetto. Queste reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente il trattamento con l'ACE inibitore prima di ogni aferesi. **Pazienti in emodialisi** In pazienti in dialisi con membrane ad alto flusso (ad es. AN 69®) e in terapia concomitante con ACE inibitore sono state segnalate reazioni anafilattoidi. Per questi pazienti deve essere preso in considerazione l'impiego di un tipo diverso di membrane per dialisi o di una classe diversa di agenti antipertensivi. **Aldosteronismo primario** I pazienti con iperaldosteronismo primario generalmente non rispondono alla terapia con farmaci anti-ipertensivi che agiscono per inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di questo farmaco non è raccomandato. **Gravidanza** La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. 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, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. 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). **Correlate ad indapamide: Encefalopatia epatica** In caso di affezione 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 somministrazione del diuretico si raccomanda di proteggere le aree esposte al sole o ai raggi artificiali UVA. **Precauzioni di impiego** **Comuni a perindopril e indapamide: Insufficienza renale** In caso di insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), il trattamento 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 controllo periodico 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. **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. **Livelli di potassio** L'associazione di perindopril e indapamide non esclude la comparsa di una 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. **Eccipienti** PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg non deve essere somministrato nei pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, totale deficit della lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio. **Livelli di sodio** PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio". **Correlate a perindopril: Tosse** A seguito di somministrazione degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stata riportata la comparsa di una tosse secca, le cui caratteristiche sono la persistenza e la scomparsa dopo 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. **Popolazione pediatrica** Nei bambini e negli adolescenti l'efficacia e la tollerabilità di perindopril, solo o in associazione, non sono state accertate. **Rischio di ipotensione arteriosa e/o di insufficienza renale (in caso di insufficienza cardiaca, di deplezione idroelettrolitica, ecc....)** È stata osservata una stimolazione notevole del sistema renina-angiotensina-aldosterone in particolare nel corso di marcate deplezioni di acqua ed elettroliti (stretto regime iposodico o trattamento diuretico prolungato), in pazienti con pressione arteriosa inizialmente bassa, in caso di stenosi arteriosa renale, di insufficienza cardiaca congestizia o di cirrosi con edema e ascite. Il blocco di questo sistema da parte di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina può allora provocare, soprattutto alla prima assunzione e nel corso delle prime due settimane di trattamento, un brusco calo pressorio e/o un innalzamento della creatinina plasmatica segno di un'insufficienza renale funzionale. Occasionalmente questa può essere ad insorgenza acuta benché raramente e dopo un intervallo di tempo variabile. In questi casi, il trattamento deve essere iniziato ad una dose più bassa e aumentata progressivamente. **Anziani** Prima dell'inizio del trattamento devono essere controllate la funzionalità renale e i livelli di potassio. La dose iniziale deve essere adattata ulteriormente in funzione della risposta pressoria, in particolare in caso di deplezione idroelettrolitica, per evitare la comparsa di improvvisa ipotensione. **Aterosclerosi** Il rischio di ipotensione è presente in tutti i pazienti, ma si dovrà essere particolarmente prudenti con quei pazienti affetti da cardiopatia ischemica o insufficienza circolatoria cerebrale, iniziando il trattamento ad un dosaggio ridotto. **Ipotensione nefrovascolare** Il trattamento dell'ipertensione arteriosa nefrovascolare è la rivascolarizzazione. Tuttavia, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina possono risultare utili per quei pazienti affetti da un'ipertensione nefrovascolare in attesa di un intervento chirurgico correttivo o quando esso non è possibile. Se PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg è prescritto a pazienti con stenosi dell'arteria renale accertata o sospetta, il trattamento deve allora essere iniziato in ambiente ospedaliero, a bassa dose e sotto stretto controllo della funzione renale e dei livelli di potassio, poiché alcuni pazienti hanno sviluppato un'insufficienza renale funzionale, rivelatasi reversibile con l'interruzione del trattamento. **Insufficienza cardiaca /grave insufficienza cardiaca** Nei pazienti con insufficienza cardiaca grave (stadio IV), il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico e ad una dose iniziale ridotta. Non deve essere interrotto un eventuale trattamento con β-bloccanti nel paziente iperteso con insufficienza coronarica: l'ACE inibitore deve essere associato al β-bloccante. **Pazienti diabetici** Nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente (tendenza spontanea ad avere elevati livelli di potassio) il trattamento deve essere iniziato sotto supervisione medica con una dose iniziale ridotta. Nei pazienti diabetici precedentemente trattati con agenti antidiabetici orali o insulina, i livelli di glicemia devono essere attentamente controllati durante il primo mese di terapia con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.5). **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 razza nera rispetto ai pazienti di altre razze, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di ridotte concentrazioni di renina nella popolazione ipertesa di razza nera. **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. **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. **Insufficienza 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). **Iperkaliemia** 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 funzione renale, età (> 70 anni), diabete mellito, eventi concomitanti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolattone, eplerenone, triamterene, 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. eparine, co-trimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo, altri ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, acido acetilsalicilico ≥ 3 g/giorno, inibitori della COX-2 e FANS non selettivi, agenti immunosoppressivi come ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim). L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, o

sostituiti 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). **Correlate ad indapamide:** Equilibrio idroelettrolitico **Livelli di sodio** Devono essere controllati prima di iniziare il trattamento e, in seguito, ad intervalli regolari. Il calo dei livelli di sodio può essere inizialmente asintomatico e un controllo regolare è quindi indispensabile. Il controllo deve essere effettuato ancor più di frequente nei pazienti anziani e cirrotici (vedere paragrafi 4.8 e 4.9). Qualsiasi trattamento diuretico può causare iponatremia, a volte con conseguenze molto gravi. Iponatremia con ipovolemia può essere responsabile di disidratazione e ipotensione ortostatica. La perdita concomitante di ioni cloruro può portare ad alcalosi metabolica compensativa secondaria: l'incidenza e il grado di questo effetto sono lievi. **Livelli di potassio** La deplezione potassica con ipokaliemia rappresenta il rischio maggiore dei diuretici tiazidici e affini. Il rischio di insorgenza di livelli ridotti di potassio (< 3,4 mmol/l) deve essere prevenuto in alcuni pazienti a rischio quali gli anziani e/o denutriti e/o politrattati, i cirrotici con edema e ascite, i coronaropatici ed i pazienti con insufficienza cardiaca. In questi casi, infatti, l'ipokaliemia aumenta la tossicità cardiaca dei diuretici e 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 del 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 iperparatroidismo non diagnosticato. In questi casi il trattamento deve essere interrotto prima di esplorare la funzione paratiroidea. **Glicemia** È importante, nei pazienti diabetici, effettuare un controllo della glicemia soprattutto in presenza di bassi livelli di potassio. **Acido urico** Nei pazienti iperuricemici, può aumentare la tendenza ad attacchi di gotta. **Funzione renale e diuretici** I diuretici tiazidici e affini sono pienamente efficaci solamente se la funzione renale è normale o minimamente compromessa (livelli di creatinina inferiori a valori dell'ordine di 25 mg/l, ovvero 220 μmol/l nell'adulto). Nel soggetto anziano, il valore dei livelli di creatinina nel plasma deve essere adeguato tenendo conto dell'età, del peso e del sesso del paziente, secondo la formula di Cockcroft: $C_{Cr} = (140 - \text{età}) \times \text{peso} / 0,814 \times \text{creatininemia}$ con l'età espressa in anni il peso espresso in Kg il valore di creatinina nel plasma espressa in micromol/l. Questa formula è valida per i soggetti anziani di sesso maschile e deve essere corretta per le donne moltiplicando il risultato per 0,85. L'ipovolemia, dovuta alla perdita di acqua e di sodio causata dal diuretico ad inizio trattamento, provoca una riduzione della filtrazione glomerulare. Ne può derivare un aumento dell'urea ematica e dei livelli di creatinina. Questa insufficienza renale funzionale transitoria non provoca conseguenze nel paziente con funzione renale normale, ma può invece aggravare un'insufficienza renale preesistente. **Sportivi** Si deve richiamare l'attenzione degli sportivi sul fatto che questo medicinale contiene un principio attivo che può indurre una reazione positiva ai test di controllo antidoping. **Miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario** Sulfamidici, o derivati dei sulfamidici, possono causare una reazione idiosincratca con conseguente miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. Il glaucoma ad angolo chiuso acuto non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario è quello di interrompere la somministrazione del farmaco più rapidamente possibile. Potrebbero essere necessari trattamenti medici o chirurgici tempestivi se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma ad angolo chiuso acuto possono includere un peggioramento con sulfamidici o allergia alla penicillina. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione** **Comuni a perindopril e indapamide:** **Associazioni sconsigliate:** **Litio:** aumenti reversibili delle concentrazioni di litio nel siero e della tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con ACE inibitori. Non è raccomandata l'associazione perindopril e indapamide con litio ma qualora si rendesse necessaria tale associazione, deve essere effettuato un controllo rigoroso dei livelli di litio nel siero (vedere paragrafo 4.4). **Associazioni che necessitano di particolari precauzioni di impiego:** **Baclofene:** Aumento dell'effetto antipertensivo. Controllo della pressione arteriosa e della funzione renale e adattamento della dose dell'antipertensivo, se necessario. **Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)** (compresa aspirina ≥ 3 g/giorno): quando gli ACE inibitori vengono somministrati contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (ad es. l'acido acetilsalicylico a regimi di dosaggio antinfiammatorio, inibitori delle COX-2 e FANS non selettivi), può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. L'uso concomitante di ACE inibitori e di FANS può portare ad un maggiore rischio di un peggioramento della funzionalità renale, compresa insufficienza renale acuta, e a un aumento del potassio sierico, in particolare nei pazienti con preesistente insufficienza renale; tale combinazione deve essere somministrata con cautela, in particolare nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e in seguito periodicamente. **Associazioni da tenere sotto sorveglianza:** **Antidepressivi imipramina-simili (triciclici), neurolettici:** potenziamento dell'effetto antipertensivo e potenziamento del rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo). **Correlate a perindopril:** 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 aldiskren, 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'insorgenza di iperkaliemia: aliskiren, sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, FANS, eparine, agenti immunosoppressori come la ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim. La combinazione di questi farmaci aumenta il rischio di iperkaliemia. **Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3):** **- Aliskiren:** Nei pazienti diabetici o con insufficienza renale, il rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzione renale e la morbilità cardiovascolare e aumento della mortalità. **- Trattamenti extracorporei:** I trattamenti extracorporei che causano il contatto del sangue con superfici caricate negativamente come la dialisi o l'emofiltrazione con alcuni tipi di membrana ad alto flusso (ad es. membrane poliacrilonitriliche) e l'aferesi delle lipoproteine a bassa densità con destrano solfato, a causa dell'aumentato rischio di reazioni anafilattoidi gravi (vedere paragrafo 4.3). Se tali trattamenti sono necessari, dovrebbe essere considerato l'utilizzo di un diverso tipo di membrana dialitica o una diversa classe di farmaci antipertensivi. **- Sacubitril/valsartan:** L'uso concomitante di perindopril con sacubitril/valsartan è controindicato poiché la concomitante inibizione della neprilina e dell'enzima di conversione (ACE) dell'angiotensina I, può aumentare il rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere cominciato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di perindopril. La terapia con perindopril non deve essere cominciata prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). **Uso concomitante non raccomandato:** **- Aliskiren:** In pazienti diversi dai diabetici o con danni renali, il rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzione renale e aumento della morbilità e della mortalità cardiovascolare (vedere paragrafo 4.4). **- Terapia concomitante con ACE inibitore e bloccante dei recettori dell'angiotensina:** È stato riportato in letteratura che in pazienti con malattia aterosclerotica conclamata, insufficienza cardiaca o diabete con danno d'organo terminale, la terapia concomitante con 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). **- Co-trimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo):** I pazienti che assumono co-trimossazolo come terapia concomitante, possono presentare un aumento del rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4). **- Diuretici risparmiatori di potassio (es. triamterene), potassio (sali):** Iperkaliemia (potenzialmente letale), specialmente in associazione a danno renale (effetti additivi iperkaliemici). 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". **Associazioni che necessitano di particolari precauzioni:** **- 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 iniziale può aver causato deplezione di sale/volume, il diuretico deve essere interrotto prima di iniziare l'ACE inibitore, nel qual caso un diuretico non risparmiatore di potassio può essere successivamente reintrodotta o l'ACE inibitore deve essere iniziato con un basso dosaggio e progressivamente aumentato. **Nell'insufficienza cardiaca congestizia trattata con diuretici,** l'ACE inibitore deve essere iniziato con un dosaggio molto basso, possibilmente dopo la riduzione del dosaggio del diuretico non risparmiatore di potassio associato. In tutti i casi, la funzionalità renale (livelli di creatinina) deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con ACE inibitore. **- Diuretici risparmiatori di potassio (eplerenone, spironolattone):** Con eplerenone o spironolattone a dosi tra 12,5 mg e 50 mg al giorno e con basse dosi di ACE inibitori: nel trattamento dell'insufficienza cardiaca di classe II-IV (NYHA) con frazione di eiezione <40%, e precedentemente trattata con ACE inibitori e diuretici dell'ansa, rischio di iperkaliemia, potenzialmente letale, specialmente in caso di non osservanza delle raccomandazioni prescrittive di questa associazione. Prima di iniziare l'associazione, controllare l'assenza di iperkaliemia e 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. **- Raccadotril:** È noto che gli ACE inibitori (ad es. perindopril) possono causare angioedema. Questo rischio può essere aumentato quando usati in concomitanza con raccadotril (un medicinale utilizzato per il trattamento della diarrea acuta). **- Inibitori di mTOR** (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus): I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR possono presentare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4). **Associazioni da tenere sotto sorveglianza:** **- 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 (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 ACE inibitori. **- Simpatomimetici:** i simpatomimetici 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. **Correlate ad indapamide:** **Associazioni che necessitano di particolari precauzioni di impiego:** **- Farmaci che provocano torsioni 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), butirofenoni (droperidolo, aloperidolo), altri neurolettici (pimozide); altre sostanze quali bepridil, cisapride, difemanile, eritromicina IV, alofantrina, mizolastina, moxifloxacin, pentammina, sparfloracina, vincamina IV, metadone, astemizolo, terfenadina. Per prevenire l'abbassamento dei livelli di potassio ed eventualmente correggerli: effettuare un controllo dell'intervallo QT. **- Farmaci ipokaliemizzanti:** amfotericina B (via ev.), glucocorticoidi e mineralcorticoidi (via sistemica), tetracosactide, lassativi stimolanti: potenziamento del rischio di riduzione dei livelli di potassio (effetto additivo). Controllo dei livelli di potassio ed eventuale correzione; particolare attenzione richiedono i casi trattati con digitalici. Utilizzare lassativi non stimolanti. **- Preparazioni con digitalici:** la riduzione dei livelli di potassio favorisce gli effetti tossici dei digitalici. È necessario il 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. **Associazioni da tenere sotto sorveglianza:** **- Diuretici risparmiatori di potassio (amiloride, spironolattone, triamterene):** benché le combinazioni razionali siano utili in alcuni pazienti, ipopotassiemia o iperkaliemia (soprattutto in pazienti con insufficienza renale o diabete) possono comunque verificarsi. Il potassio plasmatico e l'ECG dovrebbero essere monitorati e, se necessario, il trattamento dovrebbe essere riconsiderato. **- Metformina:** acidosi lattica dovuta alla metformina scatenata 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/litro (135 micromol/litro) negli uomini e 12 mg/litro (110 micromol/litro) 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 per via urinaria. **Ciclosporina, tacrolimus:** rischio di aumento dei livelli di creatinina senza variazioni 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). **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** Dati gli effetti dei singoli componenti di questa associazione sulla gravidanza e l'allattamento PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza. PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza. PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg è controindicato durante l'allattamento. Si deve quindi decidere se interrompere l'allattamento o interrompere PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg considerando l'importanza di questa terapia per la madre. **Gravidanza** **Correlate a 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. 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, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. 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 inibitori 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). **Correlati 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 uteroplacentare che possono provocare ischemia feto-placentare e ritardo della crescita. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3) Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di indapamide durante la gravidanza **Allattamento** PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg è controindicato durante l'allattamento. **Correlati 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. **Correlati 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 una soppressione della produzione di latte materno. Indapamide è controindicato durante l'allattamento. **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. **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** **Correlati a perindopril, indapamide e PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg** I due componenti, da soli o associati in PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg, 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, soprattutto ad inizio del trattamento o al momento dell'associazione con un altro farmaco antipertensivo. Di conseguenza, la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari può risultare ridotta. **4.8 Effetti indesiderati.** Riassunto del profilo di sicurezza La somministrazione di perindopril inibisce il sistema renina-angiotensina-aldosterone e tende a ridurre la perdita di potassio indotta dall'indapamide. Nel 2 % dei pazienti in trattamento con PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg è stata osservata una ipokaliemia (livelli di potassio < 3,4 mmol/l). Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono: con perindopril: capogiri, cefalea,

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati	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
Disturbi del sistema immunitario	Trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Molto raro
	Ipersensibilità (reazioni principalmente dermatologiche, in soggetti con una predisposizione ad 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
Disturbi psichiatrici	Deplezione di potassio con ipokaliemia, particolarmente serio in alcune popolazioni ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	-	Non nota
	Alterazione dell'umore	Non comune	-
Patologie del sistema nervoso	Disturbi del sonno	Non comune	-
	Confusione	Molto raro	-
	Capogiri	Comune	-
	Mal di testa	Comune	Raro
	Parestesia	Comune	Raro
	Disgeusia	Comune	-
	Sonnolenza	Non comune*	-
Patologie dell'occhio	Sincope	Non comune*	Non nota
	Possibilità di ictus cerebrale secondario a eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	-
	Possibilità 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
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 e fibrillazione atriale)	Molto raro	Molto raro
	Infarto del miocardio, possibilmente secondario a eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	-
Patologie vascolari	Torsione di punta (potenzialmente fatale) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	-	Non nota
	Ipotensione (e effetti correlati all'ipotensione) (vedere paragrafo 4.4)	Comune	Molto raro
	Vasculite	Non comune*	-
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Fenomeno di Raynaud	Non nota	-
	Tosse (vedere paragrafo 4.4)	Comune	-
	Dispnea	Comune	-
	Broncospasmo	Non comune	-
Patologie gastrointestinali	Polmonite eosinofila	Molto raro	-
	Dolore addominale	Comune	-
	Costipazione	Comune	Raro
	Diarrea	Comune	-
	Dispepsia	Comune	-
	Nausea	Comune	Raro
	Vomito	Comune	Non comune
	Secchezza della bocca	Non comune	Raro
Patologie epatobiliari	Pancreatite	Molto raro	Molto raro
	Epatite (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Funzione epatica anormale	-	Molto raro
	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 preesistente lupus eritematoso acuto disseminato	-	Non noto
	Artralgia	Non comune*	-
	Mialgia	Non comune*	-
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale acuta	Molto raro	Molto raro
	Insufficienza renale	Non comune	-
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*	-
	Malessero	Non comune*	-
	Edema periferico	Non comune*	-
	Piressia	Non comune*	-
Esami diagnostici	Affaticamento	-	Raro
	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	-
	Elettrocardiogramma QT prolungato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	-	Non nota
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Aumento del glucosio ematico	-	Non nota
	Aumento dell'acido urico ematico	-	Non nota
	Caduta	Non comune*	-

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

parestesia, disgeusia, compromissione della visione, vertigini, tinnito, ipotensione, tosse, dispnea, dolore addominale, costipazione, dispepsia, diarrea, nausea, vomito, prurito, eruzione cutanea, crampi muscolari e astenia. con indapamide: reazioni di ipersensibilità, principalmente dermatologiche, in soggetti predisposti ad allergia e reazioni asmatiche e eruzione maculo-papulosa. Tabella delle reazioni avverse Sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati durante il trattamento/0 utilizzo post marketing e classificati secondo la seguente frequenza: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Sono stati riportati casi di SIADH in pazienti in trattamento con altri ACE inibitori. La SIADH è da considerarsi una complicazione molto rara ma possibile associata al trattamento con un ACE inibitore, incluso perindopril. **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 Sintomi** L'effetto 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 sovrapporgere anche disturbi dell'equilibrio idrosalinico (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 attivo e 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 le gambe sollevate e, se necessario, effettuare una infusione endovenosa di soluzione isotonica di cloruro di sodio o qualunque altro mezzo di espansione volêmica. Il perindoprilato, metabolita attivo del perindopril, è dializzabile (vedere paragrafo 5.2). **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: perindopril e diuretici, codice ATC: C09BA04 PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg è costituito dall'associazione di perindopril sale di arginina, un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, e indapamide, un diuretico clorosulfonamidico. Le sue proprietà farmacologiche derivano da quelle di ognuno dei suoi componenti, alle quali vanno ad aggiungersi le proprietà dovute all'azione sinergica dei due prodotti associati. **Mecanismo d'azione** Correlato a PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg Gli effetti antipertensivi dei due componenti si sommano in modo sinergico in PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg. Correlato a perindopril Perindopril è un inibitore dell'enzima di conversione (ACE) dell'angiotensina I in angiotensina II, sostanza vasocostrittrice; inoltre l'enzima di conversione dell'angiotensina stimola la secrezione di aldosterone da parte della corteccia surrenale e la degradazione della bradichinina, una sostanza vasodilatatrice, in 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 soggetti 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, verosimilmente 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 del flusso cardiaco 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. **Effetti farmacodinamici** Correlati a PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg Nell'iperteso, di qualunque età, PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg esercita un effetto antipertensivo dose-dipendente sulla pressione arteriosa diastolica e sistolica in posizione coricata ed eretta. L'efficacia antipertensiva perdura per 24 ore. La diminuzione pressoria è raggiunta in meno di 1 mese, senza perdita di efficacia; l'interruzione del trattamento non è accompagnata da fenomeni di rebound. La somministrazione concomitante del perindopril e dell'indapamide nel corso di studi clinici ha dimostrato effetti antipertensivi di tipo sinergico rispetto ai due prodotti somministrati separatamente. Non è stato studiato l'effetto della combinazione a dosaggio ridotto di PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolare. PICXEL, studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, in controllo attivo, ha valutato tramite ecocardiografia, l'effetto dell'associazione perindopril/indapamide sull'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) rispetto alla monoterapia con enalapril. Nello studio PICXEL, i pazienti ipertesi con IVS (definita come indice di massa ventricolare sinistra (IMVS) > 120 g/m² nell'uomo e > 100 g/m² 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 titolata 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 sono rimasti in trattamento con perindopril tert-butilamina 2mg (equivalente a 2,5 mg di perindopril arginina)/indapamide 0,625 mg (versus 20% con enalapril 10 mg). Al termine del trattamento, l'indice di massa ventricolare sinistra (IMVS) è diminuito in modo significativo nel gruppo perindopril/indapamide (-10,1 g/m²) rispetto al gruppo enalapril (-1,1 g/m²) nell'intera popolazione dei pazienti randomizzati. La differenza tra i gruppi sulla variazione dell'indice di massa ventricolare sinistra (IMVS) è stata di -8,3 (95% CI (-11,5, -5,0), p<0,0001). Un effetto migliore sull'indice di massa ventricolare sinistra (IMVS) è stato raggiunto con dosi di perindopril/indapamide maggiori rispetto alle dosi di PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg e PRETERAX 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 mmHg (95% CI (-7,9, -3,7), p<0,0001) per la pressione arteriosa sistolica e -2,3 mmHg (95% CI (-3,6, -0,9), p=0,0004) per la pressione arteriosa sistolica, a favore del gruppo perindopril/indapamide. Correlati a perindopril Perindopril è attivo a tutti gli stadi dell'ipertensione arteriosa: 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 sovrappiunge 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^a ora è elevata ed è intorno all'80%. Nei pazienti che rispondono, la normalizzazione pressoria 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 strutturali 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. Correlati ad indapamide Indapamide, in monoterapia, produce un

effetto antipertensivo che perdura per 24 ore; tale effetto sovrappiunge 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 arteriolar. 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 nell'iperteso, che indapamide: non ha effetti sul metabolismo lipidico: trigliceridi, LDL-colesterolo e HDL-colesterolo non ha effetti sul metabolismo glucidico, anche nell'iperteso diabetico. **Duplici 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. **5.2 Proprietà farmacocinetiche** Correlate a PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg: La somministrazione dell'associazione perindopril ed indapamide non modifica i parametri farmacocinetici dei due farmaci assunti separatamente. Correlate a perindopril: **Absorbimento e biodisponibilità** Per via orale, l'assorbimento di perindopril è rapido e si raggiunge il picco di concentrazione entro un'ora. L'emivita plasmatica di perindopril è di un'ora. 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** È stata dimostrata una correlazione lineare tra la dose di perindopril assunta e la relativa concentrazione plasmatica. **Popolazioni speciali Anziani**: L'eliminazione di perindoprilato è ridotta nell'anziano, come pure nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale. **Insufficienza renale** Nell'insufficienza renale è auspicabile un aggiustamento della posologia in funzione del grado dell'insufficienza (clearance della creatinina). **In caso di dialisi** La clearance di dialisi di perindoprilato è di 70ml/min. **Cirrosi** Nel paziente cirrotico, 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 adattamento della posologia (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Correlate ad indapamide: **Absorbimento** Indapamide è rapidamente e totalmente assorbita dal tratto digestivo. Il picco plasmatico massimo è raggiunto nell'uomo circa 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 Insufficienza renale** I parametri farmacocinetici non si modificano nel paziente con insufficienza renale. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg 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 digerente nel cane ed effetti tossici sulla madre maggiori nel ratto (rispetto a perindopril). Questi effetti indesiderati si sono però manifestati a dosi elevate, notevolmente superiori rispetto a quelli utilizzati in terapia. Studi preclinici condotti separatamente con perindopril e indapamide non hanno evidenziato alcun potenziale genotossico o carcinogeno. Studi di tossicologia riproduttiva non hanno mostrato alcuna embriotossicità o teratogenicità e la fertilità non è stata compromessa. **6. INFORMAZIONI FARMACUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** **Nucleo**: Lattosio monoidrato Magnesio stearato (E470B) Maltodestrina Silice colloidale anidra (E551) Sodio amido glicolato (tipo A) **Film di rivestimento**: Glicerolo (E422) Ipromellosa (E464) Macrogol 6000 Magnesio stearato (E470B) Titanio diossido (E171) **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 3 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Conservare il contenitore ben chiuso per proteggere il prodotto dall'umidità. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** 14, 20, 28, 30 o 50 compresse in un contenitore in polipropilene bianco provvisto di un riduttore di flusso in polietilene a bassa densità e di un tappo in polietilene a bassa densità bianco opaco contenente un gel essiccante bianco. Contenuto delle confezioni: 1 x 14, 1 x 20, 1 x 28, 1 x 30 o 1 x 50 compresse 2 x 28, 2 x 30 o 2 x 50 compresse 3 x 30 compresse 10 x 50 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** Les Laboratoires Servier 50, rue Carnot 92284 Suresnes cedex (Francia) Concessionario di vendita per l'Italia: SERVIER ITALIA S.p.A. Via Luca Passi, 85 00166 Roma **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** 14 compresse rivestite con film A.I.C. n° 034236214 20 compresse rivestite con film A.I.C. n° 034236226 28 compresse rivestite con film A.I.C. n° 034236238 30 compresse rivestite con film A.I.C. n° 034236240 50 compresse rivestite con film A.I.C. n° 034236253 56 compresse rivestite con film A.I.C. n° 034236265 60 compresse rivestite con film A.I.C. n° 034236277 90 compresse rivestite con film A.I.C. n° 034236289 100 compresse rivestite con film A.I.C. n° 034236291 500 compresse rivestite con film A.I.C. n° 034236303 **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** 02/2008 **DATA DI REVISIONE DEL TESTO** Febbraio 2020 **Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica (RR). Classe A. Prezzo al pubblico: € 16,50. Tale prezzo potrebbe essere soggetto a variazioni determinati da provvedimenti legislativi.**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE PRETERAX 5 mg/1,25 mg compresse rivestite con film
2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA Una compressa rivestita con film contiene 3,395 mg di perindopril equivalenti a 5 mg di perindopril arginina e 1,25 mg di indapamide. Eccipienti con effetti noti: 71,33 mg di lattosio monoidrato Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.
3. FORMA FARMACEUTICA Compressa rivestita con film. Compressa rivestita con film, bianca, di forma allungata.
4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche PRETERAX 5 mg/1,25 mg è indicato nell'ipertensione arteriosa essenziale negli adulti. PRETERAX 5 mg/1,25 mg compresse rivestite con film è indicato nei pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata dal solo perindopril.
4.2 Posologia e modo di somministrazione Posologia una compressa rivestita con film di PRETERAX 5 mg/1,25 mg al giorno come dose singola, preferibilmente da assumere al mattino e comunque prima di un pasto. Quando possibile, si raccomanda di eseguire una titolazione individualizzata dei componenti per la determinazione della dose. PRETERAX 5 mg/1,25 mg compresse rivestite con film deve essere usato quando la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con PRETERAX 5 mg/1,25 mg compresse rivestite con film (dove disponibile). Quando si ritiene clinicamente opportuno, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia a PRETERAX 5 mg/1,25 mg. Popolazioni speciali **Anziani** (vedere paragrafo 4.4) Il trattamento deve essere iniziato dopo aver considerato la risposta pressoria e la funzionalità renale. **Insufficienza renale** (vedere paragrafo 4.4) In caso di insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min), il trattamento è controindicato. Nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina 30-60 ml/min), si raccomanda di iniziare il trattamento con un dosaggio adeguato dei singoli componenti dell'associazione. Non è necessario modificare la dose nei pazienti con clearance della creatinina uguale o superiore a 60 ml/min. La pratica medica corrente deve prevedere un controllo frequente della creatinina e del potassio. **Insufficienza epatica** (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2) Il trattamento è controindicato in caso di grave insufficienza epatica. Non è necessario modificare la dose nei pazienti con insufficienza epatica moderata. **Popolazione pediatrica** La sicurezza e l'efficacia di perindopril arginina/indapamide nella popolazione pediatrica non sono state accertate. Non ci sono dati disponibili. PRETERAX 5 mg/1,25 mg non deve essere somministrato a bambini ed adolescenti. **Modo di somministrazione** Uso orale.
4.3 Controindicazioni **Correlate a perindopril:** Ipersensibilità al principio attivo o ad ogni altro ACE inibitore Anamnesi di angioedema (edema di Quincke) associato 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) Uso concomitante di PRETERAX 5 mg/1,25 mg con medicinali contenenti aliskiren nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1) Uso concomitante di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.4 e 4.5) Trattamenti extracorporei che causano il contatto del sangue con superfici caricate negativamente (vedere paragrafo 4.5) Importante stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in caso di un unico rene funzionante (vedere paragrafo 4.4). **Correlate ad indapamide:** Ipersensibilità al principio attivo o a qualsiasi altra sulfonamide Insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) Encefalopatia epatica Insufficienza epatica grave Ipokaliemia Questo medicinale è generalmente sconsigliato in caso di associazione con farmaci non antiaritmici che provocano torsioni di punta (vedere paragrafo 4.5) Allattamento (vedere paragrafo 4.6). **Correlate a PRETERAX 5 mg/1,25:** Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. In mancanza di esperienze terapeutiche sufficienti, PRETERAX 5 mg/1,25 mg non deve essere impiegato in: pazienti in dialisi pazienti con insufficienza cardiaca scompensata non trattata. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego** **Avvertenze speciali** **Comuni a perindopril e indapamide:** **Litio** La combinazione di litio con l'associazione perindopril-indapamide è generalmente non raccomandata (vedere paragrafo 4.5). **Correlate a perindopril:** **Duplica 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, iperpotesiemia 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 e sostituti del sale contenenti potassio** L'associazione di perindopril con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio e sostituti del sale contenenti 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 complicanti, raramente compare neutropenia. Il perindopril deve essere somministrato con estrema cautela a pazienti con collagenopatie, in terapia con agenti immunosoppressori, trattati con allopurinolo o procainamide, o che presentano una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di pre-esistente 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 periodicamente la conta dei globuli bianchi e di invitare questi pazienti a segnalare qualunque segno di infezione (ad es. mal di gola, febbre) (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). **Iperensione renovascolare** Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in caso di un unico rene funzionante in trattamento con ACE inibitori, vi è un aumentato rischio di ipotensione e insufficienza renale (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con diuretici può essere un fattore contribuente. In pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale, in caso di modifiche anche lievi dei livelli di creatinina sierica, può verificarsi una perdita della funzionalità renale. **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 (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. 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'allievare 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 può provocare l'ostruzione delle vie aeree, deve essere somministrata prontamente una terapia appropriata, che può includere una soluzione di epinefrina sottocutanea a 1:1000 (da 0,3 ml a 0,5 ml) e/o misure per il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Nei pazienti di razza nera trattati con ACE inibitori è stata riportata una maggiore incidenza di angioedema rispetto ai pazienti di altre razze. 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). Raramente è stato riscontrato angioedema intestinale in pazienti trattati con ACE inibitori. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non c'era un precedente angioedema al volto e i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato per mezzo di procedure quali scansione CT dell'addome, ultrasuoni o in corso di intervento chirurgico e i sintomi si sono risolti dopo l'interruzione dell'ACE inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti trattati con ACE inibitori che presentano dolore addominale. L'uso concomitante di perindopril con sacubitril/valsartan è controindicato a causa dell'aumentato rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere cominciato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di perindopril. Se il trattamento con sacubitril/valsartan viene interrotto, la terapia con perindopril non deve essere cominciata prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Anche l'uso concomitante di altri inibitori di NEP (ad es. rasecadotril) e ACE inibitori aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, nei pazienti che assumono perindopril, si rende necessaria una accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio prima di cominciare il trattamento con gli inibitori di NEP (ad es. rasecadotril). Uso concomitante di inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus): I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono presentare un aumento del rischio di angioedema (ad es. gonfiore del tratto respiratorio o della lingua, con o senza insufficienza respiratoria) (vedere paragrafo 4.5). **Reazioni anafilattoidi durante trattamento di desensibilizzazione** In

pazienti in terapia con ACE inibitori, sottoposti a un trattamento desensibilizzante per punture di imenotteri (api, vespe) sono stati riportati casi isolati di reazioni anafilattoidi severe e a rischio di vita per il soggetto. Gli ACE inibitori devono essere impiegati con cautela in pazienti allergici desensibilizzati ed evitati in quelli che si stanno sottoponendo a immunoterapia. Tuttavia, tali reazioni possono essere prevenute sospendendo temporaneamente l'ACE inibitore almeno 24 ore prima di intraprendere il trattamento di desensibilizzazione, in quei pazienti che necessitano sia del trattamento con ACE inibitori che del trattamento di desensibilizzazione. **Reazioni anafilattoidi durante aferesi delle LDL** Raramente, in pazienti trattati con ACE inibitori sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con dextran solfato sono stati riportati casi di reazioni anafilattoidi a rischio di vita per il soggetto. Queste reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente il trattamento con l'ACE inibitore prima di ogni aferesi. **Pazienti in emodialisi** In pazienti in dialisi con membrane ad alto flusso (ad es. AN 69®) e in terapia concomitante con ACE inibitore sono state segnalate reazioni anafilattoidi. Per questi pazienti deve essere preso in considerazione l'impiego di un tipo diverso di membrane per dialisi o di una classe diversa di agenti antipertensivi. **Aldosteronismo primario** I pazienti con iperaldosteronismo primario generalmente non rispondono alla terapia con farmaci anti-ipertensivi che agiscono per inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di questo farmaco non è raccomandato. **Gravidanza** La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. 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, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. 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). **Correlate ad indapamide:** **Encefalopatia epatica** In caso di affezione 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 somministrazione del diuretico si raccomanda di proteggere le aree esposte al sole o ai raggi artificiali UVA. **Precauzioni di impiego Comuni a perindopril e indapamide:** **Insufficienza renale** In caso di insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), il trattamento 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 controllo periodico 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. **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. **Livelli di potassio** L'associazione di perindopril e indapamide non esclude la comparsa di una ipokaliemia, soprattutto nei pazienti diabetici o con insufficienza renale. Come per ogni altro antipertensivo a base di un diuretico, deve essere effettuato un controllo regolare del potassio plasmatico. **Eccipienti** PRETERAX 5 mg/1,25 mg non deve essere somministrato nei pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, totale deficit della lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio. **Livelli di sodio** PRETERAX 5 mg/1,25 mg contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio. **Correlate a perindopril:** **Tosse** A seguito di somministrazione degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stata riportata la comparsa di una tosse secca, le cui caratteristiche sono la persistenza e la scomparsa dopo 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. **Popolazione pediatrica** Nei bambini e negli adolescenti l'efficacia e la tollerabilità di perindopril, solo o in associazione, non sono state accertate. **Rischio di ipotensione arteriosa e/o di insufficienza renale (in caso di insufficienza cardiaca, di deplezione idroelettrolitica, ecc...)** È stata osservata una stimolazione notevole del sistema renina-angiotensina-aldosterone in particolare nel corso di marcate deplezioni di acqua ed elettroliti (stretto regime iposodico o trattamento diuretico prolungato), in pazienti con pressione arteriosa inizialmente bassa, in caso di stenosi arteriosa renale, di insufficienza cardiaca congestizia o di cirrosi con edema e ascite. Il blocco di questo sistema da parte di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina può allora provocare, soprattutto alla prima assunzione e nel corso delle prime due settimane di trattamento, un brusco calo pressorio e/o un innalzamento della creatinina plasmatica segno di un'insufficienza renale funzionale. Occasionalmente questa può essere ad insorgenza acuta benché raramente e dopo un intervallo di tempo variabile. In questi casi, il trattamento deve essere iniziato ad una dose più bassa e aumentata progressivamente. **Anziani** Prima dell'inizio del trattamento devono essere controllate la funzionalità renale e i livelli di potassio. La dose iniziale deve essere adattata ulteriormente in funzione della risposta pressoria, in particolare in caso di deplezione idroelettrolitica, per evitare la comparsa di improvvisa ipotensione. **Aterosclerosi** Il rischio di ipotensione è presente in tutti i pazienti, ma si dovrà essere particolarmente prudenti con quei pazienti affetti da cardiopatia ischemica o insufficienza circolatoria cerebrale, iniziando il trattamento ad un dosaggio ridotto. **Iperensione nefrovascolare** Il trattamento dell'iperensione arteriosa nefrovascolare è la rivascolarizzazione. Tuttavia, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina possono risultare utili per quei pazienti affetti da un'ipertensione nefrovascolare in attesa di un intervento chirurgico correttivo o quando esso non è possibile. Se PRETERAX 5 mg/1,25 mg è prescritto a pazienti con stenosi dell'arteria renale accertata o sospetta, il trattamento deve allora essere iniziato in ambiente ospedaliero, a bassa dose e sotto stretto controllo della funzione renale e dei livelli di potassio, poiché alcuni pazienti hanno sviluppato un'insufficienza renale funzionale, rivelatasi reversibile con l'interruzione del trattamento. **Insufficienza cardiaca/grave insufficienza cardiaca** Nei pazienti con insufficienza cardiaca grave (stadio IV), il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico e ad una dose iniziale ridotta. Non deve essere interrotto un eventuale trattamento con β-bloccanti nel paziente iperteso con insufficienza coronarica: l'ACE inibitore deve essere associato al β-bloccante. **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 (vedere paragrafo 4.5). **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 razza nera rispetto ai pazienti di altre razze, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di ridotte concentrazioni di renina nella popolazione ipertesa di razza nera. **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. **Stenosi della valvola aortica o mitrale/cardiomiotopia ipertrofica** Gli ACE inibitori devono essere utilizzati con cautela in pazienti con ostruzione del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro. **Insufficienza 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). **Iperkaliemia** 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 funzione renale, età (> 70 anni), diabete mellito, eventi concomitanti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolattone, eplerenone, triamterene, 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. eparine, co-trimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo, altri ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, acido acetilsalicilico ≥ 3 g/giorno, inibitori della COX-2 e FANS non selettivi, agenti immunosoppressivi 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 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). **Correlate ad indapamide:** Equilibrio idroelettrolitico **Livelli di sodio** Devono essere controllati prima di iniziare il trattamento e, in seguito, ad intervalli regolari. Il calo dei livelli di sodio può essere inizialmente asintomatico e un controllo regolare è quindi indispensabile. Il controllo deve essere effettuato ancor più di frequente nei pazienti anziani e cirrotici (vedere paragrafi 4.8 e 4.9). Qualsiasi trattamento diuretico può causare iponatriemia, a volte con conseguenze molto gravi. Iponatriemia con ipovolemia può essere responsabile di disidratazione e ipotensione ortostatica. La perdita concomitante di ioni cloruro può portare ad alcalosi metabolica compensativa secondaria: l'incidenza e il grado di questo effetto sono lievi. **Livelli di potassio** La deplezione potassica con ipokaliemia rappresenta il rischio maggiore dei diuretici tiazidici e affini. Il rischio di insorgenza di livelli ridotti di potassio (< 3,4 mmol/l) deve essere prevenuto in alcuni pazienti a rischio quali gli anziani e/o denutriti e/o politrattati, i cirrotici con edema e ascite, i coronaropatici ed i pazienti con insufficienza cardiaca. In questi casi, infatti, l'ipokaliemia potenzia la tossicità cardiaca dei glicosidi 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 del 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. **Glicemia** È importante, nei pazienti diabetici, effettuare un controllo della glicemia soprattutto in presenza di bassi livelli di potassio. **Acido urico** Nei pazienti iperuricemici, può aumentare la tendenza ad attacchi di gotta. **Funzione renale e diuretici** I diuretici tiazidici e affini sono pienamente efficaci solamente se la funzione renale è normale o minimamente compromessa (livelli di creatinina inferiori a valori dell'ordine di 25 mg/l, ovvero 220 μmol/l nell'adulto). Nel soggetto anziano, il valore dei livelli di creatinina nel plasma deve essere adeguato tenendo conto dell'età, del peso e del sesso del paziente, secondo la formula di Cockcroft: $C_{1cr} = (140 - \text{età}) \times \text{peso} / 0,814 \times \text{creatininemia}$ con: l'età espressa in anni il peso espresso in Kg il valore di creatinina nel plasma espressa in micromol/l Questa formula è valida per i soggetti anziani di sesso maschile e deve essere corretta per le donne moltiplicando il risultato per 0,85. L'ipovolemia, dovuta alla perdita di acqua e di sodio causata dal diuretico ad inizio trattamento, provoca una riduzione della filtrazione glomerulare. Ne può derivare un aumento dell'urea ematica e dei livelli di creatinina. Questa insufficienza renale funzionale transitoria non provoca conseguenze nel paziente con funzione renale normale, ma può invece aggravare un'insufficienza renale preesistente. **Sportivi** Si deve richiamare l'attenzione degli sportivi sul fatto che questo medicinale contiene un principio attivo che può indurre una reazione positiva ai test di controllo antidoping. **Miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario** Sulfamidici, o derivati dei sulfamidici, possono causare una reazione idiosincratca con conseguente miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. Il glaucoma ad angolo chiuso acuto non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario è quello di interrompere la somministrazione del farmaco più rapidamente possibile. Potrebbero essere necessari trattamenti medici o chirurgici tempestivi se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma ad angolo chiuso acuto possono includere un pregresso con sulfamidici o allergia alla penicillina. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione Comuni a perindopril e indapamide:** **Associazioni sconsigliate:** **Litio:** aumenti reversibili delle concentrazioni di litio nel siero e della tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con ACE inibitori. Non è raccomandata l'associazione perindopril e indapamide con litio ma qualora si rendesse necessaria tale associazione, deve essere effettuato un controllo rigoroso dei livelli di litio nel siero (vedere paragrafo 4.4). **Associazioni che necessitano di particolari precauzioni di impiego:** **Baclofene:** Aumento dell'effetto antipertensivo. Controllo della pressione arteriosa e della funzione renale e adattamento della dose dell'antipertensivo, se necessario. **Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)** (compresa aspirina > 3 g/giorno): quando gli ACE inibitori vengono somministrati contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (ad es. l'acido acetilsalicilico a regimi di dosaggio antinfiammatorio, inibitori delle COX-2 e FANS non selettivi), può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. L'uso concomitante di ACE inibitori e di FANS può portare ad un maggiore rischio di un peggioramento della funzionalità renale, compresa insufficienza renale acuta, e a un aumento del potassio sierico, in particolare nei pazienti con preesistente insufficienza renale; tale combinazione deve essere somministrata con cautela, in particolare nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e in seguito periodicamente. **Associazioni da tenere sotto sorveglianza:** **Antidepressivi imipramina-simili (trici-clici), neurolettici:** potenziamento dell'effetto antipertensivo e potenziamento del rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo). **Correlate a perindopril:** 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'insorgenza di iperkaliemia: aliskiren, sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, FANS, eparine, agenti immunosoppressori come la ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim. La combinazione di questi farmaci aumenta il rischio di iperkaliemia. **Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3):** **Aliskiren:** Nei pazienti diabetici o con insufficienza renale, il rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzione renale e la morbilità cardiovascolare e aumento della mortalità. **Trattamenti extracorporei:** I trattamenti extracorporei che causano il contatto del sangue con superfici caricate negativamente come la dialisi o l'emofiltrazione con alcuni tipi di membrana ad alto flusso (ad es. membrane poliacrilonitriliche) e l'afèresi delle lipoproteine a bassa densità con destrano solfato, a causa dell'aumentato rischio di reazioni anafilattoidi gravi (vedere paragrafo 4.3). Se tali trattamenti sono necessari, dovrebbe essere considerato l'utilizzo di un diverso tipo di membrana dialitica o una diversa classe di farmaci antipertensivi. **Sacubitril/valsartan:** L'uso concomitante di perindopril con sacubitril/valsartan è controindicato poiché la concomitante inibizione della neprilina a dell'enzima di conversione (ACE) dell'angiotensina I, può aumentare il rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere cominciato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di perindopril. La terapia con perindopril non deve essere cominciata prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). **Uso concomitante non raccomandato:** **Aliskiren:** In pazienti diversi dai diabetici o con danni renali, il rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzione renale e aumento della morbilità e della mortalità cardiovascolare (vedere paragrafo 4.4). **Terapia concomitante con ACE inibitore e bloccante dei recettori dell'angiotensina:** È stato riportato in letteratura che in pazienti con malattia aterosclerotica conclamata, insufficienza cardiaca o diabete con danno d'organo terminale, la terapia concomitante con 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). **Estramustazolo:** Rischio di un aumento degli effetti avversi come edema angioneurotico (angioedema). **Co-trimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo):** I pazienti che assumono co-trimossazolo come terapia concomitante, possono presentare un aumento del rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4). **Diuretici risparmiatori di potassio (es. triamterene, amiloride), potassio (sali):** iperkaliemia (potenzialmente letale), specialmente in associazione a danno renale (effetti additivi ipoglicemici). 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". **Associazioni che necessitano di particolari precauzioni:** **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 iniziale può aver causato deplezione di sale/volume, il diuretico deve essere interrotto prima di iniziare l'ACE inibitore, nel qual caso un diuretico non risparmiatore di potassio può essere successivamente reintrodotta o l'ACE inibitore deve essere iniziato con un basso dosaggio e progressivamente aumentato. **Nell'insufficienza cardiaca congestizia trattata con diuretici,** l'ACE inibitore deve essere iniziato con un dosaggio molto basso, possibilmente dopo la riduzione del dosaggio del diuretico non risparmiatore di potassio associato. In tutti i casi, la funzionalità renale (livelli di creatinina) deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con ACE inibitore. **Diuretici risparmiatori di potassio (eplerenone, spironolattone):** Con eplerenone o spironolattone a dosi tra 12,5 mg e 50 mg al giorno e con basse dosi di ACE inibitori: nel trattamento dell'insufficienza cardiaca di classe II-IV (NYHA) con frazione di eiezione <40%, e precedentemente trattata con ACE inibitori e diuretici dell'ansa, rischio di iperkaliemia, potenzialmente letale, specialmente in caso di non osservanza delle raccomandazioni prescrittive di questa associazione. Prima di iniziare l'associazione, controllare l'assenza di iperkaliemia e 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:** È noto che gli ACE inibitori (ad es. perindopril) possono causare angioedema. Questo rischio può essere aumentato quando usati in concomitanza con racecadotril (un medicinale utilizzato per il trattamento della diarrea acuta), **Inibitori di mTOR** (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus): I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR possono presentare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4). **Associazioni da tenere sotto sorveglianza:** **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 (vedere paragrafo 4.4). **Farmaci anestetici:** gli ACE inibitori possono potenziare l'effetto ipotensivo di alcuni farmaci anestetici (vedere paragrafo 4.4). **Giltepine (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina):** Aumento del rischio di angioedema, dovuto alla diminuzione dell'attività della dipeptidil peptidasi IV (DPP-IV) causata dalla gliptina, in pazienti co-trattati con ACE inibitori. **Simpaticomimetici:** i simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antipertensivi degli ACE inibitori. **Oro:** raramente sono state riportate reazioni nitritoidi (i sintomi comprendono vampate al volto, nausea, vomito e ipotensione) in pazienti in trattamento con oro per via iniettabile (sodio aurotiomolato) e concomitante terapia con ACE inibitori, incluso perindopril. **Correlate ad indapamide:** **Associazioni che necessitano di particolari precauzioni di impiego:** **Farmaci che provocano torsioni 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), butirofenoni (droperidolo, aloperidolo), altri neurolettici (pimozide); altre sostanze quali bepridil, cisapride, difemanile, eritromicina IV, alofantrina, mizolastina, moxifloxacinina, pentammina, sparfloxacina, vincamina IV, metadone, astemizolo, terfenadina. Per prevenire l'abbassamento dei livelli di potassio ed eventualmente correggerli: effettuare un controllo dell'intervallo QT. **Farmaci ipokaliemizzanti:** amfotericina B (via ev.), glucocorticoidi e mineralocorticoidi (via sistemica), tetracosactide, lassativi stimolanti; potenziamento del rischio di riduzione dei livelli di potassio (effetto additivo). Controllo dei livelli di potassio ed eventuale correzione; particolare attenzione richiedono i casi trattati con digitali. Utilizzare lassativi ed stimolanti. **Preparazioni con digitali:** la riduzione dei livelli di potassio favorisce gli effetti tossici dei digitali. È necessario il 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. **Associazioni da tenere sotto sorveglianza:** **Diuretici risparmiatori di potassio (amiloride, spironolattone, triamterene):** benché le combinazioni razionali siano utili in alcuni pazienti, ipopotassiemia o iperkaliemia (soprattutto in pazienti con insufficienza renale o diabete) possono comunque verificarsi. Il potassio plasmatico e l'ECG dovrebbero essere monitorati e, se necessario, il trattamento dovrebbe essere riconsiderato. **Mefformina:** acidosi lattica dovuta alla mefformina scatenata da una eventuale insufficienza renale funzionale legata ai diuretici e più specificamente ai diuretici dell'ansa. Non utilizzare la mefformina se i livelli di creatinina plasmatica superano 15 mg/litro (135 micromol/litro) negli uomini e 12 mg/litro (110 micromol/litro) 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 per via urinaria. **Ciclosporina, tacrolimus:** rischio di aumento dei livelli di creatinina senza variazioni 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). **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** Dati gli effetti dei singoli componenti di questa associazione sulla gravidanza e l'allattamento PRETERAX 5 mg/1,25 mg non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza. PRETERAX 5 mg/1,25 mg è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza. PRETERAX 5 mg/1,25 mg è controindicato durante l'allattamento. Si deve quindi decidere se interrompere l'allattamento o interrompere PRETERAX 5 mg/1,25 mg considerando l'importanza di questa terapia per la madre. **Gravidanza Correlate a 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. 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, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. 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 inibitori 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). **Correlati 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. **Allattamento** PRETERAX 5 mg/1,25 mg è controindicato durante l'allattamento. **Correlati 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. **Correlati 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 una soppressione della produzione di latte materno. Indapamide è controindicato durante l'allattamento. **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. **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** **Correlati a perindopril, indapamide e PRETERAX 5 mg/1,25 mg** Nessuno dei due componenti né PRETERAX 5 mg/1,25 mg, modifica il livello di vigilanza; tuttavia possono sopraggiungere in alcuni pazienti delle reazioni individuali correlate ad un calo della pressione arteriosa, soprattutto ad inizio del trattamento o al momento dell'associazione con un altro farmaco antipertensivo. Di conseguenza, la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari può risultare ridotta. **4.8 Effetti indesiderati** A. Riassunto del profilo di sicurezza La somministrazione di perindopril inibisce il sistema renina-angiotensina-aldosterone e tende a ridurre la perdita di potassio indotta dall'indapamide. Nel 4 % dei pazienti in trattamento

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati	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 ad allergie e reazioni asmatiche)	-	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipglicemia (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 serio in alcune popolazioni ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	-	Non nota
Disturbi psichiatrici	Alterazione dell'umore	Non comune	-
	Disturbi del sonno	Non comune	-
	Confusione	Molto raro	-
Patologie del sistema nervoso	Capogiri	Comune	-
	Mal di testa	Comune	Raro
	Parestesia	Comune	Raro
	Disgeusia	Comune	-
	Sonnolenza	Non comune*	-
	Sincope	Non comune*	Non nota
	Possibilità di ictus cerebrale secondario a eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	-
	Possibilità 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
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 e fibrillazione atriale)	Molto raro	Molto raro
	Infarto del miocardio, possibilmente secondario a 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	Non nota
	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 preesistente lupus eritematoso acuto disseminato	-	Non noto
	Artralgia	Non comune*	-
	Mialgia	Non comune*	-
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale acuta	Molto raro	Molto raro
	Insufficienza renale	Non comune	-
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*	-
	Malesere	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	-
	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	
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Caduta	Non comune*	-

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

con PRETERAX 5 mg/1,25 mg è stata osservata una ipokaliemia (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, crampi muscolari e astenia. con indapamide: reazioni di ipersensibilità, principalmente dermatologiche, in soggetti predisposti ad allergia e reazioni asmatiche e eruzione maculo-papulosa. Tabella delle reazioni avverse Sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati durante il trattamento/o utilizzo post marketing e classificati secondo la seguente frequenza: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Sono stati riportati casi di SIADH in pazienti in trattamento con altri ACE inibitori. La SIADH è da considerarsi una complicazione molto rara ma possibile associata al trattamento con un ACE inibitore, incluso perindopril. **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** Sintomi L'effetto 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 idrosalinale (ridotti livelli di sodio, ridotti livelli di potassio). Gestione Le prime misure da prendere consistono nell'eliminare rapidamente il(s) prodotto(i) ingerito(i) con lavanda gastrica e/o somministrazione di carbone attivo e 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 le gambe sollevate e, se necessario, effettuare una infusione endovenosa di soluzione isotonica di cloruro di sodio o qualunque altro mezzo di espansione volemica. Il perindoprilato, metabolita attivo del perindopril, è dializzabile (vedere paragrafo 5.2). **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: perindopril e diuretici, codice ATC: C09BA04 PRETERAX 5 mg/1,25 mg è costituito dall'associazione di perindopril sale di arginina, un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, e indapamide, un diuretico clorosulfonamidico. Le sue proprietà farmacologiche derivano da quelle di ognuno dei suoi componenti, alle quali vanno ad aggiungersi le proprietà dovute all'azione sinergica dei due prodotti associati. **Meccanismo d'azione** **Correlato a PRETERAX 5 mg/1,25 mg** Gli effetti antipertensivi dei due componenti si sommano in modo sinergico in PRETERAX 5 mg/1,25 mg. **Correlato a perindopril** Perindopril è un inibitore dell'enzima di conversione (ACE) dell'angiotensina I in angiotensina II, sostanza vasocostrittrice; inoltre l'enzima di conversione dell'angiotensina stimola la secrezione di aldosterone da parte della corteccia surrenale e la degradazione della bradichinina, una sostanza vasodilatatrice, in 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 soggetti 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, verosimilmente 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 del flusso cardiaco 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. **Effetti farmacodinamici** **Correlati a PRETERAX 5 mg/1,25 mg** Nell'iperteso, di qualunque età, PRETERAX 5 mg/1,25 mg esercita un effetto antipertensivo dose-dipendente sulla pressione arteriosa diastolica e sistolica in posizione coricata ed eretta. L'efficacia antipertensiva perdura per 24 ore. La diminuzione pressoria è raggiunta in meno di 1 mese, senza perdita di efficacia; l'interruzione del trattamento non è accompagnata da fenomeni di rebound. La somministrazione concomitante del perindopril e dell'indapamide nel corso di studi clinici ha dimostrato effetti antipertensivi di tipo sinergico rispetto ai due prodotti somministrati separatamente. PICXEL, studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, in controllo attivo, ha valutato tramite ecocardiografia, l'effetto dell'associazione perindopril/indapamide sull'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) rispetto alla monoterapia con enalapril. Nello studio PICXEL, i pazienti ipertesi con IVS (definita come indice di massa ventricolare sinistra (IMVS) > 120 g/m² nell'uomo e > 100g/m² nella donna) sono stati randomizzati a perindopril tert-butilamina 2 mg (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 titolata 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 sono rimasti in trattamento con perindopril tert-butilamina 2mg (equivalente a 2,5 mg di perindopril arginina)/indapamide 0,625 mg (versus 20% con enalapril 10 mg). Al termine del trattamento, l'indice di massa ventricolare sinistra (IMVS) è diminuito in modo significativo nel gruppo perindopril/indapamide (-10,1 g/m²) rispetto al gruppo enalapril (-1,1 g/m²) nell'intera popolazione dei pazienti randomizzati. La differenza tra i gruppi sulla variazione dell'indice di massa ventricolare sinistra (IMVS) è stata di -8,3 (95% CI (-11,5,-5,0), p<0,0001). Un effetto migliore sull'indice di massa ventricolare sinistra (IMVS) è stato raggiunto con dosi di perindopril/indapamide maggiori rispetto alle dosi di PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg e PRETERAX 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 mmHg (95% CI (-7,9; -3,7), p<0,0001) per la pressione arteriosa sistolica e -2,3 mmHg (95% CI (-3,6; -0,9), p=0,0004) per la pressione arteriosa sistolica, a favore del gruppo perindopril/indapamide. **Correlati a perindopril** Perindopril è attivo a tutti gli stadi dell'ipertensione arteriosa: 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^a ora è elevata ed è intorno all'80%. Nei pazienti che rispondono, la normalizzazione pressoria 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 strutturali 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.

Correlati ad 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 arteriolar. 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 nell'iperteso, che indapamide: non ha effetti sul metabolismo lipidico: trigliceridi, LDL-colesterolo e HDL-colesterolo non ha effetti sul metabolismo glucidico, anche nell'iperteso diabetico. **Duplici 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 ipertrofia ventricolare sinistra, 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 PRETERAX 5 mg/1,25 mg nei bambini. **5.2 Proprietà farmacocinetiche** **Correlate a PRETERAX 5 mg/1,25 mg**: La somministrazione dell'associazione perindopril ed indapamide non modifica i parametri farmacocinetici dei due farmaci assunti separatamente. **Correlate a perindopril: Assorbimento e biodisponibilità** Per via orale, l'assorbimento di perindopril è rapido e si raggiunge il picco di concentrazione entro un'ora. L'emivita plasmatica di perindopril è di un'ora. 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** È stata dimostrata una correlazione lineare tra la dose di perindopril assunta e la relativa concentrazione plasmatica. **Popolazioni speciali Anziani** L'eliminazione di perindoprilato è ridotta nell'anziano, come pure nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale. **Insufficienza renale**: Nell'insufficienza renale è auspicabile un aggiustamento della posologia in funzione del grado dell'insufficienza (clearance della creatinina). **In caso di dialisi**: La clearance di dialisi di perindoprilato è di 70ml/min. **Cirrosi**: Nel paziente cirrotico, 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 adattamento della posologia (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). **Correlate ad indapamide: Assorbimento** Indapamide è rapidamente e totalmente assorbita dal tratto digestivo. Il picco plasmatico massimo è raggiunto nell'uomo circa 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 Insufficienza renale** I parametri farmacocinetici non si modificano nel paziente con insufficienza renale. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** PRETERAX 5 mg/1,25 mg 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 digerente nel cane ed effetti tossici sulla madre maggiori nel ratto (rispetto a perindopril). Questi effetti indesiderati si sono però manifestati a dosi elevate, notevolmente superiori rispetto a quelli utilizzati in terapia. Studi preclinici condotti separatamente con perindopril e indapamide non hanno evidenziato alcun potenziale genotossico o carcinogeno. Studi di tossicologia riproduttiva non hanno mostrato alcuna embriotossicità o teratogenicità e la fertilità non è stata compromessa. **6. INFORMAZIONI FARMACUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** **Nucleo**: Lattosio monoidrato Magnesio stearato (E470B) Maltodestrina Silice colloidale anidra (E551) Sodio amido glicolato (tipo A) **Film di rivestimento**: Glicerolo (E422) Ipromellosa (E464) Macrogol 6000 Magnesio stearato (E470B) Titanio diossido (E171) **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 3 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Conservare il contenitore ben chiuso per proteggere il prodotto dall'umidità. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** 14, 20, 28, 30 o 50 compresse in un contenitore in polipropilene bianco provvisto di un riduttore di flusso in polietilene a bassa densità e di un tappo in polietilene a bassa densità bianco opaco contenente un gel essiccante bianco. Contenuto delle confezioni: 1 x 14, 1 x 20, 1 x 28, 1 x 30 o 1 x 50 compresse 2 x 28, 2 x 30 o 2 x 50 compresse 3 x 30 compresse 10 x 50 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** Les Laboratoires Servier S.p.A, rue Carnot 92284 Suresnes cedex (Francia) Concessionario di vendita per l'Italia: SERVIER ITALIA S.p.A. Via Luca Passi, 85 00166 Roma **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** 14 compresse rivestite con film AIC n° 034236315 20 compresse rivestite con film AIC n° 034236327 28 compresse rivestite con film AIC n° 034236339 30 compresse rivestite con film AIC n° 034236341 50 compresse rivestite con film AIC n° 034236354 56 compresse rivestite con film AIC n° 034236366 60 compresse rivestite con film AIC n° 034236378 90 compresse rivestite con film AIC n° 034236380 100 compresse rivestite con film AIC n° 034236392 500 compresse rivestite con film AIC n° 034236404 **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** 02/2008 **DATA DI REVISIONE DEL TESTO** Febbraio 2020 **Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica (Rp). Classe A. Prezzo al pubblico: € 16,50. Tale prezzo potrebbe essere soggetto a variazioni determinati da provvedimenti legislativi.**

Cod. 20PR0002BI



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Coverlam 5 mg/5 mg compresse
[Coverlam 5 mg/10 mg] compresse
[Coverlam 10 mg/5 mg] compresse
[Coverlam 10 mg/10 mg] compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 3,395 mg di perindopril equivalente a 5 mg di perindopril arginina e 6,935 mg di amlodipina besilato equivalente a 5 mg di amlodipina.
[Una compressa contiene 3,395 mg di perindopril equivalente a 5 mg di perindopril arginina e 13,870 mg di amlodipina besilato equivalente a 10 mg di amlodipina]
[Una compressa contiene 6,790 mg di perindopril equivalente a 10 mg di perindopril arginina e 6,935 mg di amlodipina besilato equivalente a 5 mg di amlodipina]
[Una compressa contiene 6,790 mg di perindopril equivalente a 10 mg di perindopril arginina e 13,870 mg di amlodipina besilato equivalente a 10 mg di amlodipina]
Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa. Compressa di colore bianco, di forma allungata, con l'indicazione 5/5 impressa su un lato e con ∞ sull'altro. [Compressa di colore bianco, di forma quadrata con l'indicazione 5/10 impressa su un lato e con ∞ sull'altro]. [Compressa di colore bianco, di forma triangolare con l'indicazione 10/5 impressa su un lato e con ∞ sull'altro]. [Compressa di colore bianco, di forma rotonda con l'indicazione 10/10 impressa su un lato e con ∞ sull'altro].

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Coverlam è indicato come terapia sostitutiva per il trattamento dell'ipertensione essenziale e/o della coronaropatia stabile, in pazienti già controllati con l'associazione di perindopril e amlodipina, somministrati contemporaneamente allo stesso livello di dose.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Uso orale.

Una compressa al giorno come dose singola, da assumere preferibilmente al mattino e comunque prima di un pasto. L'associazione in dose fissa non è idonea per la terapia iniziale. Se è richiesta una modifica della posologia, si può modificare la dose di Coverlam o prendere in considerazione di eseguire un aggiustamento individuale con una associazione libera.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale e anziani (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

L'eliminazione del perindoprilato è ridotta negli anziani e nei pazienti con insufficienza renale. Pertanto il consueto follow-up medico includerà il monitoraggio frequente della creatinina e del potassio. Coverlam può essere somministrato ai pazienti con $\text{Clcr} \geq 60 \text{ ml/min}$ e non è idoneo per i pazienti con $\text{Clcr} < 60 \text{ ml/min}$. In questi pazienti si raccomanda di eseguire un aggiustamento individuale della dose con i monocomposti. Amlodipina usata a dosaggi analoghi in pazienti anziani e giovani è ugualmente ben tollerata. Nei pazienti anziani si raccomandano i dosaggi normalmente utilizzati, ma l'aumento di dosaggio va considerato con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Modificazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlate con il grado di compromissione renale. Amlodipina non è dializzabile.

Insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

Non sono stati stabiliti dosaggi specifici per pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata; pertanto la scelta del dosaggio deve essere effettuata con cautela e deve partire dal dosaggio più basso (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Per individuare la dose ottimale di inizio e la dose di mantenimento nei pazienti con compromissione epatica, i pazienti devono essere titolati individualmente usando combinazione libera di amlodipina e perindopril. La farmacocinetica di amlodipina non è stata studiata nei pazienti con insufficienza epatica grave. Nei pazienti con insufficienza epatica grave il trattamento con Amlodipina deve essere iniziato con il dosaggio più basso, seguito da un graduale aggiustamento del dosaggio.

Popolazione pediatrica

Coverlam non deve essere somministrato a bambini ed adolescenti in quanto, in questi ultimi, non sono state accertate l'efficacia e la tollerabilità del perindopril e dell'amlodipina in associazione.

4.3 Controindicazioni

Relative al perindopril

- Ipersensibilità al principio attivo o a qualunque altro ACE- inibitore,
- Anamnesi di angioedema associato a precedente terapia con ACE-inibitori,
- Angioedema ereditario o idiopatico,
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere i paragrafi 4.4 e 4.6),
- Uso concomitante di Coverlam con medicinali contenenti aliskiren nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1)
- Uso concomitante di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.4 e 4.5);
- Trattamenti extracorporei che causano il contatto del sangue con superfici caricate negativamente (vedere paragrafo 4.5);
- Importante stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in caso di un unico rene funzionante (vedere paragrafo 4.4).

Relative all'amlodipina

- Ipotensione grave,
- Ipersensibilità al principio attivo e ai derivati delle diidropiridine,
- Shock, incluso shock cardiogeno,
- Ostruzione dell'efflusso ventricolare sinistro (es. stenosi aortica di grado elevato),
- Insufficienza cardiaca con instabilità emodinamica dopo infarto acuto del miocardio.

Relative a Coverlam

Tutte le controindicazioni relative a ciascun componente, come sopra elencato, si devono applicare anche all'associazione a dose fissa di Coverlam.

- Ipersensibilità a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tutte le avvertenze relative a ciascun componente, come sotto elencato, si devono applicare anche all'associazione a dose fissa di Coverlam.

Relative al perindopril

Avvertenze speciali

Ipersensibilità/Angioedema

Un angioedema al volto, alle estremità, alle labbra, alle membrane mucose, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe è stato raramente segnalato in pazienti trattati con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso il perindopril (vedere paragrafo 4.8); ciò può verificarsi in qualsiasi momento durante la terapia. In questi casi, il trattamento con Coverlam deve essere sospeso immediatamente e un monitoraggio appropriato deve essere iniziato e continuato sino alla completa risoluzione dei sintomi. Nei casi in cui l'edema era limitato al volto e alle labbra, la condizione si è in genere risolta senza trattamento, benché gli antiistaminici siano stati utili per dare sollievo ai sintomi. L'angioedema associato ad un edema laringeo può essere fatale. Nel caso di edema alla lingua, alla glottide o alla laringe, che può provocare l'ostruzione delle vie aeree, deve essere prontamente instaurata una terapia di emergenza. Essa può comprendere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento delle vie aeree pervie. Il paziente deve essere tenuto sotto stretto controllo medico fino alla completa e mantenuta risoluzione dei sintomi. I pazienti con una anamnesi di angioedema non legato all'assunzione di un ACE-inibitore potrebbero essere maggiormente a rischio di comparsa di angioedema durante la somministrazione di un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.3). Raramente è stato segnalato angioedema intestinale nei pazienti in trattamento con ACE-inibitori. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi in assenza di un'anamnesi di angioedema precedente del viso e i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato tramite procedure che includevano TAC addominale o ecografia 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 di pazienti in trattamento con ACE-inibitori che presentano dolore addominale (vedere paragrafo 4.8). L'uso concomitante di perindopril con sacubitril/valsartan è controindicato a causa dell'aumentato rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere cominciato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di perindopril. Se il trattamento con sacubitril/valsartan viene interrotto, la terapia con perindopril non deve essere cominciata prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Anche l'uso concomitante di altri inibitori di NEP (ad es. rasecadotril) e ACE inibitori aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, nei pazienti che assumono perindopril, si rende necessaria una accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio prima di cominciare il trattamento con gli inibitori di NEP (ad es. rasecadotril).

Uso concomitante di inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono presentare un aumento del rischio di angioedema (ad es. gonfiore del tratto respiratorio o della lingua, con o senza insufficienza respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

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

Raramente, i pazienti in terapia con ACE-inibitori durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato hanno avuto reazioni anafilattoidi a rischio di vita. Queste reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con l'ACE-inibitore prima di ogni aferesi.

Reazioni anafilattoidi durante desensibilizzazione

I pazienti in terapia con ACE-inibitori sottoposti a trattamento di desensibilizzazione (es. veleno di imenotteri) hanno riportato reazioni anafilattoidi. Negli stessi pazienti, queste reazioni sono state evitate interrompendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitori, ma sono ricomparse in seguito a riesposizione accidentale del paziente.

Neutropenia/Agranulocitosi/Trombocitopenia/Anemia

Neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia sono state riportate in pazienti in trattamento con ACE-inibitori. In pazienti con funzione renale nella norma e senza altri fattori complicanti, la neutropenia si verifica raramente. Il perindopril deve essere somministrato con estrema cautela nei pazienti con malattie vascolari del collagene, in terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo o procainamide, o con una combinazione di questi fattori complicanti, specialmente con una preesistente funzione renale compromessa. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi che, in pochi casi, non hanno risposto ad una terapia antibiotica intensiva. Se il perindopril viene usato in questi pazienti, è consigliabile eseguire controlli periodici della conta leucocitaria e questi pazienti devono essere avvertiti di segnalare immediatamente qualsiasi segno di infezione (ad es. mal di gola, febbre).

Ipertensione renovascolare

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

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 duplici 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 duplici 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.

Aldosteronismo primario

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

Gravidanza

La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. 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).

Precauzioni d'impiego

Ipotensione

Gli ACE-inibitori possono provocare una caduta della pressione arteriosa. Raramente si osserva ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata ed è più probabile che si manifesti in pazienti ipovolemici, ad es. in seguito a un trattamento diuretico, ad un regime alimentare a ridotto contenuto di sale, a dialisi, a diarrea o vomito, o affetti da grave ipertensione renina-dipendente (vedere i paragrafi 4.5 e 4.8). In pazienti ad alto rischio di ipotensione sintomatica, la pressione arteriosa, la funzione renale e i livelli sierici di potassio devono essere monitorati strettamente durante il trattamento con Coverlam. Analoghe considerazioni valgono per i pazienti con cardiopatia ischemica o disturbi cerebrovascolari nei quali un'eccessiva caduta della pressione arteriosa può portare ad un infarto miocardico o ad un evento cerebrovascolare. Se dovesse manifestarsi ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve essere somministrata un'infusione endovenosa di soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). La comparsa di una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione alla somministrazione di ulteriori dosi, che generalmente può avvenire senza difficoltà dopo aumento della pressione arteriosa per espansione della volemia.

Stenosi della valvola aortica e mitrale/cardiomiopatia ipertrofica

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

Compromissione renale

Nei casi di insufficienza renale (clearance della creatinina <60 ml/min) è raccomandata una titolazione individualizzata della dose con i monocomponenti (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti con insufficienza renale, un regolare controllo del potassio e della creatinina fanno parte della pratica medica corrente (vedere paragrafo 4.8). In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria di un rene solitario trattati con ACE-inibitori, è stato osservato un aumento del tasso ematico di urea e della creatinina sierica, generalmente reversibile con interruzione del trattamento. Ciò è probabile soprattutto nei pazienti con insufficienza renale. La contemporanea presenza di ipertensione renovascolare aumenta il rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale. In alcuni pazienti ipertesi senza apparente malattia renovascolare pregressa è stato riscontrato un aumento generalmente lieve e transitorio del tasso ematico di urea e della creatinina sierica, soprattutto quando il perindopril è stato somministrato in concomitanza ad un diuretico. Ciò è più probabile che si verifichi nei pazienti con preesistente compromissione renale.

Insufficienza epatica

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

Razza

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

Tosse

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

Intervento chirurgico/anestesia

In pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore o in corso di anestesia con agenti che provocano ipotensione, Coverlam può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria alla liberazione compensatoria di renina. Il trattamento deve essere interrotto un giorno prima dell'intervento. Se si manifesta ipotensione e la si ritiene correlata al suddetto meccanismo, deve essere corretta mediante espansione della volemia.

Iperkaliemia

In alcuni pazienti in terapia con ACE-inibitori, perindopril incluso, è stato segnalato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di potassio. I fattori di rischio per la comparsa di iperkaliemia includono insufficienza renale, peggioramento della funzione renale, età (>70 anni), diabete mellito, eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e concomitante uso di diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio o i pazienti che assumono altri farmaci associati ad un aumento del potassio plasmatico (es. eparina, co-trimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo). L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o di sostituti del sale contenenti potassio, in particolare in pazienti con compromissione della funzione renale, possono provocare un aumento significativo del potassio plasmatico. L'iperkaliemia può indurre gravi aritmie, qualche volta fatali. Se l'uso concomitante del perindopril e dei farmaci sopra menzionati è ritenuto appropriato, devono essere usati con cautela e con un frequente monitoraggio del potassio plasmatico (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti diabetici

In pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o insulina, la glicemia deve essere attentamente controllata durante il primo mese di terapia con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.5).

Relative all'amlodipina

Precauzioni d'impiego

La sicurezza e l'efficacia di amlodipina durante crisi ipertensive non sono state valutate.

Insufficienza cardiaca

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 III e IV NYHA) amlodipina è stata associata a un maggior numero di casi di edema polmonare rispetto al 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.

Insufficienza epatica

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 do-

saggi. Amlodipina dovrebbe quindi essere inizialmente assunta al dosaggio più basso ed usato con cautela sia all'inizio del trattamento che all'aumentare del dosaggio. Nei pazienti con insufficienza epatica grave può essere richiesto un graduale aggiustamento del dosaggio e un attento monitoraggio.

Pazienti anziani

Nei pazienti anziani l'aumento del dosaggio deve essere considerato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Insufficienza renale

Amlodipina può essere usata a dosaggi normali in tali pazienti. Il grado di compromissione renale non è correlato a variazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina. Amlodipina non è dializzabile.

Relative a Coverlam

Tutte le avvertenze relative a ciascun singolo componente, sopra elencate, devono essere ritenute applicabili all'associazione fissa Coverlam.

Precauzioni d'impiego

Eccipienti

Il prodotto contiene lattosio; pertanto i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, sindrome di malassorbimento di glucosio-galattosio o deficit totale dell'enzima lattasi, non devono assumere questo medicinale.

Interazioni

L'associazione di Coverlam e litio, medicinali risparmiatori di potassio o integratori di potassio, o dantrolene è sconsigliata (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Relative al perindopril

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'insorgenza di iperkaliemia: aliskiren, sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, FANS, eparine, agenti immunosoppressori come la ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim e le associazioni fisse a base di sulfametossazolo (Cotrimossazolo). La combinazione di questi farmaci aumenta il rischio di iperkaliemia.

Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3):

- **Aliskiren:** Nei pazienti diabetici o con insufficienza renale, rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzione renale e aumento della morbilità cardiovascolare e della mortalità.
- **Trattamenti extracorporei:** I trattamenti extracorporei che causano il contatto del sangue con superfici caricate negativamente come la dialisi o l'emofiltrazione con alcuni tipi di membrana ad alto flusso (ad es. membrane poliacrilonitriliche) e l'aferesi delle lipoproteine a bassa densità con destrano solfato, a causa dell'aumentato rischio di reazioni anafilattoidi gravi (vedere paragrafo 4.3). Se tali trattamenti sono necessari, dovrebbe essere considerato l'utilizzo di un diverso tipo di membrana dialitica o una diversa classe di farmaci antipertensivi.
- **Sacubitril/valsartan:** L'uso concomitante di perindopril con sacubitril/valsartan è controindicato poiché la concomitante inibizione della neprilina e dell'enzima di conversione (ACE) dell'angiotensina I, può aumentare il rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere cominciato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di perindopril. La terapia con perindopril non deve essere cominciata prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Uso concomitante non raccomandato (vedere paragrafo 4.4):

- **Aliskiren:** In pazienti diversi dai diabetici o da quelli con danni renali, rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzione renale e aumento della morbilità e della mortalità cardiovascolare.
- **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.
- **Estramustina:** Rischio di un aumento degli effetti avversi come edema angioneurotico (angioedema).
- **Co-trimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo):** I pazienti che assumono co-trimossazolo come terapia concomitante, possono presentare un aumento del rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).
- **Diuretici risparmiatori di potassio (es. triamterene, amiloride), sali contenenti potassio:** Iperkaliemia (potenzialmente letale), in particolare in combinazione con insufficienza renale (effetto iperkaliemico additivo). 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, fare riferimento a quanto riportato di seguito.
- **Litio:** Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio (grave neurotossicità) sono stati riscontrati durante la somministrazione concomitante di litio e ACE-inibitori. L'associazione di perindopril e litio non è raccomandata. Se l'associazione si dimostra necessaria, deve essere eseguito un accurato monitoraggio dei livelli plasmatici di litio (vedere paragrafo 4.4).

Uso concomitante che richiede particolare attenzione

- **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 pos-

sibilità di effetti ipotensivi può essere ridotta con l'interruzione del diuretico, con l'aumento del volume o con l'assunzione di sale prima di iniziare la terapia con dosi basse e progressive di perindopril.

Nell'ipertensione arteriosa, quando la terapia diuretica iniziale può aver causato deplezione di sale/volume, il diuretico deve essere interrotto prima di iniziare l'ACE inibitore, nel qual caso un diuretico non risparmiatore di potassio può essere successivamente reintrodotta o l'ACE inibitore deve essere iniziato con un basso dosaggio e progressivamente aumentato. **Nell'insufficienza cardiaca congestizia trattata con diuretici**, l'ACE inibitore deve essere iniziato con un dosaggio molto basso, possibilmente dopo la riduzione del dosaggio del diuretico non risparmiatore di potassio associato.

In tutti i casi, la funzionalità renale (livelli di creatinina) deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con ACE inibitore.

– **Diuretici risparmiatori di potassio (eplerenone, spironolattone)**: Con eplerenone o spironolattone a dosi tra 12,5 mg e 50 mg al giorno e con basse dosi di ACE inibitori: nel trattamento dell'insufficienza cardiaca di classe II-IV (NYHA) con frazione di eiezione <40%, 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**: È noto che gli ACE inibitori (ad es. perindopril) possono causare angioedema. Questo rischio può essere aumentato quando usati in concomitanza con racecadotril (un medicinale utilizzato per il trattamento della diarrea acuta).

– **Inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus)**: I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR possono presentare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

– **Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inclusa aspirina ≥3g al giorno**: Quando gli ACE-inibitori vengono somministrati contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (ad es. acido acetilsalilico a regimi di dosaggio antinfiammatorio, inibitori delle COX-2 e FANS non selettivi), può verificarsi una attenuazione dell'effetto antipertensivo. L'uso concomitante di ACE-inibitori e di FANS può portare ad un maggiore rischio di un peggioramento della funzionalità renale, compresa possibile insufficienza renale acuta, e a un aumento del potassio sierico in particolare nei pazienti con preesistente insufficienza renale. Tale combinazione deve essere somministrata con cautela, in particolare nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e in seguito periodicamente.

Uso concomitante che richiede qualche attenzione

– **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**: In pazienti in terapia con sali d'oro iniettabili (aurotiomaloato di sodio) e concomitante terapia con ACE-inibitori, incluso il perindopril sono state riportate raramente reazioni nitritoidi (i sintomi includono iperemia del viso, nausea, vomito ed ipotensione).

Relative all'amlodipina

Uso concomitante non raccomandato

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

Uso concomitante che richiede particolare attenzione

– **Induttori del CYP3A4**: L'uso concomitante degli induttori del CYP3A4 può far variare le concentrazioni plasmatiche di amlodipina. Pertanto, la pressione del sangue deve essere controllata e deve essere presa in considerazione una regolazione del dosaggio sia durante che dopo la somministrazione concomitante, in particolare, con gli induttori potenti del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, hypericum perforatum).

– **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.

Vi è un aumento del rischio di ipotensione nei pazienti trattati con claritromicina e con amlodipina. Si raccomanda un attento monitoraggio dei pazienti quando amlodipina è co-somministrata con claritromicina.

Uso concomitante da tenere in considerazione

Gli effetti di amlodipina sulla diminuzione della pressione arteriosa si sommano agli effetti della diminuzione della pressione esercitata da altri agenti anti-iptensivi.

– **Tacrolimus**: Vi è il rischio di aumento dei livelli ematici di tacrolimus in caso di co-somministrazione 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 l'aggiustamento della dose di tacrolimus quando opportuno.

– **Meccanismo target di Rapamicina (inibitore di mTOR)**: Gli inibitori di mTOR come sirolimus, temsirolimus ed everolimus, sono substrati dell'enzima CYP3A. Amlodipina è un debole inibitore di CYP3A. Quando gli inibitori di mTOR sono utilizzati in combinazione con amlodipina, può aumentare l'esposizione agli inibitori di mTOR.

– **Ciclosporina**: Non sono stati condotti studi di interazione farmacologica con ciclosporina e amlodipina in volontari sani o altre popolazioni ad eccezione dei pazienti con trapianto renale, in cui sono stati osservati aumenti variabili pre-dose (in media 0% - 40%) della concentrazione di ciclosporina. Si deve prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli di ciclosporina in pazienti con 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 determinato un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina rispetto alla sola simvastatina. Limitare la dose di simvastatina nei pazienti che assumono 20 mg di amlodipina al giorno.

Altre combinazioni:

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

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

Relative a Coverlam

Uso concomitante che richiede particolare attenzione

– **Baclofene**: Incremento dell'effetto antiipertensivo. Controllo della pressione arteriosa e adattamento della posologia dell'antiipertensivo se necessario.

Uso concomitante da tenere sotto sorveglianza

– Agenti antiipertensivi (quali beta-bloccanti) e vasodilatatori: l'uso concomitante di questi agenti può aumentare gli effetti ipotensivi del perindopril e dell'amlodipina. L'uso concomitante di nitroglicerina ed altri nitrati o vasodilatatori può ridurre ulteriormente la pressione arteriosa e deve pertanto essere preso in considerazione con cautela.

– Corticosteroidi, tetracosactide: riduzione dell'effetto antiipertensivo (ritenzione di acqua e sale da parte dei corticosteroidi).

– Alfa-bloccanti (prazosina, alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina): aumentato effetto antiipertensivo ed aumentato rischio di ipotensione ortostatica.

– Amfostina: può potenziare l'effetto antiipertensivo dell'amlodipina.

– Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici: aumentato effetto antiipertensivo e aumentato rischio di ipotensione ortostatica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Dati gli effetti dei singoli componenti di questa associazione sulla gravidanza e l'allattamento Coverlam non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza. Coverlam è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza. Coverlam non è raccomandato durante l'allattamento. Si deve quindi decidere se interrompere l'allattamento o interrompere Coverlam considerando l'importanza di questa terapia per la madre.

Gravidanza

Relativo al 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 secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica riguardante il rischio di teratogenicità in seguito all'esposizione agli ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. In caso di gravidanza accertata, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa. È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo e il terzo trimestre induce fetotossicità (diminuzione della funzione 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 monitorati per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Relativo all'amlodipina

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

Negli studi sugli animali sono stati osservati effetti di tossicità riproduttiva in seguito a somministrazione di dosi elevate (vedere paragrafo 5.3).

L'uso in gravidanza è raccomandato solo se non esiste un'alternativa più sicura e quando il disturbo comporta rischi importanti per la madre e per il feto.

Allattamento

Relativo al 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.

Relativo all'amlodipina

Amlodipina viene escreta nel latte materno. La porzione della dose materna ricevuta dal neonato è stata stimata con uno scarto interquartile del 3-7%, fino ad un massimo del 15%. L'effetto di amlodipina sui neonati non è conosciuto. La decisione di continuare/interrompere l'allattamento al seno o continuare/interrompere la terapia con amlodipina deve essere considerata tenendo presente i benefici dell'allattamento per il neonato e i benefici della terapia con amlodipina per la madre.

Fertilità

Relativo al perindopril

Non è stato riportato alcun effetto sulla funzione riproduttiva o sulla fertilità.

Relativo all'amlodipina

In pazienti trattati con bloccanti dei canali 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 indesiderati 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 Coverlam sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. 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. Si raccomanda cautela soprattutto all'inizio del trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

a. Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate con perindopril e amlodipina somministrati separatamente includono edema, sonnolenza, capogiri, cefalea (specialmente all'inizio del trattamento) disgeusia, parestesia, disturbi della vista (inclusa diplopia), tinnito, vertigini, palpitazioni, vampate, ipotensione (ed effetti correlati all'ipotensione), dispnea, tosse, dolore addominale, nausea, vomito, dispepsia, abitudini intestinali alterate, diarrea, costipazione, prurito, rash cutaneo, esantema, gonfiore delle articolazioni (gonfiore alle caviglie), spasmi muscolari, affaticamento, astenia.

b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante gli studi clinici e/o l'uso post-marketing con perindopril o amlodipina somministrati separatamente e raggruppati in base alla classificazione sistemica organica MedDRA, secondo la seguente frequenza:

molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione sistemica organica secondo MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza		
		Amlodipina	Perindopril	
Infezioni e infestazioni	Rinite	Non comune	Molto raro	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Eosinofilia	-	Non comune*	
	Leucopenia/neutropenia (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Molto raro	
	Agranulocitosi o pancitopenia (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro	
	Trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Molto raro	
	Anemia emolitica enzimatica specifica in pazienti con una deficienza congenita di G-6PDH (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro	
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Molto raro	Non comune	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	-	Non comune*	
	Iperkalemia reversibile alla sospensione (vedere paragrafo 4.4)	-	Non comune*	
	Iponatriemia	-	Non comune*	
	Iperglicemia	Molto raro	-	
Disturbi psichiatrici	Insomnia	Non comune	-	
	Alterazioni dell'umore (inclusa ansia)	Non comune	Non comune	
	Depressione	Non comune	-	
	Disturbi del sonno	-	Non comune	
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza (specialmente all'inizio del trattamento)	Comune	Non comune*	
	Capogiri (specialmente all'inizio del trattamento)	Comune	Comune	
	Cefalea (specialmente all'inizio del trattamento)	Comune	Comune	
	Disgeusia	Non comune	Comune	
	Tremore	Non comune	-	
	Ipoestesia	Non comune	-	
	Parestesia	Non comune	Comune	
	Sincope	Non comune	Non comune*	
	Stato confusionale	Raro	Molto raro	
	Ipertonia	Molto raro	-	
	Neuropatia periferica	Molto raro	-	
	Ictus cerebrovascolare secondario ad un'eccessiva ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro	
	Disturbi extrapiramidali (sindrome extrapiramidale)	Non nota	-	
Patologie dell'occhio	Disturbi della visione	Comune	Comune	
	Diplopia	Comune	-	
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito	Non comune	Comune	
	Vertigini	-	Comune	
Patologie cardiache	Palpitazioni	Comune	Non comune*	
	Tachicardia	-	Non comune*	
	Angina pectoris (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro	
	Infarto miocardico, in qualche modo secondario ad un'eccessiva ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Molto raro	
	Aritmia (incluso bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)	Non comune	Molto raro	
Patologie vascolari	Vampate	Comune	-	
	Ipotensione (ed effetti correlati all'ipotensione)	Non comune	Comune	
	Vasculite	Molto raro	Non comune*	
	Fenomeno di Raynaud	-	Non nota	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Comune	Comune	
	Tosse	Non comune	Comune	
	Broncospasmo	-	Non comune	
	Polmonite eosinofila	-	Molto raro	
Patologie gastrointestinali	Iperplasia gengivale	Molto raro	-	
	Dolore addominale	Comune	Comune	
	Nausea	Comune	Comune	
	Vomito	Non comune	Comune	
	Dispepsia	Comune	Comune	
	Abitudini intestinali alterate	Comune	-	
	Secchezza del cavo orale	Non comune	Non comune	
	Diarrea	Comune	Comune	
	Costipazione	Comune	Comune	
	Pancreatite	Molto raro	Molto raro	
	Gastrite	Molto raro	-	
	Patologie epatobiliari	Epatite, ittero	Molto raro	-
		Epatite citolitica o colestatica (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
Aumento degli enzimi epatici (nella maggior parte dei casi dovuto a colestasi)		Molto raro	-	

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Edema di Quincke	Molto raro	-
	Angioedema di volto, estremità, labbra, membrane mucose, lingua, glottide e/o laringe (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Non comune
	Eritema multiforme	Molto raro	Molto raro
	Alopecia	Non comune	-
	Porpora	Non comune	-
	Scolorimento della pelle	Non comune	-
	Iperidrosi	Non comune	Non comune
	Prurito	Non comune	Comune
	Rash cutaneo, esantema	Non comune	Comune
	Orticaria (vedere paragrafo 4.4)	Non comune	Non comune
	Reazione di fotosensibilità	Molto raro	Non comune*
	Pemfigoide	-	Non comune*
	Aggravamento della psoriasi	-	Raro
	Sindrome di Stevens-Johnson	Molto raro	-
Dermatite esfoliativa	Molto raro	-	
Necrosi Epidermica Tossica	Non nota	-	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Gonfiore articolare (gonfiore alle caviglie)	Comune	-
	Artralgia	Non comune	Non comune*
	Mialgia	Non comune	Non comune*
	Spasmi muscolari	Comune	Comune
Mal di schiena	Non comune	-	
Patologie renali e urinarie	Disturbi della minzione, nocturia, pollachiuria	Non comune	-
	Insufficienza renale	-	Non comune
	Insufficienza renale acuta	-	Molto raro
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile	Non comune	Non comune
	Ginecomastia	Non comune	-
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema	Molto comune	-
	Edema periferico	-	Non comune*
	Affaticamento	Comune	-
	Dolore toracico	Non comune	Non comune*
	Astenia	Comune	Comune
	Dolore	Non comune	-
	Malessere	Non comune	Non comune*
Piressia	-	Non comune*	
Esami diagnostici	Incremento ponderale, decremento ponderale	Non comune	-
	Aumento dell'urea nel sangue	-	Non comune*
	Aumento della creatinina nel sangue	-	Non comune*
	Aumento dei livelli di bilirubina sierica	-	Raro
	Aumento degli enzimi epatici	-	Raro
	Ridotta emoglobina e ridotto ematocrito	-	Molto raro
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Caduta	-	Non comune*

* La frequenza è calcolata dagli studi clinici per reazioni avverse rilevate da segnalazioni spontanee.

Sono stati riportati casi di SIADH in pazienti in trattamento con altri ACE inibitori. La SIADH è da considerarsi una complicazione molto rara ma possibile associata al trattamento con un ACE inibitore, incluso perindopril.

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/contenuti/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non vi sono informazioni sul sovradosaggio di Coverlam nell'uomo. Per l'amlodipina, l'esperienza di un sovradosaggio intenzionale nell'uomo è limitata. Sintomi: i dati disponibili suggeriscono che a seguito di sovradosaggio si possono manifestare una forte 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. Trattamento: un'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio da amlodipina richiede un attivo supporto cardiovascolare comprendente il monitoraggio frequente della funzione 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 nel neutralizzare 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, immediatamente o 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 legata alle proteine, è improbabile che la dialisi risulti utile. Per il perindopril, sono disponibili dati clinici limitati relativi al sovradosaggio nell'uomo. I sintomi associati al sovradosaggio di ACE-inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, alterazioni degli elettroliti, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse. In caso di sovradosaggio si raccomanda il trattamento con un'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Se si manifesta ipotensione, il paziente deve essere posizionato come in caso di shock. Se disponibile, può inoltre essere preso in considerazione il trattamento con un'infusione di angiotensina II e/o di catecolamine. Il perindopril può essere rimosso dalla circolazione sistemica con l'emodialisi (vedere paragrafo 4.4). L'impiego di un pacemaker è indicato in caso di bradicardia resistente alla terapia. Si devono controllare continuamente i segni vitali, gli elettroliti del siero e le concentrazioni della creatinina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori e calcio-antagonisti, codice ATC: C09BB04.

Perindopril

Meccanismo d'azione

Il perindopril è un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina I in angiotensina II (*Angiotensin Converting Enzyme ACE*). L'enzima di conversione, o chinasi, è un'esopectidasi che consente la conversione dell'angiotensina I nell'agente vasocostrittore angiotensina II, e la degradazione della bradichinina, agente vasodilatatore, in un eptapeptide inattivo. L'inibizione dell'ACE provoca una riduzione dell'angiotensina II nel plasma, che conduce ad un aumento di attività della renina plasmatica (per inibizione del meccanismo di feedback negativo della liberazione di renina) ed una ridotta secrezione di aldosterone. Poiché l'ACE inattiva la bradichinina, l'inibizione dell'ACE determina altresì un aumento di attività del sistema calcireina-chinina a livello circolatorio e locale (e quindi anche un'attivazione del sistema delle prostaglandine). È possibile che tale meccanismo contribuisca alla riduzione della pressione arteriosa da parte degli ACE-inibitori e che sia parzialmente responsabile di certi effetti collaterali (es. tosse). Il perindopril agisce attraverso il suo metabolita attivo, il perindoprilato. Gli altri metaboliti non mostrano *in vitro* inibizione dell'attività dell'ACE.

Efficacia e sicurezza clinica

Iperensione

Il perindopril è attivo a tutti gli stadi dell'ipertensione: leggera, moderata, grave; è stata osservata una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica in clinostatismo e in ortostatismo. Il perindopril riduce le resistenze vascolari periferiche provocando una riduzione della pressione arteriosa. Di conseguenza si verifica un aumento del flusso sanguigno periferico, senza alcun effetto sulla frequenza cardiaca. Il flusso sanguigno renale di regola aumenta, mentre la velocità di filtrazione glomerulare (VFG) rimane generalmente immutata. L'attività antiipertensiva è massima tra 4 e 6 ore dopo somministrazione singola e l'efficacia antiipertensiva si mantiene per almeno 24 ore gli effetti minimi sono tra l'87 e il 100% degli effetti massimi. La riduzione della pressione arteriosa avviene rapidamente. Nei pazienti che rispondono, la normalizzazione pressoria è raggiunta dopo un mese di trattamento e si mantiene senza comparsa di tachifilassi. L'arresto del trattamento non è accompagnato da fenomeni di rimbalzo (*rebound*). Il perindopril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra. Nell'uomo, è stato confermato che il perindopril possiede proprietà vasodilatatrici. Migliora l'elasticità dei grossi tronchi arteriosi e riduce il rapporto media/lume delle piccole arterie.

Coronaropatia stabile

Lo studio EUROPA è uno studio clinico multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo della durata di 4 anni. Dodicimiladuecentodiciotto (12218) pazienti di età superiore a 18 anni sono stati randomizzati a ricevere 8 mg di perindopril tert-butilamina (equivalente a 10 mg di perindopril arginina) (n=6110) o placebo (n=6108). La popolazione in studio presentava coronaropatia senza evidenza di segni clinici di insufficienza cardiaca. Complessivamente il 90% dei pazienti aveva un pregresso infarto miocardico e/o una pregressa rivascolarizzazione coronarica. La maggior parte dei pazienti assumeva il farmaco in studio in aggiunta alla terapia convenzionale che includeva antiaggreganti piastrinici, ipolipemizzanti e beta-bloccanti. Il principale criterio di efficacia era la combinazione di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e/o arresto cardiaco con rianimazione riuscita. Il trattamento con 8 mg di perindopril tert-butilamina (equivalente a 10 mg di perindopril arginina) una volta al giorno ha dimostrato una significativa riduzione assoluta dell'endpoint primario dell'1,9% (riduzione del rischio relativo del 20%, 95%CI [9,4; 28,6] – p<0,001). In pazienti con anamnesi di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione, è stata osservata una riduzione assoluta dell'endpoint primario rispetto al placebo del 2,2%, corrispondente a un RRR del 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] – p<0,001).

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 ipertensione, 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.

Amlodipina

Meccanismo d'azione

L'amlodipina è un inibitore del flusso degli ioni calcio del gruppo delle diidropiridine (antagonista degli ioni calcio) e inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio a livello del cuore e della muscolatura liscia.

Il meccanismo dell'azione antiipertensiva dell'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:

- l'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 coronarie principali e delle arteriole coronarie, sia nelle regioni normalmente ossigenate che in quelle ischemiche. Questa dilatazione aumenta l'apporto di ossigeno al miocardio nei pazienti con spasmo delle arterie coronarie (angina di Prinzmetal o variante).

Efficacia e sicurezza clinica

Nei pazienti ipertesi, una somministrazione una volta al giorno determina riduzioni clinicamente

significative della pressione arteriosa sia in clinico 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. Nei pazienti con angina, una somministrazione giornaliera di amlodipina aumenta il tempo totale di esercizio, il tempo all'insorgenza dell'angina, e il tempo necessario al sottoslivellamento di 1mm del segmento ST, e riduce sia la frequenza degli attacchi di angina sia il consumo di compresse di nitroglicerina. L'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.

Coronaropatia (CAD)

È stata valutata l'efficacia di amlodipina nella prevenzione di eventi clinici in pazienti affetti da coronaropatia (CAD) in uno studio clinico indipendente, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su 1997 pazienti: lo studio CAMELOT (*Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis* – Confronto tra amlodipina ed enalapril nel ridurre gli eventi trombotici). Di questi pazienti, 663 sono stati trattati con amlodipina 5-10 mg, 673 pazienti sono stati trattati con enalapril 10-20 mg e 655 pazienti sono stati trattati con placebo, in aggiunta al trattamento standard con statine, beta-bloccanti, diuretici e aspirina, per 2 anni. I principali risultati di efficacia sono riportati nella Tabella 1. Questi risultati indicano che il trattamento con amlodipina è stato associato ad un numero inferiore di ospedalizzazioni per angina e procedure di rivascolarizzazione in pazienti affetti da coronaropatia.

Tabella 1. Incidenza degli outcome clinici significativi dello studio CAMELOT					
Tasso di eventi cardiovascolari, n (%)					Amlodipina vs. Placebo
Esiti	Amlodipina	Placebo	Enalapril	Hazard Ratio (IC95%)	Valore di P
Endpoint primari					
Eventi cardiovascolari indesiderati	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Singole componenti					
Rivascolarizzazione coronarica	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Ospedalizzazione per angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
IM non fatale	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Ictus o TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Decesso per cause cardiovascolari	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia (ICC)	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Arresto cardiaco resuscitato	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Arteriopatia periferica di nuova insorgenza	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Insufficienza cardiaca

Studi emodinamici e studi clinici controllati sulla tolleranza all'esercizio in pazienti con scompenso cardiaco di classe NYHA II-IV hanno dimostrato che l'amlodipina non aggrava le loro condizioni cliniche per quanto riguarda la tolleranza all'esercizio, la frazione di eiezione ventricolare sinistra e la sintomatologia clinica. Uno studio clinico controllato, con placebo (PRAISE) disegnato per valutare pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III-IV in trattamento con digossina, diuretici e ACE-inibitori, ha dimostrato che amlodipina non aumenta il rischio di mortalità o il rischio di mortalità e morbidità, considerati congiuntamente, in pazienti con scompenso cardiaco. In uno studio di follow up a lungo termine, controllato vs placebo (PRAISE 2) condotti in pazienti con insufficienza cardiaca di classe III e IV NYHA, in trattamento con amlodipina, senza sintomi clinici o riscontri obiettivi che suggerissero la presenza di malattia ischemica, in terapia con dosi fisse di ACE-inibitori, digitale e diuretici, l'impiego di amlodipina non ha avuto effetti sulla mortalità totale cardiovascolare. Nella stessa popolazione, amlodipina è stata associata ad un aumento di casi di edema polmonare.

Studio clinico sul trattamento per la prevenzione dell'attacco cardiaco (ALLHAT)

Lo studio di morbi-mortalità randomizzato in doppio cieco, ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) è stato condotto allo scopo di confrontare le più innovative terapie farmacologiche: amlodipina 2,5-10 mg/d (calcio-antagonista) o lisinapril 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 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) 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).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La velocità e l'entità dell'assorbimento del perindopril e dell'amlodipina di Coverlam non sono significativamente differenti, rispettivamente, dalla velocità ed entità di assorbimento del perindopril e dell'amlodipina di formulazioni in compresse singole.

Perindopril

Absorbimento

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di perindopril è rapido e la concentrazione massima è raggiunta entro 1 ora. L'emivita plasmatica del perindopril è di 1 ora. Il perindopril è un profarmaco. Il 27% della dose di perindopril somministrata raggiunge il flusso sanguigno come suo metabolita attivo, il perindoprilato. In aggiunta al perindoprilato attivo, il perindopril produce cinque metaboliti, tutti inattivi. Il picco di concentrazione plasmatica del perindoprilato viene raggiunto entro 3-4 ore. Poiché l'assunzione di cibo riduce la conversione a perindoprilato, e dunque la biodisponibilità, il perindopril arginina deve essere somministrato per via orale in un'unica dose giornaliera al mattino, prima di un pasto. È stato dimostrato un rapporto lineare fra la dose di perindopril e la sua concentrazione plasmatica.

Distribuzione

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

Eliminazione

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

Anziani, insufficienza cardiaca, insufficienza renale

L'eliminazione del perindoprilato è ridotta nell'anziano, come pure nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale (vedere paragrafo 4.2). Pertanto il consueto follow-up medico includerà il monitoraggio frequente della creatinina e del potassio.

Insufficienza epatica

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

Nel paziente cirrotico la cinetica del perindoprilato è modificata: la clearance epatica della molecola di origine è ridotta della metà. Tuttavia la quantità di perindoprilato formatasi non viene ridotta e non è quindi necessario un adattamento della posologia (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Amlodipina

Assorbimento, distribuzione, legame con le proteine plasmatiche

Dopo assunzione orale di dosi terapeutiche, amlodipina viene assorbita in modo graduale con livelli di picco plasmatico entro le 6-12 ore dose dalla somministrazione. La biodisponibilità assoluta è stata stimata tra il 64 e l'80%. Il volume di distribuzione è di circa 21 l/kg. Studi *in vitro* hanno dimostrato che amlodipina si lega alle proteine plasmatiche per circa il 97,5%. L'assunzione di cibo non altera la biodisponibilità di amlodipina.

Biotrasformazione/eliminazione

L'emivita di eliminazione plasmatica terminale è di circa 35-50 ore, il che giustifica la monosomministrazione giornaliera. Amlodipina viene ampiamente metabolizzata dal fegato in composti inattivi e il 10% viene eliminato con le urine come molecola base e il 60% in forma metabolizzata.

Pazienti Anziani

Il tempo necessario per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina in pazienti anziani e in soggetti più giovani è simile. Nei pazienti anziani la clearance di amlodipina tende a diminuire causando aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione del farmaco. Nei pazienti con scompenso cardiaco sono stati rilevati aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione sovrapponibili a quelli previsti per questa popolazione di pazienti presa in esame.

Insufficienza epatica

Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con insufficienza 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 orale cronica (ratti e scimmie), l'organo bersaglio è il rene, con danno reversibile. Non è stata osservata mutagenesi negli studi eseguiti *in vitro* o *in vivo*. In studi di tossicità della riproduzione (ratti, topi, conigli e scimmie) non sono stati evidenziati segni di embriotossicità o teratogenesi. Tuttavia, la classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina ha mostrato di provocare effetti indesiderati sullo sviluppo tardivo del feto che hanno condotto alla morte del feto e a difetti congeniti nei roditori e nei conigli: sono state osservate lesioni renali e un aumento della mortalità peri- e post-natale. La fertilità non è stata compromessa nei maschi o nelle femmine di ratto. In studi a lungo termine in ratti e topi non è stata osservata carcinogenesi.

Amlodipina

Tossicologia 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.

Riduzione della fertilità

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

Carcinogenesi, 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

Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina (E460)
Silice colloidale anidra (E551)
Magnesio stearato (E470B)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità - 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione - Tenere il contenitore ben chiuso per proteggerlo al riparo dall'umidità. Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 o 50 compresse in un contenitore di polipropilene provvisto di riduttore del flusso e il tappo in polietilene a bassa densità contenente un gel bianco essiccante.
Scatola da 1 contenitore di 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 o 50 compresse.
Scatola da 2 contenitori di 28, 30 o 50 compresse.
Scatola da 3 contenitori di 30 compresse.
Scatola da 4 contenitori di 30 compresse.
Scatola da 10 contenitori di 50 compresse.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione - Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LES LABORATOIRES SERVIER - 50, rue Carnot - 92284 Suresnes cedex (Francia)

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

AIC n.038477016 - 5 mg/5 mg compresse 1 contenitore da 5 compresse - AIC n.038477028 - 5 mg/5 mg compresse 1 contenitore da 7 compresse - AIC n.038477030 - 5 mg/5 mg compresse 1 contenitore da 10 compresse - AIC n.038477042 - 5 mg/5 mg compresse 1 contenitore da 14 compresse - AIC n.038477055 - 5 mg/5 mg compresse 1 contenitore da 20 compresse - AIC n.038477067 - 5 mg/5 mg compresse 1 contenitore da 28 compresse - AIC n.038477079 - 5 mg/5 mg compresse 1 contenitore da 30 compresse - AIC n.038477081 - 5 mg/5 mg compresse 1 contenitore da 50 compresse - AIC n.038477093 - 5 mg/5 mg compresse 2 contenitori da 28 compresse - AIC n.038477105 - 5 mg/5 mg compresse 2 contenitori da 30 compresse - AIC n.038477117 - 5 mg/5 mg compresse 2 contenitori da 50 compresse - AIC n.038477129 - 5 mg/5 mg compresse 3 contenitori da 30 compresse - AIC n.038477131 - 5 mg/5 mg compresse 4 contenitori da 30 compresse - AIC n.038477143 - 5 mg/5 mg compresse 10 contenitori da 50 compresse - AIC n.038477156 - 5 mg/10 mg compresse 1 contenitore da 5 compresse - AIC n.038477168 - 5 mg/10 mg compresse 1 contenitore da 7 compresse - AIC n.038477170 - 5 mg/10 mg compresse 1 contenitore da 10 compresse - AIC n.038477182 - 5 mg/10 mg compresse 1 contenitore da 14 compresse - AIC n.038477194 - 5 mg/10 mg compresse 1 contenitore da 20 compresse - AIC n.038477206 - 5 mg/10 mg compresse 1 contenitore da 28 compresse - AIC n.038477218 - 5 mg/10 mg compresse 1 contenitore da 30 compresse - AIC n.038477220 - 5 mg/10 mg compresse 1 contenitore da 50 compresse - AIC n.038477232 - 5 mg/10 mg compresse 2 contenitori da 28 compresse - AIC n.038477244 - 5 mg/10 mg compresse 2 contenitori da 30 compresse - AIC n.038477257 - 5 mg/10 mg compresse 2 contenitori da 50 compresse - AIC n.038477269 - 5 mg/10 mg compresse 3 contenitori da 30 compresse - AIC n.038477271 - 5 mg/10 mg compresse 4 contenitori da 30 compresse - AIC n.038477283 - 5 mg/10 mg compresse 10 contenitori da 50 compresse - AIC n.038477295 - 10 mg/5 mg compresse 1 contenitore da 5 compresse - AIC n.038477307 - 10 mg/5 mg compresse 1 contenitore da 7 compresse - AIC n.038477319 - 10 mg/5 mg compresse 1 contenitore da 10 compresse - AIC n.038477321 - 10 mg/5 mg compresse 1 contenitore da 14 compresse - AIC n.038477333 - 10 mg/5 mg compresse 1 contenitore da 20 compresse - AIC n.038477345 - 10 mg/5 mg compresse 1 contenitore da 28 compresse - AIC n.038477358 - 10 mg/5 mg compresse 1 contenitore da 30 compresse - AIC n.038477360 - 10 mg/5 mg compresse 1 contenitore da 50 compresse - AIC n.038477372 - 10 mg/5 mg compresse 2 contenitori da 28 compresse - AIC n.038477384 - 10 mg/5 mg compresse 2 contenitori da 30 compresse - AIC n.038477396 - 10 mg/5 mg compresse 2 contenitori da 50 compresse - AIC n.038477408 - 10 mg/5 mg compresse 3 contenitori da 30 compresse - AIC n.038477410 - 10 mg/5 mg compresse 4 contenitori da 30 compresse - AIC n.038477422 - 10 mg/5 mg compresse 10 contenitori da 50 compresse - AIC n.038477434 - 10 mg/10 mg compresse 1 contenitore da 5 compresse - AIC n.038477446 - 10 mg/10 mg compresse 1 contenitore da 7 compresse - AIC n.038477459 - 10 mg/10 mg compresse 1 contenitore da 10 compresse - AIC n.038477461 - 10 mg/10 mg compresse 1 contenitore da 14 compresse - AIC n.038477473 - 10 mg/10 mg compresse 1 contenitore da 20 compresse - AIC n.038477485 - 10 mg/10 mg compresse 1 contenitore da 28 compresse - AIC n.038477497 - 10 mg/10 mg compresse 1 contenitore da 30 compresse - AIC n.038477509 - 10 mg/10 mg compresse 1 contenitore da 50 compresse - AIC n.038477511 - 10 mg/10 mg compresse 2 contenitori da 28 compresse - AIC n.038477523 - 10 mg/10 mg compresse 2 contenitori da 30 compresse - AIC n.038477535 - 10 mg/10 mg compresse 2 contenitori da 50 compresse - AIC n.038477547 - 10 mg/10 mg compresse 3 contenitori da 30 compresse - AIC n.038477550 - 10 mg/10 mg compresse 4 contenitori da 30 compresse - AIC n.038477562 - 10 mg/10 mg compresse 10 contenitori da 50 compresse

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

29 Dicembre 2010/26 Settembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2020

Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica (RR). Classe A.

Prezzo al pubblico:

COVERLAM 5 mg/5 mg € 15,15

COVERLAM 5 mg/10 mg € 15,15

COVERLAM 10 mg/5 mg € 15,70

COVERLAM 10 mg/10 mg € 17,41

Tale prezzo potrebbe essere soggetto a variazioni determinate da provvedimenti legislativi.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Tripliam 5 mg/1,25 mg/5 mg compresse rivestite con film Tripliam 5 mg/1,25 mg/10 mg compresse rivestite con film Tripliam 10 mg/2,5 mg/5 mg compresse rivestite con film Tripliam 10 mg/2,5 mg/10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA 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. Tripliam 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. Tripliam 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. Tripliam 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. Tripliam 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 Tripliam 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 Tripliam 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), Tripliam 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 m²) (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2) Tripliam è controindicato in caso di grave compromissione epatica. In pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, Tripliam 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 Tripliam in base alla funzione renale (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica La sicurezza e l'efficacia di Tripliam 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 Tripliam contenenti 10 mg/2,5 mg dell'associazione perindopril/indapamide (es. Tripliam 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 Tripliam con medicinali contenenti aliskiren nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1) Uso concomitante di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.4 e 4.5) Trattamenti extracorporei che causano il contatto del sangue con superfici caricate negativamente (vedere paragrafo 4.5) Importante stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in caso di un unico rene funzionante (vedere paragrafo 4.4)

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 Tripliam.

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

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, ipertensione 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 e sostituti del sale contenenti potassio L'associazione di perindopril con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio e sostituti del sale contenenti 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 presentano 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).

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

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). 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-d-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato tramite procedure che includevano TAC addominale o ultrasuoni o con la chirurgia e i sintomi si sono risolti dopo la sospensione dell'ACE inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti in trattamento con ACE inibitori che presentano dolore addominale. L'uso concomitante di perindopril con sacubitril/valsartan è controindicato a causa dell'aumentato rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere cominciato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di perindopril. Se il trattamento con sacubitril/valsartan viene interrotto, la terapia con perindopril non deve essere cominciata prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Anche l'uso concomitante di altri inibitori di NEP (ad es. raccadotril) e ACE inibitori aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, nei pazienti che assumono perindopril, si rende necessaria una accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio prima di

cominciare il trattamento con gli inibitori di NEP (ad es. raccadotril). Uso concomitante di inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus): I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono presentare un aumento del rischio di angioedema (ad es. gonfiore del tratto respiratorio o della lingua, con o senza insufficienza respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

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.

Allosteroismo primario I pazienti con iperaldosteronismo primario generalmente non rispondono alla terapia con farmaci anti-ipertensivi che agiscono per inibizione del sistema renina-angiotensina.

Pertanto, l'uso di questo farmaco non è raccomandato.

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 Tripliam contenenti 10 mg/2,5 mg di perindopril/indapamide in associazione (es. Tripliam 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. 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. 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 Tripliam non è stato testato nella disfunzione renale. Nel danno renale, le dosi di Tripliam 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. 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 iponatremia, talvolta con conseguenze molto gravi. L'iponatremia 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 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, co-trimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo). 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 (< 3,0 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).

Iperensione 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 Tripliam 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 insulinodipendente (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 Tripliam non è stato testato nella disfunzione epatica. Tenendo in considerazione l'effetto dei singoli componenti di questa associazione, Tripliam 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 ipericemicici, può aumentare la tendenza ad attacchi di gotta. **Anziani** Prima dell'inizio del trattamento devono essere controllate la funzionalità renale e i livelli di

<i>Associazioni non raccomandate:</i>		
Componente	Interazioni note con il seguente prodotto	Interazione con altri medicinali
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. triamterene, amiloride, ...), sali di potassio	Iperkaliemia (potenzialmente letale), specialmente in associazione a danno renale (effetti additivi iperkaliemici). L'associazione di perindopril con i farmaci sopra-mentzionati 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".
	Co-trimossazolo	Pazienti che assumono co-trimossazolo come terapia concomitante, possono presentare un aumento del rischio di iperkaliemia (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.
	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>		
Componente	Interazioni note con il seguente prodotto	Interazione con altri medicinali
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 e, 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 iniziale può aver causato deplezione di sale/volume, il diuretico deve essere interrotto prima di iniziare l'ACE inibitore, nel qual caso un diuretico non risparmiatore di potassio può essere successivamente reintrodotta o l'ACE inibitore deve essere iniziato con un basso dosaggio e progressivamente aumentato. Nell'insufficienza cardiaca congestizia trattata con diuretici, l'ACE inibitore deve essere iniziato con un dosaggio molto basso, possibilmente dopo la riduzione del dosaggio del diuretico non risparmiatore di potassio associato. In tutti i casi, la funzionalità renale (livelli di creatinina) deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con ACE inibitore.
	Diuretici risparmiatori di potassio (eplerenone, spironolattone)	Con eplerenone o spironolattone a dosi tra 12,5 mg e 50 mg al giorno e con basse dosi di ACE inibitori: nel trattamento dell'insufficienza cardiaca di classe II-IV (NYHA) con frazione di eiezione <40%, e precedentemente trattata con ACE inibitori e diuretici dell'ansa, rischio di iperkaliemia, potenzialmente letale, specialmente in caso di non osservanza delle raccomandazioni prescrittive di questa associazione. Prima di iniziare l'associazione, controllare l'assenza di iperkaliemia e 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	È noto che gli ACE inibitori (ad es. perindopril) possono causare angioedema. Questo rischio può essere aumentato quando usati in concomitanza con racecadotril (un medicinale utilizzato per il trattamento della diarrea acuta).
	Inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus)	I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR possono presentare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).
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: <ul style="list-style-type: none"> - antiaritmici di classe IA (chinidina, idrochinidina, disopiramide); - antiaritmici di classe III (amiodarone, dofetilide, ibutilide, bretilio, sotalolo); - alcuni neurolettici (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidi (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butirofenoni (droperidolo, aloperidolo), altri neurolettici (pimozide); - altre sostanze quali bepridil, cisapride, difemanile, eritromicina ev, alofantrina, mizolastina, moxifloxacina, pentamidina, sparfloxacina, vincamina ev, metadone, astemizolo, terfenadina. Prevenzione dell'abbassamento dei livelli di potassio e correzione, se necessario: controllo dell'intervallo QT.
	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	L'uso concomitante degli induttori del CYP3A4 può far variare le concentrazioni plasmatiche di amlodipina. Pertanto, la pressione del sangue deve essere controllata e deve essere presa in considerazione una regolazione del dosaggio sia durante che dopo la somministrazione concomitante, in particolare, con gli induttori potenti del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, hypericum perforatum).
	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. Vi è un aumento del rischio di ipotensione in pazienti che assumono claritromicina con amlodipina. Si raccomanda uno stretto controllo dei pazienti quando amlodipina è co-somministrata con claritromicina

Associazioni da tenere sotto sorveglianza:		
Componente	Interazioni note con il seguente prodotto	Interazione con altri medicinali
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 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.
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 o warfarin	In studi clinici di interazione, amlodipina non ha influenzato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina o warfarin.
	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 di Rapamicina (inibitore di mTOR)	Gli inibitori di mTOR come sirolimus, temsirolimus ed everolimus, sono substrati dell'enzima CYP3A. Amlodipina è un debole inibitore di CYP3A. Quando gli inibitori di mTOR sono utilizzati in combinazione con amlodipina, può aumentare l'esposizione agli inibitori di mTOR.
	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 prima della somministrazione della dose successiva (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.

potassio. La dose iniziale deve essere pertanto adattata in funzione della risposta pressoria, in particolare in caso di deplezione idroeletrolitica, 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). **Eccipienti** Livelli di sodio Tripliam contiene meno di 1 mmol di sodio (23mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza 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. **Associazioni controindicate (vedere paragrafo 4.3):** Aliskiren: in pazienti diabetici o con danno renale, rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzionalità renale e della morbidità cardiovascolare e aumento della mortalità. **Trattamenti extracorporei:** I trattamenti extracorporei che causano il contatto del sangue con superfici caricate negativamente come la dialisi o l'emofiltrazione con alcuni tipi di membrana ad alto flusso (ad es. membrane poliaccrilonitriliche) e l'aferesi delle lipoproteine a bassa densità con destrano solfato, a causa dell'aumentato rischio di reazioni anafilattoidi gravi (vedere paragrafo 4.3). Se tali trattamenti sono necessari, dovrebbe essere considerato l'utilizzo di un diverso tipo di membrana dialitica o una diversa classe di farmaci antipertensivi. **Sacubitril/valsartan:** L'uso concomitante di perindopril con sacubitril/valsartan è controindicato poiché la concomitante inibizione della neprilisina a dell'enzima di conversione (ACE) dell'angiotensina I, può aumentare il rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere cominciato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di perindopril. La terapia con perindopril non deve essere cominciata prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** Dati gli effetti dei singoli componenti di questa associazione sulla gravidanza e l'allattamento, Tripliam non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza. Tripliam è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza. Tripliam è controindicato durante l'allattamento. Si deve quindi decidere se interrompere l'allattamento o interrompere Tripliam 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. È noto che nella donna l'esposizione ad 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** Tripliam 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. 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. **Amlodipina** Amlodipina viene escreta nel latte materno. La porzione della dose materna ricevuta dal neonato è stata stimata con uno scarto interquartile del 3-7%, fino ad un massimo del 15%. L'effetto di amlodipina sui neonati non è conosciuto. **Fertilità** *Comuni a*

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza		
		Perindopril	Indapamide	Amlodipina
Infezioni e infestazioni	Riniti	Molto raro	-	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Eosinofilia	Non comune*	-	-
	Agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Molto raro	-
	Anemia aplastica	-	Molto raro	-
	Pancitopenia	Molto raro	-	-
	Leucopenia (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Molto raro	Molto raro
	Neutropenia (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	-	-
	Anemia emolitica	Molto raro	Molto raro	-
Disturbi del sistema immunitario	Trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Molto raro	Molto raro
	Ipersensibilità	-	Non comune	Molto raro

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	-
	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	-
Disturbi psichiatrici	Insonnia	-	-	Non comune
	Alterazione dell'umore (inclusa ansia)	Non comune	-	Non comune
	Depressione	-	-	Non comune
	Disturbi del sonno	Non comune	-	-
	Stato confusionale	Molto raro	-	Raro
Patologie del sistema nervoso	Capogiri	Comune	-	Comune
	Cefalea	Comune	Raro	Comune
	Parestesia	Comune	Raro	Non comune
	Sonnolenza	Non comune*	-	Comune
	Ipoestesia	-	-	Non comune
	Disgeusia	Comune	-	Non comune
	Tremore	-	-	Non comune
	Sincope	Non comune*	Non nota	Non comune
	Ipertonia	-	-	Molto raro
	Neuropatia periferica	-	-	Molto raro
	Patologie extrapiramidali (sindrome extrapiramidale)	-	-	Non nota
	Possibilità di ictus secondario dovuto ad eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	-	-
	Possibilità di comparsa di encefalopatia epatica in caso di insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)	-	Non nota	-
Patologie dell'occhio	Compromissione della visione	Comune	Non nota	Comune
	Diplopia	-	-	Comune
	Miopia	-	Non nota	-
	Visione annebbiata	-	Non nota	-
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito	Comune	-	Non comune
	Vertigini	Comune	Raro	-
Patologie cardiache	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	Non comune
	Infarto del miocardio, possibilmente secondario a eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	-	Molto raro
	Torsione di punta (potenzialmente fatale) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	-	Non nota	-
Patologie vascolari	Rossore	-	-	Comune
	Ipotensione (e effetti correlati all'ipotensione) (vedere paragrafo 4.4)	Comune	Molto raro	Non comune
	Vasculite	Non comune*	-	Molto raro
	Fenomeno di Raynaud	Non nota	-	-
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse (vedere paragrafo 4.4)	Comune	-	Non comune
	Dispnea	Comune	-	Comune
	Broncospasma	Non comune	-	-
	Polmonite eosinofila	Molto raro	-	-
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune	-	Comune
	Costipazione	Comune	Raro	Comune
	Diarrea	Comune	-	Comune
	Dispepsia	Comune	-	Comune
	Nausea	Comune	Raro	Comune
	Vomito	Comune	Non comune	Non comune
	Secchezza della bocca	Non comune	Raro	Non comune
	Cambiamenti nelle abitudini intestinali	-	-	Comune
	Iperplasia gengivale	-	-	Molto raro
	Pancreatite	Molto raro	Molto raro	Molto raro
Gastrite	-	-	Molto raro	
Patologie epatobiliari	Epatite (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Non nota	Molto raro
	Ittero	-	-	Molto raro
	Funzione epatica anormale	-	Molto raro	-
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito	Comune	-	Non comune
	Eruzione cutanea	Comune	-	Non comune
	Eruzione maculo-papulosa	-	Comune	-
	Orticaria (vedere paragrafo 4.4)	Non comune	Molto raro	Non comune
	Angioedema (vedere paragrafo 4.4)	Non comune	Molto raro	Molto raro
	Alopecia	-	-	Non comune
	Porpora	-	Non comune	Non comune
	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
	Aggravamento della psoriasi	Raro	-	-
	Pemfigoide	Non comune*	-	-
	Eritema multiforme	Molto raro	-	Molto raro
	Sindrome di Stevens-Johnson	-	Molto raro	Molto raro
	Dermatite esfoliativa	-	-	Molto raro
	Necrolisi epidermica tossica	-	Molto raro	Non nota
Edema di Quincke	-	-	Molto raro	

Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari	Comune	-	Comune
	Gonfiore alle caviglie	-	-	Comune
	Artralgia	Non comune*	-	Non comune
	Mialgia	Non comune*	-	Non comune
	Dolore alla schiena	-	-	Non comune
	Possibile peggioramento di pre-esistente lupus eritematoso sistemico	-	Non nota	-
Patologie renali e urinarie	Disordini della minzione	-	-	Non comune
	Nicturia	-	-	Non comune
	Pollachiuria	-	-	Non comune
	Insufficienza renale acuta	Molto raro	-	-
	Insufficienza renale	Non comune	Molto raro	-
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile	Non comune	-	Non comune
	Ginecomastia	-	-	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Comune	-	Comune
	Affaticamento	-	Raro	Comune
	Edema	-	-	Molto comune
	Dolore al petto	Non comune*	-	Non comune
	Dolore	-	-	Non comune
	Malessere	Non comune*	-	Non comune
	Edema periferico	Non comune*	-	-
	Piressia	Non comune*	-	-
Esami diagnostici	Aumento di peso	-	-	Non comune
	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	-
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Caduta	Non comune*	-	-

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

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 Tripliam 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, vertigini, 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, vertigini, parestesia, sonnolenza, disgeusia, compromissione della visione, diplopia, tinniti, vertigini, palpitazioni, vampate di calore, ipotensione (e effetti correlati all'ipotensione), tosse, dispnea, disturbi gastrointestinali (dolore addominale, costipazione, diarrea, dispepsia, nausea, vomito, alterazione delle abitudini intestinali), prurito, eruzione cutanea, eruzione maculo-papulosa, spasmi muscolari, gonfiore 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). Sono stati riportati casi di SIADH in pazienti in trattamento con altri ACE inibitori. La SIADH è da considerarsi una complicazione molto rara ma possibilmente associata al trattamento con un ACE inibitore, incluso perindopril. **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 Tripliam 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 eventuali prodotti(i) ingeriti(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** Sintomi 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 Un'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio da amlodipina richiede un attivo supporto cardiovascolare comprendente il monitoraggio frequente della funzionalità cardiaca e respiratoria, l'elevazione degli arti inferiori ed un'attenzione al volume dei fluidi circolanti e della diuresi. Per il ripristino del tono vascolare e della pressione arteriosa può essere di aiuto un vasocostrittore, qualora non vi siano controindicazioni per il suo impiego. La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nell'invertire gli effetti del blocco dei canali del calcio. La lavanda gastrica può essere utile in alcuni casi. È stato dimostrato che la somministrazione di carbone vegetale a volontari sani entro due ore dall'assunzione di 10 mg di amlodipina riduce in maniera significativa l'assorbimento di amlodipina. Dal momento che amlodipina è in gran parte 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 Tripliam 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 Tripliam 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 vasocostrittrice; inoltre l'enzima di conversione dell'angiotensina stimola la secrezione di aldosterone da parte della corteccia surrenale e la degradazione della bradichinina, una sostanza vasodilatatrice, in 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^a 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 antipertensiva 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 clinico 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** Tripliam 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 g/m² nell'uomo e > 100g/m² 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 g/m²) rispetto al gruppo enalapril (-1,1 g/m²) nell'intera popolazione dei pazienti randomizzati. La differenza tra i gruppi sulla variazione dell'indice di massa ventricolare sinistra (IMVS) è stata di -8,3 (95% CI (-11,5, -5,0), p<0,0001). Un effetto migliore sull'indice di massa ventricolare sinistra (IMVS) è stato raggiunto con dosi di perindopril/indapamide maggiori 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 mmHg (95% CI (-7,9, -3,7), p<0,0001) per la pressione arteriosa sistolica e -2,3 mmHg (95% CI (-3,6, -0,9), p=0,0004) per la pressione arteriosa diastolica, a favore del gruppo perindopril/indapamide. 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 glicazide 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 composto 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 kg/m², 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 antiaggreganti (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 (AIs/kidney 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 Tripliam nei bambini. L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Tripliam in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nell'ipertensione (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). **5.2 Proprietà farmacocinetiche** **Tripliam** 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** Perindoprilato 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** È stata dimostrata una correlazione lineare tra la dose di perindopril assunta e la relativa concentrazione plasmatica. **Popolazioni speciali: Anziani:** L'eliminazione di perindoprilato è ridotta nell'anziano, come pure nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale. **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 femmine. 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 mutagenica, né carcinogenica. 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, carcinogenico 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/m² raccomandata nell'uomo*). Un altro studio condotto su ratti maschi trattati con amlodipina besilato per 30 giorni ad una dose comparabile a quella somministrata nell'uomo (mg/kg) ha mostrato una diminuzione di testosterone e dell'ormone follicolo-stimolante nel plasma, così come diminuzioni di densità dello sperma e del numero di cellule spermatiche mature e cellule di Sertoli. Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta, a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno dimostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i ratti pari a due volte la dose clinica massima di 10 mg su base mg/m² raccomandata nell'uomo* e per i topi simile a tale dose massima raccomandata) era vicina alla massima dose tollerata dai topi ma non dai ratti. Studi sulla mutagenesi non hanno rilevato effetti collegati al farmaco né a livello genetico né cromosomico. *Calcolata su un paziente del peso di 50 kg **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** **Nucleo** Composto di calcio carbonato amido: Calcio carbonato 90%, Amido di mais pregelatinizzato 10% Cellulosa microcristallina (E460) Crosscarmellosa sodica (E468) Magnesio stearato (E572) Silice colloidale anidra Amido pregelatinizzato **Rivestimento con film** Glicerolo (E422) Ipromellosa 6 mgPa.s (E542) Macrogol 6000 Magnesio stearato (E572) Titanio biossido (E171) **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 3 anni Per il contenitore da 28 e 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, 28 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, 28, 30, 60 (2 contenitori da 30 compresse), 84 (3 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** LES LABORATOIRES SERVIER 50, rue Carnot 92284 Suresnes Cedex Francia Concessionario di vendita per l'Italia: SERVIER ITALIA S.p.A. Via Luca Passi, 85 00166 Roma **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** 042407270 "5 MG/1,25 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN CONTENITORE PP 042407318 "5 MG/1,25 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN CONTENITORE PP 042407066 "5 MG/1,25 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN CONTENITORE PP 042407078 "5 MG/1,25 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 X 30 COMPRESSE IN CONTENITORE PP 042407320 "5 MG/1,25 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 3 X 28 COMPRESSE IN CONTENITORE PP 042407080 "5 MG/1,25 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 3 X 30 COMPRESSE IN CONTENITORE PP 042407092 "5 MG/1,25 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE 042407104 "5 MG/1,25 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 5 X 100 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE 042407282 "5 MG/1,25 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN CONTENITORE PP 042407332 "5 MG/1,25 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN CONTENITORE PP 042407116 "5 MG/1,25 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN CONTENITORE PP 042407128 "5 MG/1,25 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 X 30 COMPRESSE IN CONTENITORE PP 042407344 "5 MG/1,25 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 3 X 28 COMPRESSE IN CONTENITORE PP 042407130 "5 MG/1,25 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 3 X 30 COMPRESSE IN CONTENITORE PP 042407142 "5 MG/1,25 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE 042407155"5 MG/1,25 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 5 X 100 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE 042407294 "10 MG/2,5 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN CONTENITORE PP 042407357 "10 MG/2,5 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN CONTENITORE PP 042407167"10 MG/2,5 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN CONTENITORE PP 042407179"10 MG/2,5 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 X 30 COMPRESSE IN CONTENITORE PP 042407369 "10 MG/2,5 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 3 X 28 COMPRESSE IN CONTENITORE PP 042407181 "10 MG/2,5 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 3 X 30 COMPRESSE IN CONTENITORE PP 042407193"10 MG/2,5 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE 042407205"10 MG/2,5 MG/5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 5 X 100 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE 042407306 "10 MG/2,5 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN CONTENITORE PP 042407371 "10 MG/2,5 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN CONTENITORE PP 042407217"10 MG/2,5 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN CONTENITORE PP 042407229"10 MG/2,5 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 X 30 COMPRESSE IN CONTENITORE PP 042407383 "10 MG/2,5 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 3 X 28 COMPRESSE IN CONTENITORE PP 042407231 "10 MG/2,5 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 3 X 30 COMPRESSE IN CONTENITORE PP 042407243"10 MG/2,5 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE 042407256"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 Data del rinnovo più recente: 31/03/2019 **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:** Febbraio 2020 **Regime di fornitura:** medicinale soggetto a prescrizione medica (RR). **Classe A. Prezzo al pubblico:** TRIPLIAM 5 mg/1,25 mg/5 mg - € 13,36 TRIPLIAM 5 mg/1,25 mg/10 mg - € 13,36 TRIPLIAM 10 mg/2,5 mg/5 mg - € 13,03 TRIPLIAM 10 mg/2,5mg/10 mg - € 13,84 Tale prezzo potrebbe essere soggetto a variazioni determinate da provvedimenti legislativi.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Cholecomb 5 mg/10 mg capsule rigide. Cholecomb 10 mg/10 mg capsule rigide. Cholecomb 20 mg/10 mg capsule rigide. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Cholecomb 5 mg/10 mg capsule rigide. Ogni capsula contiene 5 mg di rosuvastatina (come zinco) e 10 mg di ezetimibe. Cholecomb 10 mg/10 mg capsule rigide. Ogni capsula contiene 10 mg di rosuvastatina (come zinco) e 10 mg di ezetimibe. Cholecomb 20 mg/10 mg capsule rigide. Ogni capsula contiene 20 mg di rosuvastatina (come zinco) e 10 mg di ezetimibe. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA Capsule, rigide. Cholecomb 5 mg/10 mg capsule rigide: Capsule rigide in gelatina, non contrassegnate a chiusura automatica del tipo Coni Snap, taglia 0, con cappuccio di colore giallo e corpo bianco riempito con due compresse. La lunghezza della capsula è di circa 21.7 mm (\pm 0.5 mm). Cholecomb 10 mg/10 mg capsule rigide: Capsule rigide in gelatina, non contrassegnate a chiusura automatica del tipo Coni Snap, taglia 0, con cappuccio di colore caramello e corpo giallo riempito con due compresse. La lunghezza della capsula è di circa 21.7 mm (\pm 0.5 mm). **4. INFORMAZIONI**

CLINICHE 4.1 Indicazioni Terapeutiche Cholecomb è indicato, in aggiunta alla dieta, nel trattamento dell'ipercolesterolemia primaria come terapia sostitutiva in pazienti adulti adeguatamente controllati con i singoli principi attivi somministrati contemporaneamente allo stesso dosaggio dell'associazione fissa, ma come prodotti separati. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Posologia Cholecomb è indicato nei pazienti adulti la cui ipercolesterolemia è adeguatamente controllata con le preparazioni a base dei monocomponenti somministrati separatamente allo stesso dosaggio della combinazione raccomandata. Il paziente deve seguire un'adeguata dieta povera di grassi e continuare questo regime durante il trattamento con Cholecomb. La dose giornaliera raccomandata è di una capsula al giorno del dosaggio indicato, a stomaco vuoto o pieno. Cholecomb non è adatto per la terapia iniziale. L'inizio del trattamento o l'aggiustamento della dose (se necessario) deve essere compiuto solo con i monocomponenti e dopo aver stabilito le dosi opportune è possibile il passaggio all'associazione fissa della concentrazione appropriata.

Cholecomb 5mg/10mg, 10 mg/10 mg and 20 mg/10 mg capsule rigide non è indicato per quei pazienti che richiedono un dosaggio di 40 mg di rosuvastatina. Cholecomb deve essere preso o ≥ 2 ore prima o ≥ 4 ore dopo la somministrazione di un sequestrante di acidi biliari. **Popolazione Pediatrica** La sicurezza e l'efficacia di Cholecomb nei soggetti di età inferiore ai 18 anni non è stata ancora stabilita. I dati al momento disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2 ma non può essere fornita alcuna raccomandazione riguardante la posologia. **Uso negli Anziani** Nei pazienti sopra i 70 anni è raccomandata una dose iniziale di 5 mg di rosuvastatina (vedere paragrafo 4.4). La combinazione non è adatta per una terapia iniziale. L'inizio del trattamento o l'aggiustamento della dose, se necessari, devono essere compiuti con mono-componenti e, dopo aver stabilito le opportune dosi, è possibile il passaggio all'associazione fissa della concentrazione appropriata. **Dosaggio nei pazienti con insufficienza renale** Non risulta necessario un aggiustamento di dosaggio nei pazienti con una lieve o un moderato danno renale. La dose iniziale raccomandata è di 5 mg di rosuvastatina in pazienti con un moderato danno renale (clearance della creatinina < 60 ml/min). L'associazione fissa non è adatta per una terapia iniziale. Le preparazioni a base dei singoli principi attivi devono essere utilizzate per iniziare il trattamento o per modificare la dose. L'uso di rosuvastatina in pazienti con grave danno renale è controindicato a qualunque dosaggio (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). **Dosaggio in pazienti con compromissione epatica** Non è richiesto alcun aggiustamento di dosaggio nei pazienti con lieve insufficienza epatica (punteggio secondo Child Pugh da 5 a 6). Il trattamento con Cholecomb non è raccomandato nei pazienti con disfunzione epatica moderata (punteggio Child Pugh da 7 a 9) o grave (punteggio Child Pugh > 9), (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Cholecomb è controindicato nei pazienti con malattie epatiche attive (vedere paragrafo 4.3). **Razza** Un'incrementata esposizione sistemica di rosuvastatina è stata osservata in soggetti asiatici (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). La dose iniziale raccomandata è di 5 mg di rosuvastatina per i pazienti con ascendenza asiatica. L'associazione fissa non è adatta per la terapia iniziale. Le preparazioni a base dei singoli principi attivi devono essere utilizzate per iniziare il trattamento o modificare la dose. **Polimorfismi genetici** Sono note le polimorfie specifiche di polimorfismo genetico che possono portare a un incremento dell'esposizione alla rosuvastatina (vedere paragrafo 5.2). Per i pazienti che presentano questo polimorfismo è raccomandata una dose giornaliera di Cholecomb più bassa. **Dosaggio nei pazienti con fattori che predispongono alla miopia** La dose iniziale raccomandata in pazienti con fattori che predispongono alla miopia è di 5 mg di rosuvastatina (vedere paragrafo 4.4). L'associazione fissa non è adatta per una terapia iniziale. Le preparazioni a base dei singoli principi attivi devono essere utilizzate per iniziare il trattamento o per modificare il dosaggio. **Terapia concomitante** La rosuvastatina è un substrato per varie proteine di trasporto (per esempio OATP1B1 e BCRP). Il rischio di mio-patia (inclusa la Rabbdomiolisi) aumenta quando Cholecomb è somministrato in concomitanza con alcuni medi-cinali che possono aumentare la concentrazione plasmatica di rosuvastatina a causa dell'interazioni con le proteine di trasporto (per esempio la ciclosporina ed alcuni inibitori proteici, incluse le combinazioni di ritonavir con atazanavir, lopinavir e/o tipranavir; vedere paragrafi 4.4 e 4.5). ove è possibile, devono essere considerate altre terapie alternative, e, se necessario, interruzioni temporanee della terapia con Cholecomb. Nelle situazioni in cui la co-somministrazione di questi medicinali con Cholecomb sia inevitabile, i benefici e i rischi di questo trattamento concomitante e l'aggiustamento delle dosi di rosuvastatina devono essere attentamente considerati (vedere paragrafo 4.5). **Modo di somministrazione** Uso orale Cholecomb deve essere assunto una volta al giorno allo stesso orario a stomaco pieno o vuoto. La capsula deve essere inghiottita intera con un bicchiere d'acqua. **4.3 Controindicazioni** Cholecomb è controindicato: - nei pazienti con ipersensibilità ai principi attivi (rosuvastatina, ezetimibe) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1; - in pazienti con malattie epatiche attive, tra cui inspiegati e persistenti aumenti delle transaminasi sieriche e ogni altro aumento di transaminasi sieriche che ecceda di tre volte il normale limite superiore (ULN); - durante la gravidanza o l'allattamento e nelle donne in età fertile che non usano le misure contraccettive appropriate; - in pazienti con danno renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min); - in pazienti affetti da miopia; - in pazienti che assumono in concomitanza la ciclosporina. (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di im-piego** Effetti muscolo scheletrici Sono stati segnalati effetti indesiderati muscolo scheletrici come mialgia, miopia e, raramente rabbdomiolisi in pazienti trattati con rosuvastatina con tutte le dosi, e in particolare con dosi superiori a 20 mg. Casi di miopia e rabbdomiolisi sono stati riportati anche con ezetimibe nella fase post-marketing. In ogni caso, la rabbdomiolisi è stata segnalata molto raramente con l'utilizzo di ezetimibe in mono-terapia e con l'aggiunta di ezetimibe ad altri agenti noti per aumentare il rischio di rabbdomiolisi. Se si sospetta un caso di miopia in base a sintomi muscolari o essa viene confermata dai livelli di creatinina chinasi, l'ezetimibe, qualunque statina e qualunque agente conosciuto per essere associato ad alti rischi di rabbdomiolisi che il paziente sta assumendo in concomitanza, deve essere interrotto immediatamente. I pazienti devono essere invitati a ri-portare prontamente qualunque dolore muscolare inspiegabile, indolenzimento o debolezza (vedere paragrafo 4.8). Effetti epatici In studi clinici di co-somministrazione controllati condotti in pazienti che ricevono ezetimibe con una statina sono stati segnalati aumenti consecutivi delle transaminasi ($\geq 3X$ il normale limite superiore [ULN]). Si raccomanda di eseguire un test per le funzioni epatiche 3 mesi dopo l'inizio del trattamento con rosuvastatina. Il trattamento con la rosuvastatina deve essere interrotto o la dose deve essere ridotta se il livello delle transaminasi sieriche risulta essere 3 volte maggiore il normale limite superiore. Nei pazienti con ipercolesterolemia secondaria, causata da ipotiroidismo o sindrome nefrosica, la patologia primaria deve essere trattata prima di iniziare la terapia con Cholecomb. A causa degli effetti non noti relativi all'aumento dell'esposizione all'ezetimibe, Cholecomb non è raccomandato nei pazienti con insufficienza epatica moderata o grave (vedere paragrafo 5.2). **Effetti renali** In pazienti trattati con dosi più elevate di rosuvastatina, in particolare da 40 mg, è stata osservata proteinuria, per lo più tubulare in origine, rilevata da test con strisce reattive (dipstick), e che nella maggior parte dei casi è stata transiente o intermittente. La proteinuria non sembra essere predittiva di malattie renali acute o progressive (vedere paragrafo 4.8). **Misure della Creatinina Chinasi** La Creatinina Chinasi (CK) non deve essere misurata in seguito a intenso esercizio fisico o in presenza di una possibile altra causa di aumento della CK, che possa confondere l'interpretazione dei risultati. Se i livelli di CK sono significativamente alti al valore basale ($> 5XULN$), deve essere eseguito un test di conferma entro 5-7 giorni. Se il test conferma un valore basale di CK $> 5XULN$, il trattamento non deve essere iniziato. **Acido fusidico** Cholecomb non deve essere somministrato insieme a formulazioni sistemiche di acido fusidico o entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti che assumono acido fusidico, il dosaggio di Cholecomb deve essere ridotto.

casi di rabbdomiolisi (inclusi alcuni fatali) in pazienti trattati con acido fusidico e in associazione con statine (vedere paragrafo 4.5). Al paziente deve essere raccomandato di rivolgersi immediatamente al medico in caso di sintomi di debolezza, dolore o dolorabilità muscolare. La terapia a base di statina può essere reintrodotta sette giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico. In circostanze eccezionali, laddove sia necessaria una terapia prolungata a base di acido fusidico sistemico, ad esempio, per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di somministrare Cholecomb in concomitanza con acido fusidico sarà presa in considerazione esclusivamente caso per caso e sotto stretto controllo medico. **Prima del trattamento** Cholecomb, come altri inibitori della HMG CoA reduttasi, deve essere prescritto con cautela in pazienti con fattori che predispongono alla miopia ed alla rabbdomiolisi. Questi fattori includono: - danno renale; - ipotiroidismo; - storia personale o familiare di disordini muscolari ereditari; - precedente storia di tossicità muscolare con un altro inibitore della HMG-CoA reduttasi o con fibrati; - abuso di alcol; - età superiore ai 70 anni; - situazioni in cui potrebbe verificarsi un aumento nei livelli del plasma (vedere paragrafo 5.2); - uso concomitante di fibrati. In questi pazienti il rischio di trattamento deve essere considerato in relazione ai possibili benefici e si raccomanda il monitoraggio clinico. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale ($> 5XULN$) il trattamento non deve essere iniziato. **Durante il trattamento** I pazienti devono immediatamente riportare qualsiasi dolore muscolare inspiegabile, debolezza o crampi, in particolare se associati a malessere e febbre. In questi pazienti è necessario misurare i livelli di CK e la terapia deve essere interrotta se i livelli di CK risultassero marcatamente elevati ($> 5XULN$) o i sintomi muscolari fossero acuti e causassero disagio giornaliero (anche se i livelli di CK fossero $\leq 5XULN$). Il monitoraggio di routine dei livelli di CK nei pazienti asintomatici non è garantito. Sono molto rari i casi di una miopia necrotizzante mediata dal sistema immunitario (IMNM) durante o dopo il trattamento con statine, tra cui la rosuvastatina. L'IMNM è clinicamente caratterizzata da debolezza muscolare prossimale e da elevati livelli sierici di creatinina chinasi, che persistono nonostante l'interruzione del trattamento della statina. Negli studi clinici non è stato riscontrato un aumento degli effetti muscolo scheletrici in un piccolo numero di pazienti trattati con rosuvastatina e con terapia concomitante. In ogni caso, un aumento nell'incidenza della miopia e della miopia è stato riscontrato nei pazienti che ricevevano altri inibitori della HMG-CoA reduttasi insieme ai derivati dell'acido fibrico tra cui gemfibrozil, ciclosporina, acido nicotinico, antifungini azolici, inibitori di proteasi e antibiotici macrolidici. Gemfibrozil aumenta il rischio di miopia quando somministrato con inibitori della HMG-CoA reduttasi. Pertanto, la combinazione di Cholecomb con Gemfibrozil non è raccomandata. Il beneficio di ulteriori alterazioni dei livelli lipidici attraverso l'uso combinato di Cholecomb con i fibrati o la niacina deve essere attentamente considerato in relazione ai potenziali rischi associati a queste combinazioni. Cholecomb non deve essere utilizzato nei pazienti con una condizione acuta e seria che suggerisca miopia o che predisponga allo sviluppo di un'insufficienza renale secondaria fino alla rabbdomiolisi (per esempio setticemia, ipotensione, interventi chirurgici rilevanti, traumi, gravi disordini metabolici, endocrini ed elettrolitici; o convulsioni non controllate). **Razza** Studi farmacocinetici sulla rosuvastatina mostrano un aumento nell'esposizione di soggetti asiatici rispetto ai caucasici (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). **Inibitori di proteasi** Un aumento dell'esposizione sistemica alla rosuvastatina è stata osservata in soggetti a cui era stata somministrata la rosuvastatina in concomitanza con vari inibitori di proteasi in combinazione con ritonavir. È necessario considerare sia il beneficio della riduzione dei lipidi tramite l'uso di Cholecomb nei pazienti affetti da HIV trattati con inibitori delle proteasi, sia la possibilità di un aumento delle concentrazioni plasmatiche della rosuvastatina all'inizio del trattamento e nella fase di aggiustamento della dose nei pazienti trattati con inibitori di proteasi. L'uso concomitante con alcuni inibitori di proteasi non è raccomandato a meno che la dose di Cholecomb non sia aggiustata (vedere paragrafi 4.2 e 4.5). **Malattia Polmonare Interstiziale** Sono stati riportati casi eccezionali di malattie polmonari interstiziali con alcune statine, specialmente durante terapie polmonari a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Questa malattia si può manifestare con dispnea, tosse non produttiva e deterioramento della salute generale (affaticamento, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato una malattia polmonare interstiziale, la terapia con la statina deve essere interrotta. **Diabete Mellito** Alcune evidenze cliniche suggeriscono che le statine come classe di farmaci aumentano il glucosio nel sangue, e in alcuni pazienti ad alto rischio di sviluppare diabete possono indurre un livello di iperglicemia che richieda un trattamento clinico appropriato per il diabete. In ogni caso, questo rischio è compensato dalla riduzione del rischio vascolare con le statine, e perciò non dovrebbe essere considerato come una ragione per interrompere il trattamento con le statine. I pazienti a rischio (Glicemia a digiuno da 5.6 a 6.9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², trigliceridi aumentati, ipertensione) devono essere clinicamente e biochimicamente monitorati secondo le linee guida nazionali. Nello studio JUPITER la frequenza complessiva di diabete mellito riportata è stata di 2.8% per la rosuvastatina e 2.3% per il placebo, per lo più in pazienti con glicemia a digiuno da 5.6 a 6.9 mmol/L. **Fibrati** La sicurezza e l'efficacia di ezetimibe somministrato con fibrati non sono state stabilite. Se si sospetta colelitiasi nei pazienti trattati con Cholecomb e fenofibrato, si consigliano ulteriori analisi alla colecistite e l'interruzione della terapia (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). **Anticoagulanti** Se Cholecomb è aggiunto a warfarin, ad un altro anticoagulante cumarinico, o a fluindione, l'Indice Internazionale Normalizzato (INR) deve essere appropriatamente monitorato (vedere paragrafo 4.5). **Ciclosporina:** vedere paragrafi 4.3 e 4.5. **Popolazione Pediatrica** La sicurezza e l'efficacia di Cholecomb nei ragazzi al di sotto dei 18 anni non sono state stabilite, perciò il suo uso non è raccomandato in questo gruppo di pazienti. **Malattie Epatiche e Alcol** Cholecomb deve essere utilizzato con cautela in pazienti che consumano eccessive quantità di alcol e/o hanno un'anamnesi di malattie epatiche. **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione** **Controindicazioni** **Ciclosporina:** Durante il trattamento concomitante di rosuvastatina e ciclosporina, i valori AUC di rosuvastatina sono stati in media 7 volte più alti di quelli osservati in volontari sani (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione concomitante non ha influito sulle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina. La co-somministrazione di Cholecomb con ciclosporina è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Durante uno studio condotto su otto pazienti sottoposti a trapianto renale, con una clearance della creatinina > 50 ml/min in trattamento con una dose stabile di ciclosporina, una singola dose di ezetimibe da 10 mg ha determinato un incremento di 3,4 volte (range tra 2,3 e 7,9) della AUC media dell'ezetimibe totale rispetto a una popolazione sana di controllo, in trattamento soltanto con ezetimibe, proveniente da un altro studio (n=17). Durante un altro studio, un paziente sottoposto a trapianto renale, con insufficienza renale grave in trattamento con ciclosporina e altri medicinali, ha mostrato un'esposizione 12 volte maggiore dell'ezetimibe totale rispetto ad altri soggetti della popolazione di controllo in trattamento soltanto con ezetimibe. In uno studio incrociato in due fasi su 12 individui sani, una somministrazione quotidiana di 20 mg di ezetimibe per 8 giorni con una singola dose di ciclosporina da 100 mg al settimo giorno ha determinato un aumento medio del 15% della AUC della ciclosporina (range da riduzione del 10% a incremento del 51%) rispetto a una singola dose di 100 mg di ciclosporina assunta da sola. Non è stato condotto alcuno studio controllato sull'effetto della somministrazione concomitante di ezetimibe sull'esposizione alla ciclosporina in pazienti con trapianto renale. **Combinazioni non raccomandate** **Inibitori di Proteasi:** Sebbene l'effettivo meccanismo di interazione non sia noto, l'uso concomitante di un inibitore di proteasi può incrementare fortemente l'esposizione alla rosuvastatina (vedere la tabella al paragrafo 4.5). Per esempio, in uno studio farmacocinetico, la co-somministrazione di 10 mg di rosuvastatina ed una combinazione di due inibitori di proteasi (300 mg atazanavir / 100 mg ritonavir) in volontari sani è stata associata ad un incremento di 3 e 7 volte rispettivamente dell'AUC e della C_{max} della rosuvastatina. L'uso concomitante di rosuvastatina e alcune combinazioni di inibitori di proteasi può essere considerato dopo attenta valutazione degli aggiustamenti della dose di rosuvastatina sulla base dell'aumento previsto dell'esposizione alla rosuvastatina stessa (vedere paragrafo 4.2, 4.4 e la Tabella al paragrafo 4.5). L'associazione non è adatta per una terapia iniziale. L'inizio del trattamento o l'aggiustamento del dosaggio, se necessario, devono essere fatti con i monocomponenti e il passaggio all'associazione a dose fissa della concentrazione appropriata è possibile solo dopo aver determinato i dosaggi opportuni. **Inibitori dei trasportatori proteici:** La rosuvastatina è un substrato per alcune proteine di trasporto, tra cui il trasportatore di anioni organici di assorbimento epatico OATP1B1 e il trasportatore di efflusso BCRP. La somministrazione concomitante di Cholecomb con medicinali che siano inibitori di questi trasportatori proteici può determinare un aumento nelle concentrazioni plasmatiche di rosuvastatina e un aumento del rischio di miopia (vedere i paragrafi 4.2, 4.4 e la Tabella al paragrafo 4.5). **Gemfibrozil e altri prodotti ipolipemizzanti:** L'uso concomitante di rosuvastatina e gemfibrozil ha determinato un aumento di 2 volte della C_{max} e dell'AUC della rosuvastatina stessa (vedere paragrafo 4.4). In base ai dati derivati da studi specifici di interazione non ci si aspetta alcuna interazione farmacocinetica rilevante, tuttavia possono verificarsi interazioni farmacodinamiche. Gemfibrozil, fenofibrato, altri fibrati e dosi ipolipemizzanti ($>$ o uguali di 1 g al giorno) di niacina (acido nicotinico) aumentano il rischio di miopia quando somministrati con inibitori della HMG-CoA reduttasi, probabilmente perché possono produrre miopia quando presi singolarmente. Questi pazienti devono iniziare con la dose da 5 mg. Nei pazienti che assumono, fenofibrato e ezetimibe i medici devono tenere in considerazione il possibile rischio di colelitiasi e di patologia della colecistite (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Se si sospetta la colelitiasi in un paziente a cui sono somministrati ezetimibe e fenofibrato, sono indicati ulteriori esami sulla colecistite e il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.8). La somministrazione concomitante di fenofibrato e gemfibrozil determina un aumento moderato della con-

centrazione totale di ezetimibe (di circa 1.5 e 1.7 volte rispettivamente). La co-somministrazione di ezetimibe con altri fibrati non è stata studiata. I fibrati possono aumentare l'escrezione di colesterolo nella bile e per questo causare coledoliasi. In studi condotti sugli animali, l'ezetimibe ha indotto un aumento in alcuni casi del colesterolo nella bile della colecisti, ma non in tutte le specie animali (vedere paragrafo 5.3). Il rischio di litogenesi associato all'uso terapeutico di ezetimibe non può essere escluso. **Acido fusidico:** Il rischio di miopatia compresa rabdomiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico sistemico con statine. Il meccanismo di questa interazione (che sia farmacodinamico, farmacocinetico o entrambi non è ancora noto. Sono stati riportati casi di rabdomiolisi (inclusi alcuni fatali) in pazienti trattati con questa associazione. Se il trattamento con acido fusidico per via sistemica è necessario, il trattamento con rosuvastatina deve essere interrotto per l'intera durata del trattamento con acido fusidico. **Vedere anche paragrafo 4.4. Altre Interazioni Antiacido:** La co-somministrazione di rosuvastatina con una sospensione di antiacido contenente alluminio e idrossido di magnesio determina la diminuzione della concentrazione plasmatica della rosuvastatina di circa il 50%. Questo effetto è mitigato quando l'antiacido viene somministrato 2 ore dopo la rosuvastatina. La rilevanza clinica di questa interazione non è stata studiata. La co-somministrazione con un antiacido induce una diminuzione del tasso di assorbimento di ezetimibe, ma non presenta alcun effetto sulla biodisponibilità di ezetimibe. La diminuzione del tasso di assorbimento non è considerata clinicamente significativa. **Eritromicina:** L'uso concomitante di rosuvastatina ed eritromicina determina una diminuzione del 20% nell'AUC₀₋₂₄ e del 30% nella C_{max} della rosuvastatina. Questa interazione può essere causata dall'incremento nella motilità intestinale dovuto all'eritromicina. **Enzimi Citocromo P450:** I risultati di studi *in vitro* e *in vivo* mostrano che la rosuvastatina non è né un inibitore né un induttore degli isoenzimi del citocromo P450. Inoltre, la rosuvastatina non è un buon substrato per questi isoenzimi. Pertanto, non sono attese interazioni fra farmaci che derivino dal metabolismo mediato dal citocromo P450. Nessuna interazione clinicamente rilevante è stata osservata tra la rosuvastatina ed il fluconazolo (un inibitore di CYP2C9 e CYP3A4) o il ketoconazolo (un inibitore di CYP2A6 e CYP3A4). Studi preclinici hanno mostrato che l'ezetimibe non induce gli enzimi farmaco-metabolizzanti del citocromo P450. Non è stata rilevata alcuna interazione farmacocinetica significativa tra l'ezetimibe e farmaci metabolizzati dai citocromi P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, e 3A4, o l'N-acetiltransferasi. **Antagonisti della Vitamina K:** Come per altri inibitori delle HMG-CoA reductasi, l'inizio del trattamento o un incremento progressivo del dosaggio di rosuvastatina nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con antagonisti della vitamina K (per esempio warfarin o altri anticoagulanti cumarinici) può determinare un incremento nell'International Normalised Ratio (INR). L'interruzione del trattamento o la diminuzione graduale del dosaggio di rosuvastatina può comportare una diminuzione nell'INR. In questi casi

è consigliato un appropriato monitoraggio dell'INR. La somministrazione concomitante di ezetimibe (10 mg una volta al giorno) non ha avuto effetti sulla biodisponibilità di warfarin e sul tempo della protrombina durante uno studio condotto su 12 individui sani maschi. Tuttavia, si sono verificati casi post-marketing di un aumento dell'International Normalised Ratio (INR) in pazienti a cui è stata somministrata l'ezetimibe in aggiunta al warfarin e al fluindione. Se Cholecomb viene somministrato in aggiunta al warfarin, a un altro anticoagulante cumarinico o al fluindione, è necessario monitorare in maniera appropriata l'INR (vedere paragrafo 4.4). **Contraccettivi Orali/ Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS):** L'uso concomitante di rosuvastatina e dei contraccettivi orali ha determinato un incremento dell'AUC dell'etinilestradiolo e del norgestrel rispettivamente del 26% e del 34%. Questi incrementi nei livelli plasmatici devono essere presi in considerazione quando si selezionano i dosaggi di un contraccettivo orale. Non sono disponibili dati farmacocinetici su soggetti che assumono rosuvastatina e TOS, perciò simili effetti non possono essere esclusi. Tuttavia, questa combinazione è stata ampiamente utilizzata nelle donne in studi clinici ed è stata ben tollerata. In studi clinici di interazione, l'ezetimibe non ha prodotto effetti sulla farmacocinetica dei contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrel). **Colestiramina:** La somministrazione concomitante di colestiramina determina la riduzione dell'area media sotto la curva (AUC) dell'ezetimibe totale (ezetimibe e ezetimibe glucuronide) di circa il 55%. L'ulteriore riduzione del colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C), dovuta dall'aggiunta di ezetimibe alla colestiramina, può essere diminuita da questa interazione (vedere paragrafo 4.2). **Statine:** Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando l'ezetimibe è stata somministrata in concomitanza con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina. **Altri Medicinali:** In base a dati ottenuti da specifici studi di interazione, non sono attese interazioni clinicamente rilevanti tra la rosuvastatina e la digossina. In studi clinici di interazione l'ezetimibe non ha mostrato effetti sulla farmacocinetica del dapson, del destrometorfano, della digossina, del glipizide, del tolbutamide o del midazolam, durante la co-somministrazione. La cimetidina somministrata con l'ezetimibe non ha effetti sulla biodisponibilità dell'ezetimibe. **Interazioni che richiedono un aggiustamento della dose di rosuvastatina (vedere la Tabella riportata qui sotto):** Quando è necessario co-somministrare la rosuvastatina con altri farmaci noti per aumentare l'esposizione a rosuvastatina, la dose deve essere aggiustata. Iniziare con una dose di 5 mg una volta al giorno se è previsto un aumento nell'esposizione alla rosuvastatina (AUC) di circa 2 volte o maggiore. La dose massima giornaliera deve essere aggiustata in modo tale che l'esposizione prevista alla rosuvastatina non ecceda i 40 mg al giorno quando assunta senza interazioni con altri medicinali, per esempio 20 mg di rosuvastatina con gemfibrozil (aumento di 1,9 volte), e una dose di 10 mg di rosuvastatina in combinazione con atazanavir/ritonavir (aumento di 3,1 volte).

Tabella 1 - Effetto della co-somministrazione di medicinali sull'esposizione di rosuvastatina (AUC, in ordine decrescente di grandezza) da studi clinici pubblicati

Regime di dosaggio del medicinale interagente	Regime di dosaggio della rosuvastatina	Modifica nell'AUC* della rosuvastatina
Ciclosporina da 75 mg BID a 200 mg BID, 6 mesi	10 mg OD, 10 giorni	7,1 volte ↑
Regorafenib 160 mg, OD, 14 giorni	Dose singola da 5 mg	3.8-fold ↑
Atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg OD, 8 giorni	10 mg, singola dose	3,1 volte ↑
Simeprevir 150 mg OD, 7 giorni	10 mg, singola dose	2,8 volte ↑
Velpatasvir 100 mg OD	10 mg, singola dose	2,7 volte ↑
Orbitasvir 25 mg/ paritaprevir 150 mg/ Ritonavir 100 mg OD/ dasabuvir 400 mg BID, 14 giorni	5 mg, singola dose	2,6 volte ↑
Grazoprevir 200 mg/ elbasvir 50 mg OD, 11 giorni	10 mg, singola dose	2,3 volte ↑
Glecaprevir 400 mg/ pibrentasvir 120 mg OD, 7 giorni	5 mg OD, 7 giorni	2,2 volte ↑
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg BID, 17 giorni	20 mg OD, 7 giorni	2,1 volte ↑
Clopidogrel dose di carico di 300 mg, seguita da 75 mg a 24 ore	20 mg, singola dose	2 volte ↑
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	80 mg, singola dose	1,9 volte ↑
Eltrombopag 75 mg OD, 5 giorni	10 mg, singola dose	1,6 volte ↑
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 giorni	10 mg OD, 7 giorni	1,5 volte ↑
Tipranavir 500 mg/ritonavir 200 mg BID, 11 giorni	10 mg, singola dose	1,4 volte ↑
Dronedrone 400 mg BID	Non disponibile	1,4 volte ↑
Itraconazolo 200 mg OD, 5 giorni	10 mg, singola dose	1,4 volte ↑**
Fosamprenavir 700 mg/ritonavir 100 mg BID, 8 giorni	10 mg, singola dose	↔
Aleglitazar 0.3 mg, 7 giorni	40 mg, 7 giorni	↔
Silymarin 140 mg TID, 5 giorni	10 mg, singola dose	↔
Fenofibrato 67 mg TID, 7 giorni	10 mg, 7 giorni	↔
Rifampicina 450 mg OD, 7 giorni	20 mg, singola dose	↔
Ketoconazolo 200 mg BID, 7 giorni	80 mg, singola dose	↔
Fluconazolo 200 mg OD, 11 giorni	80 mg, singola dose	↔
Eritromicina 500 mg QID, 7 giorni	80 mg, singola dose	20% ↓
Bacalain 50 mg TID, 14 giorni	20 mg, singola dose	47% ↓

* Dati forniti come variazione di X volte che rappresentano un semplice rapporto tra la co-somministrazione e la rosuvastatina presa da sola.

I dati forniti con una variazione % rappresentano la % di differenza rispetto alla rosuvastatina presa da sola.

L'incremento è indicato con il simbolo "↑", nessun cambiamento con il simbolo "↔", mentre la diminuzione con il simbolo "↓".

** Diversi studi di interazione sono stati eseguiti a differenti dosaggi di rosuvastatina, la tabella mostra i rapporti più significativi.

OD = una volta al giorno; BID = due volte al giorno; TID = tre volte al giorno; QID = quattro volte al giorno.

La combinazione non è adatta per una terapia iniziale. L'inizio del trattamento o l'aggiustamento del dosaggio se necessario devono essere condotti con i monocomponenti e dopo aver impostato la dose opportuna è possibile il passaggio all'associazione fissa della concentrazione appropriata.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento Cholecomb è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento. Le donne in età fertile devono utilizzare opportune misure contraccettive. **Gravidanza Rosuvastatina:** Dato che il colesterolo e altri prodotti della biosintesi del colesterolo sono essenziali per lo sviluppo del feto, il rischio potenziale che deriva dall'inibizione della HMG-CoA reductasi supera il vantaggio del trattamento durante la gravidanza. Studi condotti su animali forniscono un'evidenza limitata sulla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Se una paziente dovesse rimanere in stato di gravidanza durante il trattamento con Cholecomb, il trattamento deve essere interrotto immediatamente. **Ezetimibe:** Non sono disponibili dati clinici sull'uso di ezetimibe durante la gravidanza. Studi condotti su animali sull'uso di ezetimibe in monoterapia non hanno mostrato evidenza di effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrio-fetale, sulla nascita e sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). **Allattamento Rosuvastatina:** La rosuvastatina è escreta nel latte dei ratti. Non ci sono dati sull'escrezione della rosuvastatina nel latte materno (vedere paragrafo 4.3). **Ezetimibe:**

Studi sui ratti rivelano che l'ezetimibe è secreta nel latte. Non è noto se questo avvenga anche nel latte materno. **Fertilità** Non sono disponibili dati provenienti da studi clinici sugli effetti dell'ezetimibe sulla fertilità umana. L'ezetimibe non ha mostrato effetti sulla fertilità in maschi e femmine di ratto (vedere paragrafo 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Cholecomb non altera, o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Non è stato condotto alcuno studio al fine di valutare l'effetto della rosuvastatina e/o dell'ezetimibe sulla capacità di guidare e usare macchinari. Tuttavia, quando si guidano veicoli o quando si usano macchinari bisogna tenere presente che durante il trattamento si possono verificare vertigini. **4.8 Effetti Indesiderati** Sintesi del profilo di sicurezza Le reazioni avverse osservate con rosuvastatina sono generalmente lievi e di natura transitoria. Negli studi clinici controllati, meno del 4% dei pazienti trattati con rosuvastatina hanno interrotto il trattamento a causa di questi effetti indesiderati. Negli studi clinici di durata fino a 112 settimane, sono stati somministrati 10 mg di ezetimibe giornalieri da solo a 2396

pazienti, o con una statina a 11.308 pazienti o con fenofibrati a 185 pazienti. Anche in questi casi le reazioni avverse sono state lievi e transitorie. L'incidenza totale degli effetti indesiderati è stata simile nei pazienti trattati con ezetimibe e con il placebo. In modo simile, il tasso di interruzione dovuto a reazioni avverse tra ezetimibe e placebo è stato comparabile. Secondo i dati disponibili 1200 pazienti hanno assunto combinazioni di rosuvastatina e ezetimibe in studi clinici. Come riportato nei dati pubblicati in letteratura, le reazioni avverse più frequenti correlate al trattamento con combinazioni di rosuvastatina e ezetimibe in pazienti affetti da ipercole-

sterolemia sono l'incremento delle transaminasi epatiche, problemi gastrointestinali e il dolore muscolare. Queste sono reazioni avverse ben note dei principi attivi. Tuttavia, non può essere esclusa l'interazione farmacodinamica, in termini di effetti indesiderati, tra la rosuvastatina e ezetimibe (vedere paragrafo 5.2). Tabella delle reazioni avverse La frequenza delle reazioni avverse è definita in base alla seguente convenzione: 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	Comune	Non Comune	Raro	Molto Raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			trombocitopenia ²		trombocitopenia ⁵
Disturbi del sistema immunitario			reazioni di ipersensibilità, incluso angioedema ²		ipersensibilità (inclusa eruzione cutanea, orticaria, anafilassi e angioedema) ⁵
Patologie endocrine	diabete mellito ^{1,2}				
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		diminuzione dell'appetito ³			
Disturbi psichiatrici					depressione ^{2,5}
Patologie del sistema nervoso	cefalea ^{2,4} , capogiro ²	parestesia ⁴		polineuropatia ² , perdita di memoria ²	neuropatia periferica ² , disturbi del sonno (inclusi insonnia ed incubi) ² , capogiro ⁵ , parestesia ⁵
Patologie vascolari		vampata di calore ³ ; ipertensione ³			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		tosse ³			tosse ² , dispnea ^{2,5}
Patologie gastrointestinali	costipazione ² , nausea ² , dolore addominale ³ , diarrea ³ , flatulenza ³	dispepsia ³ ; malattia da reflusso gastroesofageo ³ ; nausea ³ ; secchezza della bocca ⁴ ; gastrite ⁴	pancreatite ²		diarrea ² , pancreatite ⁵ ; costipazione ⁵
Patologie epatobiliari			aumento delle transaminasi epatiche ²	ittero ² , epatite ²	epatite ⁵ , colelitiasi ⁵ , colecistite ⁵
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		prurito ^{2,4} , eruzione cutanea ^{2,4} , orticaria ^{2,4}			sindrome di Stevens-Johnson ² , eritema multiforme ⁵
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	mialgia ^{2,4}	artralgia ³ ; spasmi muscolari ³ ; dolore al collo ³ ; mal di schiena ⁴ ; debolezza muscolare ⁴ ; dolore alle estremità ⁴	miopatia (inclusa la miosite) ² , rabdomiolisi ²	artralgia ²	miopatia necrotizzante immuno-mediata ² , disturbi tendinei, a volte complicati da rottura ² , artralgia ³ , mialgia ³ ; miopatia/rabdomiolisi ⁵ (vedere paragrafo 4.4)
Patologie renali e urinarie				ematuria ²	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				ginecomastia ²	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	astenia ² affaticamento ³	dolore toracico ³ , dolore ³ , astenia ⁴ ; edema periferico ⁴			edema ² astenia ⁵
Esami diagnostici	incremento della ALT e/o della AST ⁴	incremento della ALT e/o della AST ³ ; incremento della CPK ematica ³ ; Incremento della gamma-glutamilttransferasi ³ ; test di funzionalità epatica anomala ³			

¹ La frequenza dipenderà dalla presenza o dall'assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno ≥ 5.6 mmol/L, BMI > 30 kg/m², aumento dei trigliceridi, storia di ipertensione) – per la rosuvastatina.

² Il profilo della reazione avversa per la rosuvastatina basato sui dati ricavati dagli studi clinici e da estensiva esperienza post-marketing.

³ Ezetimibe in monoterapia. Reazioni avverse osservate in pazienti trattati con ezetimibe (N=2396) e con un'incidenza maggiore del placebo (N=1159).

⁴ Ezetimibe co-somministrata con una statina. Reazioni avverse osservate in pazienti con ezetimibe co-somministrata con una statina (N=11308) e con un'incidenza maggiore della statina somministrata da sola (N=9361).

⁵ Reazioni avverse dell'ezetimibe addizionali, riportate nell'esperienza post-marketing. Dato che queste reazioni avverse sono state identificate da segnalazioni spontanee, le loro reali frequenze non sono note e non possono essere stimate.

Come per altri inibitori della HMG-CoA ridotti, l'incidenza delle reazioni avverse tende a essere dipendente dal dosaggio. **Effetti Renali:** la proteinuria, individuata mediante test a strisce reattive, per lo più in origine tubulare, è stata osservata nei pazienti trattati con rosuvastatina. Sono stati osservati spostamenti nelle proteine delle urine da nessuna o in tracce a ++ o livelli superiori in meno dell'1% dei pazienti durante il trattamento con 10 o 20 mg, e in circa il 3% dei pazienti trattati con 40 mg. Un aumento inferiore nello spostamento, da nessuna o in tracce a +, è stato osservato con una dose di 20 mg. Nella maggior parte dei casi, la proteinuria diminuisce o scompare spontaneamente in caso di terapia continuativa. La revisione dei dati degli studi clinici, e dell'esperienza post-marketing fino ad oggi, non ha identificato associazioni causali tra la proteinuria ed un danno renale acuto o progressivo. L'ematuria è stata riscontrata in pazienti trattati con rosuvastatina e i dati degli studi clinici mostrano che la frequenza è bassa. **Effetti muscolo-scheletrici:** gli effetti muscolo-scheletrici, come la mialgia, la miopatia (tra cui la miosite), e, raramente, la rabdomiolisi con o senza insufficienza renale acuta, sono stati riportati nei pazienti trattati con rosuvastatina con qualunque dosaggio, ed in particolare con dosi superiori a 20 mg. Un aumento dei livelli di CK correlato al dosaggio è stato riscontrato nei pazienti che assumono la rosuvastatina; la maggior parte dei casi risultano lievi, asintomatici e transienti. Se i livelli di CK sono elevati (> 5 XULN), il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4). **Effetti Epatici:** Come con altri inibitori delle HMG-CoA ridotti, è stato riscontrato un incremento delle transaminasi correlato al dosaggio in un piccolo numero di pazienti che hanno assunto rosuvastatina; la maggior parte dei casi appare lieve, asintomatica e transiente. **Le seguenti reazioni avverse sono state riportate con alcune statine:** • Disfunzioni sessuali; • Casi eccezionali di malattie polmonari interstiziali, specialmente con terapie a lungo termine (vedere paragrafo 4.4) I tassi di segnalazione per la rabdomiolisi, eventi renali gravi e eventi epatici gravi (che consistono principalmente in aumenti nelle transaminasi epatiche) sono maggiori con dosi di 40 mg di rosuvastatina. **Valori di laboratorio** In studi clinici controllati in monoterapia, l'incidenza di picchi di transaminasi sieriche clinicamente rilevanti (ALT e/o AST ≥ 3 X ULN, consecutivi) tra ezetimibe e placebo è stata molto simile (0.5% e 0.3% rispettivamente). Negli studi di co-somministrazione, l'incidenza è stata dell'1.3% per pazienti trattati con ezetimibe somministrato con una statina e dello 0.4% per i pazienti trattati con una statina da sola. Questi picchi sono generalmente asintomatici, non associati con colestasi, e sono ritornati ai livelli iniziali dopo l'interruzione della terapia o con un trattamento continuo (vedere paragrafo 4.4). Negli studi clinici, è stato riscontrato un valore CPK > 10 X ULN per 4 pazienti su 1.674 (0.2%) a cui è stato somministrato solo ezetimibe vs 1 paziente su 786 (0.1%) a cui è stato somministrato il placebo, e di 1 paziente su 917 (0.1%) a cui sono stati somministrati ezetimibe e una statina vs 4 pazienti su 929 (0.4%) a cui è stata somministrata una statina da sola. Non si è riscontrato eccesso di miopatia o rabdomiolisi associato all'ezetimibe in confronto al relativo braccio di controllo (placebo o statina da sola) (vedere paragrafo 4.4). **Popolazione Pediatrica** La sicurezza e l'efficacia di Cholecomb nei soggetti al sotto dei 18 anni non è stata ancora stabilita (vedere paragrafo 5.1). **Rosuvastatina:** in uno studio clinico della durata di 52 settimane sono stati riscontrati con maggiore frequenza aumenti di creatina chinasi > 10 X ULN e sintomi muscolari a seguito di esercizio fisico o all'aumento dell'attività fisica in bambini e adolescenti rispetto agli adulti. Il profilo di sicurezza della rosuvastatina è apparso molto simile nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti. **Ezetimibe:** Pazienti pediatrici (da 6 a 17 anni) In uno studio condotto su pazienti pediatrici (da 6 a 10 anni d'età) affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote o non familiare (n = 138), aumenti di ALT e/o AST (≥ 3 volte LSN, consecutivi) sono stati osservati nel 1,1% (1 paziente) dei pazienti trattati con ezetimibe rispetto allo 0% nel gruppo trattato con placebo. Non ci sono stati aumenti di CPK (≥ 10 volte LSN). Non sono stati se-

gnalati casi di miopatia. In uno studio separato effettuato in pazienti adolescenti (da 10 a 17 anni) con ipercolesterolemia familiare eterozigote (n=248), sono stati riscontrati aumenti di ALT e/o AST (≥ 3 X ULN, consecutivi) nel 3% (4 pazienti) dei pazienti trattati con ezetimibe/simvastatina, rispetto al 2% (2 pazienti) nei gruppi in monoterapia con simvastatina; queste cifre sono state rispettivamente il 2% (2 pazienti) e lo 0% per l'aumento del CPK (≥ 10 X ULN). Non è stato riportato alcun caso di miopatia. Questi studi non erano adatti per il confronto delle reazioni indesiderate rare al farmaco. **Segnalazioni 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco all'indirizzo: www.agenzia-farmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa **4.9 Sovradosaggio** Non esistono dati di letteratura relativi al sovradosaggio di rosuvastatina. Non esiste uno specifico trattamento in caso di sovradosaggio con rosuvastatina. Negli studi clinici, la somministrazione di ezetimibe, 50 mg/giorno, a 15 soggetti sani fino a 14 giorni, o 40 mg/giorno a 18 pazienti affetti da ipercolesterolemia primaria fino a 56 giorni, è stata eseguita, devono essere utilizzate misure sintomatiche e di supporto, e le funzioni epatiche e i livelli di CK accuratamente monitorati. È improbabile che l'emodialisi sia di beneficio in queste situazioni. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: sostanze modificatrici dei lipidi; inibitori della HMG CoA riduttasi in associazione con altre sostanze modificatrici dei lipidi; Codice ATC: C10BA06 **Rosuvastatina** Meccanismo d'azione La rosuvastatina è un inibitore selettivo e competitivo della HMG-CoA riduttasi, l'enzima limitante della velocità di conversione da 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A in mevalonato, un precursore del colesterolo. Il sito d'azione primario della rosuvastatina è il fegato, l'organo bersaglio per l'abbassamento del colesterolo. La rosuvastatina aumenta il numero dei recettori epatici per le LDL presenti sulla superficie cellulare, incrementando la captazione e il catabolismo delle LDL, e inibisce la sintesi epatica delle VLDL, riducendo di conseguenza il numero totale delle particelle VLDL e LDL. **Effetti farmaco-dinamici** La rosuvastatina riduce i livelli elevati di colesterolo-LDL, di colesterolo totale e dei trigliceridi, e aumenta il colesterolo-HDL. Inoltre diminuisce anche la ApoB, il colesterolo non HDL, il colesterolo VLDL, i trigliceridi VLDL e aumenta la ApoA-I (vedere la Tabella 1). La rosuvastatina diminuisce inoltre il rapporto colesterolo LDL/colesterolo HDL, il rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL, il rapporto colesterolo non HDL/colesterolo HDL e il rapporto ApoB/ApoA-I. **Relazione dose/risposta in pazienti con ipercolesterolemia primaria (Tipo Ila e I Ib)** (Variazione della media percentuale aggiustata rispetto ai valori basali)

Dose	N	C-LDL	C -Totale	C-HDL	TG	C-nonHDL	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Un effetto terapeutico viene riscontrato nell'arco di una settimana dall'inizio del trattamento, ed esso raggiunge il 90% della sua risposta massima in due settimane. Il valore massimo è generalmente raggiunto in 4 settimane, dopo le quali la risposta si mantiene costante. **Ezetimibe** L'ezetimibe è una nuova classe di farmaci ipolipemizzanti che inibiscono selettivamente l'assorbimento intestinale del colesterolo e degli steroli vegetali correlati. L'ezetimibe è attivo a livello orale e ha un meccanismo di azione che differisce da quello di altri farmaci che riducono il colesterolo (per esempio le statine, i sequestranti di acidi biliari [resine], derivati dell'acido fibrico e stanoli vegetali). Il bersaglio molecolare dell'ezetimibe è il trasportatore degli steroli, Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), che è responsabile dell'assorbimento intestinale del colesterolo e dei fitosteroli. L'ezetimibe si localizza a livello dell'orletto a spazzola dell'intestino tenue e inibisce l'assorbimento del colesterolo, determinando una riduzione del passaggio del colesterolo intestinale al fegato; le statine riducono la sintesi del colesterolo nel fegato e, in congiunzione, questi due distinti meccanismi forniscono una riduzione complementare del colesterolo. In uno studio clinico della durata di 2 settimane in 18 pazienti ipercolesterolemici, l'ezetimibe ha inibito l'assorbimento del colesterolo del 54% rispetto al placebo. È stata eseguita una serie di studi preclinici per determinare la selettività dell'ezetimibe nell'inibizione dell'assorbimento del colesterolo. L'ezetimibe ha inibito l'assorbimento del [¹⁴C]-colesterolo senza alcun effetto sull'assorbimento di trigliceridi, acidi grassi, acidi biliari, progesterone, etinilestradiolo, o di vitamine liposolubili A e D. Studi epidemiologici hanno stabilito che la morbilità e la mortalità cardiovascolare variano direttamente in relazione al livello di colesterolo totale e colesterolo LDL e inversamente al livello di colesterolo HDL. L'effetto benefico dell'ezetimibe sulla morbilità e la mortalità cardiovascolare non è stato ancora dimostrato. **Co-somministrazione di rosuvastatina e ezetimibe** **Efficacia Clinica** Uno studio clinico randomizzato di sei settimane, in doppio cieco e a gruppi paralleli, ha valutato la sicurezza e l'efficacia dell'ezetimibe (10mg) in concomitanza con una terapia stabile di rosuvastatina contro un aumento graduale di rosuvastatina da 5 a 10 mg o da 10 a 20 mg (n=440). Dati aggregati hanno dimostrato che l'ezetimibe somministrata in aggiunta a 5 mg o 10 mg di rosuvastatina riduce il colesterolo LDL del 21%. Al contrario, raddoppiare la dose di rosuvastatina a 10 o 20 mg riduce il colesterolo LDL del 5,7% (con la differenza tra gruppi del 15,2%, p < 0,001). Individualmente, l'ezetimibe, in aggiunta a 5 mg di rosuvastatina, ha ridotto il colesterolo LDL più di quanto abbiano fatto 10 mg di rosuvastatina (12,3% di differenza, p < 0,001), e l'ezetimibe, in aggiunta a 10 mg di rosuvastatina, ha ridotto il colesterolo LDL più di quanto abbiano fatto 20 mg di rosuvastatina (differenza del 17,5%, p < 0,001). È stato condotto uno studio randomizzato di 6 settimane per valutare l'efficacia e la sicurezza di 40 mg di rosuvastatina da sola o in combinazione con 10 mg di ezetimibe in pazienti ad alto rischio di cardiopatie coronariche (n=469). Un numero significativamente più alto di pazienti trattati con rosuvastatina/ezetimibe, ha raggiunto i livelli di colesterolo LDL fissati dal programma ATP III rispetto alla sola rosuvastatina (<100 mg/dl, 94,0% contro 79,1%, p < 0,001). 40 mg di rosuvastatina sono risultati efficaci nel migliorare il profilo lipidico aterogenico in questa popolazione ad alto rischio. Uno studio in aperto randomizzato, della durata di 12 settimane, ha analizzato il livello di riduzione delle LDL in ciascun braccio di trattamento (rosuvastatina 10 mg più ezetimibe 10 mg, rosuvastatina 20 mg/ezetimibe 10 mg, simvastatina 40/ezetimibe 10 mg, simvastatina 80/ezetimibe 10 mg). La riduzione dai livelli iniziali è stata del 59,7% con le combinazioni di rosuvastatina a bassa dose, significativamente superiore rispetto alle combinazioni a basse dosi di simvastatina, 55,2% (p < 0,05). Il trattamento con la combinazione di rosuvastatina ad alta dose ha ridotto il livello di colesterolo LDL del 63,5% rispetto alla riduzione del 57,4% con la combinazione di simvastatina ad alta dose (p < 0,001). **Popolazione pediatrica** L'agenzia europea per i medicinali ha esentato dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Cholecomb in tutti i sottosistemi della popolazione pediatrica in caso di trattamento di elevati livelli di colesterolo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). **5.2 Proprietà Farmacocinetiche** **Terapia con combinazione di rosuvastatina e ezetimibe** L'uso concomitante di 10 mg di rosuvastatina e 10 mg di ezetimibe ha determinato un incremento pari a 1,2 volte dell'AUC della rosuvastatina in soggetti ipercolesterolemici. Un'interazione farmacodinamica, in termini di reazioni avverse, tra rosuvastatina e ezetimibe non può essere esclusa. **Rosuvastatina Assorbimento:** La massima concentrazione di rosuvastatina plasmatica è raggiunta dopo circa 5 ore dalla somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta è di circa 20%. **Distribuzione:** La rosuvastatina è assorbita ampiamente dal fegato, che è il sito primario della sintesi del colesterolo e di eliminazione del C-LDL. Il volume di distribuzione della rosuvastatina è di circa 134 L. Circa il 90% della rosuvastatina è legato alle proteine plasmatiche, soprattutto l'albumina. **Biotrasformazione:** La rosuvastatina viene metabolizzata in maniera limitata (circa il 10%). Studi metabolici *in vitro* su epatociti umani indicano che la rosuvastatina non è un buon substrato per il metabolismo basato sul citocromo P450. Il principale isoenzima coinvolto è CYP2C9, mentre 2C19, 3A4 e 2D6 sono coinvolti in misura minore. I principali metaboliti identificati sono i metaboliti N-desmetil e il 50%. Il metabolita N-desmetil è per circa il 5% meno attivo della rosuvastatina, mentre la forma lattone è considerata clinicamente inattiva. La rosuvastatina rappresenta più del 90% dell'attività degli inibitori della HMG-CoA riduttasi circolanti. **Eliminazione:** Circa il 90% della dose di rosuvastatina viene eliminata immutata tramite le feci (che consiste in sostanza attiva assorbita e non assorbita) e la parte rimanente è eliminata tramite le urine. Circa il 5% è eliminata nelle urine in forma immutata. L'emivita di eliminazione dal plasma è di circa 19 ore. L'emivita di eliminazione non aumenta a dosi più alte. La media geometrica dell'eliminazione plasmatica è di circa 50 litri/ora (coefficiente di variazione 21,7%). Come per altri inibitori delle HMG-CoA riduttasi, la captazione epatica di rosuvastatina coinvolge il trasportatore di membrana OATP-C. Questo trasportatore è molto importante per l'eliminazione epatica della rosuvastatina. **Linearità:** L'esposizione sistemica alla rosuvastatina aumenta in proporzione al dosaggio. Non ci sono variazioni nei parametri farmacocinetici in seguito alla somministrazione di dosi giornaliere multiple. **Popolazioni Speciali** **Età e Sesso:** Non è stato riscontrato alcun effetto clinicamente rilevante dell'età e del sesso sulla farmacocinetica della rosuvastatina negli adulti. La farmacocinetica della rosuvastatina nei bambini e negli adolescenti con ipercolesterolemia familiare eterozigote era simile a quella dei volontari adulti (vedere "Popolazione Pediatrica" di seguito). **Razza:** Studi farmacocinetici mostrano un aumento di circa 2 volte dei valori mediani dell'AUC e della C_{max} in soggetti asiatici (giapponesi, cinesi, filippini, vietnamiti e coreani) rispetto ai caucasici; soggetti asiatici indiani mostrano un aumento di circa 1,3 volte dei valori mediani dell'AUC e della C_{max}. Un'analisi di farmacocinetica di popolazione non rivela nessuna differenza clinicamente significativa nella farmacocinetica tra gruppi caucasici e neri. **Insufficienza Renale:** In uno studio su soggetti con un grado variabile di compromissione renale, malattia renale da lieve a moderata non ha avuto influenza sulla concentrazione plasmatica di rosuvastatina o del metabolita N-desmetil. Soggetti con compromissione grave (CrCl < 30 ml/min) hanno mostrato un incremento pari a 3 volte nella concentrazione plasmatica e pari a 9 volte nella concentrazione del metabolita N-desmetil rispetto ai volontari sani. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario della rosuvastatina, nei soggetti in emodialisi, sono risultate del 50% più alte rispetto a quelle dei volontari sani. **Insufficienza Epatica:** In uno studio su soggetti con grado variabile di compromissione epatica non c'è evidenza di aumento nell'esposizione alla rosuvastatina in pazienti con punteggi Child-Pugh pari o inferiori di 7. In ogni caso, due soggetti con punteggi Child-Pugh di 8 e 9 hanno mostrato un incremento nell'esposizione sistemica di almeno 2 volte rispetto a soggetti con punteggi inferiori di Child-Pugh. Non vi sono dati su soggetti con punteggio Child-Pugh superiore a 9. **Polimorfismo genetico:** La disposizione degli inibitori delle HMG-CoA riduttasi, tra cui la rosuvastatina, coinvolge le proteine di trasporto OATP1B1 e BCRP. Nei pazienti con i polimorfismi genetici SLC01B1 (OATP1B1) e/o ABCG2 (BCRP) c'è un rischio nell'incremento dell'esposizione della rosuvastatina. Polimorfismi individuali di SLC01B1 c.521CC e ABCG2 c.421AA sono associati a una più alta esposizione alla rosuvastatina (AUC) rispetto ai genotipi SLC01B1 c.521TT e ABCG2 c.421CC. Questo specifico genotipo non è stabilito nella pratica clinica, ma per i pazienti che presentano questo tipo di polimorfismo si raccomanda una dose giornaliera più bassa di Cholecomb. **Popolazione Pediatrica:** Due studi farmacocinetici con rosuvastatina (somministrata in compresse) in pazienti pediatrici con ipercolesterolemia familiare eterozigote di età tra 10 e 17 anni o tra 6 e 17 anni (per un totale di 214 pazienti) ha dimostrato che l'esposizione nei pazienti pediatrici è comparabile o inferiore a quella nei pazienti adulti. L'esposizione a rosuvastatina è stata prevedibile rispetto al dosaggio e al tempo durante un periodo di due anni. **Ezetimibe Assorbimento:** Dopo la somministrazione orale, l'ezetimibe viene rapidamente assorbito e coniugata ampiamente con un glucuronide fenolico farmacologicamente attivo (ezetimibe-glucuronide). I valori medi delle concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) si raggiungono in 1 o 2 ore con la combinazione ezetimibe-glucuronide e in 4-12 ore con l'ezetimibe. La biodisponibilità assoluta dell'ezetimibe non può essere determinata, poiché il composto è virtualmente insolubile in una soluzione acquosa adatta all'iniezione. Una concomitante somministrazione di cibo (pasti ad alto contenuto di grassi o non grassi) non ha effetto sulla biodisponibilità orale dell'ezetimibe. L'ezetimibe può essere somministrata a stomaco vuoto o pieno. **Distribuzione:** Ezetimibe ed ezetimibe-glucuronide sono legati alle proteine del plasma umano per il 99,7% e per l'88-92%, rispettivamente. **Biotrasformazione:** L'ezetimibe viene metabolizzata nell'intestino tenue e nel fegato tramite coniugazione a glucuronide (una reazione di fase II) con conseguente escrezione biliare. Un metabolismo ossidativo minimo (una reazione di fase I) è stato osservato in tutte le specie valutate. L'ezetimibe e l'ezetimibe-glucuronide sono i principali composti farmaco-derivati individuati nel plasma, e costituiscono rispettivamente dal 10 al 20% e dall'80 al 90% del farmaco totale nel plasma. Sia l'ezetimibe che l'ezetimibe-glucuronide vengono eliminati lentamente dal plasma con l'evidenza di un significativo ciclo enteroepatico. L'emivita di ezetimibe e ezetimibe-glucuronide è di circa 22 ore. **Eliminazione:** A seguito di somministrazione orale di ezetimibe ¹⁴C (20 mg) nell'uomo, l'ezetimibe totale è risultato essere responsabile di circa il 93% della radioattività totale nel plasma. Circa il 78% e l'11% della radioattività somministrata è stata rinvenuta nelle feci e nelle urine rispettivamente, in un periodo di raccolta di 10 giorni. Dopo 48 ore, non ci sono livelli rilevabili di radioattività nel plasma. **Popolazioni Speciali** **Età e Sesso:** Le concentrazioni plasmatiche dell'ezetimibe totale sono di circa 2 volte più elevate negli anziani (età ≥ 65 anni), rispetto ai giovani (tra i 18 e i 45 anni). La riduzione del C-LDL e il profilo di sicurezza sono paragonabili tra gli anziani e i giovani trattati con l'ezetimibe. Pertanto, nessun aggiustamento nel dosaggio è necessario nei soggetti anziani. Le concentrazioni plasmatiche dell'ezetimibe totale sono leggermente superiori (circa il 20%) nelle donne che negli uomini. La riduzione del C-LDL e il profilo di sicurezza sono paragonabili tra gli uomini e le donne trattati con ezetimibe. Perciò, anche in base al sesso, non risulta necessario un aggiustamento del dosaggio. **Insufficienza Renale:** Una singola dose di 10 mg di ezetimibe nei pazienti con malattia renale grave (n=8; media CrCl ≤30 ml/min/1,73m²), l'AUC media dell'ezetimibe totale è aumentata di circa 1,5 volte rispetto ai soggetti sani (n=9). Questo risultato non è considerato clinicamente significativo. Nessun aggiustamento del dosaggio è necessario per pazienti con compromissione renale. Un ulteriore paziente in questo studio (in fase post-trapianto renale e trattato con terapia farmacologica multipla, comprendente la ciclosporina) ha mostrato un'esposizione all'ezetimibe totale 12 volte maggiore. **Insufficienza Epatica:** A seguito della somministrazione di una singola dose di 10 mg di ezetimibe, l'AUC media per l'ezetimibe totale è aumentata di circa 1,7 volte nei pazienti affetti da insufficienza epatica lieve (punteggio Child Pugh 5 o 6), rispetto ai soggetti sani. In uno studio della durata di 14 giorni a dose multiple (10 mg al giorno) in pazienti con insufficienza epatica moderata (punteggio Child Pugh da 7 a 9), l'AUC media per l'ezetimibe totale è aumentata di circa 4 volte nel Giorno 1 e nel Giorno 14 rispetto ai soggetti sani. Nessun aggiustamento nel dosaggio è necessario per i pazienti con insufficienza epatica lieve. Cholecomb non è raccomandato nei soggetti con insufficienza epatica moderata o grave (punteggio Child Pugh maggiore di 9), in quanto in questi pazienti non sono noti gli effetti derivanti dall'aumento dell'esposizione all'ezetimibe (vedere paragrafo 4.4). **Popolazione Pediatrica:** La farmacocinetica di ezetimibe è simile nei bambini >6 anni e negli adulti. I dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica <6 anni di età non sono disponibili. L'esperienza clinica in pazienti pediatrici e in pazienti adolescenti comprende pazienti con IF omozigote, IF eterozigote, o sitosterolemia. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** Negli studi di co-somministrazione con ezetimibe e con statine, gli effetti tossici osservati sono stati essenzialmente quelli tipicamente associati alle statine. Alcuni degli effetti tossici sono stati più marcati rispetto a quelli osservati durante il trattamento con le statine da sole. Questo è attribuito alle interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche nella terapia di co-somministrazione. Nessuna di queste interazioni è stata riscontrata negli studi clinici. Le miopatie sono state riscontrate nei ratti solo dopo l'esposizione a dosi diverse volte maggiori rispetto alle dosi terapeutiche umane (circa 20 volte i livelli dell'AUC per le statine e dai 500 alle 2000 volte i livelli dell'AUC per i metaboliti attivi). In una serie di analisi *in vivo* e *in vitro* l'ezetimibe, somministrata da sola o con le statine, non ha mostrato potenziale genotossico. I test sulla cancerogenicità dell'ezetimibe sono stati negativi. La co-somministrazione di ezetimibe e statine non è teratogena nei ratti. Nei conigli in stato di gravidanza sono state riscontrate un piccolo numero di deformazioni scheletriche (torace e vertebre caudali fuse, numero ridotto di vertebre caudali). **Rosuvastatina:** Dati preclinici non rivelano un particolare pericolo per l'uomo in base agli studi convenzionali di sicurezza farmacologica e genotossicità e potenziale carcinogenico. Studi specifici per gli effetti sull'hERG non sono stati valutati. Le reazioni avverse non sono state osservate negli studi clinici, ma riscontrate negli studi su animali con livelli di esposizione simili a quelli clinici, come indicato di seguito: in studi di tossicità a dosi ripetute sono state osservate alterazioni epatiche istopatologiche probabilmente dovute all'azione farmacologica della rosuvastatina nel topo, nel ratto e in misura minore con effetti sulla cistifellea nei cani, ma non nelle scimmie. Inoltre, è stata osservata tossicità testicolare nelle scimmie e nei cani con dosaggi più alti. La tossicità riproduttiva è stata evidente nei ratti, con cucciolate di ridotte dimensioni, peso e sopravvivenza della prole, osservata alle dosi tossiche materne, dove esposizioni sistemiche sono state di diverse volte superiori rispetto al livello di esposizione terapeutico. **Ezetimibe:** Gli studi sulla tossicità cronica di ezetimibe sugli animali non hanno identificato organi bersaglio per gli effetti tossici. Nei cani trattati con ezetimibe (≥0,03 mg/kg/giorno) per 4 settimane la concentrazione del colesterolo nella bile cistica è aumentata di un fattore che varia da 2,5 a 3,5. Tuttavia, in uno studio di un anno in cani a cui sono state somministrate dosi fino a 300 mg/kg/giorno non sono stati osservati aumenti nell'incidenza della colelitiasi o di altri effetti epatobiliari. Non è noto il valore di questi dati negli uomini. Un rischio di litogenesi associato con l'uso terapeutico di ezetimibe non può essere escluso. L'ezetimibe non ha avuto effetti sulla fertilità nei maschi e nelle femmine dei ratti, né è risultata essere teratogena nei ratti e nei conigli, né ha avuto effetti sullo sviluppo pre-natale o postnatale. L'ezetimibe supera le barriere della placenta nei ratti in stato di gravidanza e nei conigli a cui si somministrano dosi di 1.000 mg/kg/giorno. La co-somministrazione di ezetimibe con lovastatina è risultata avere effetti embriotattici. **6. INFORMAZIONI FARMACUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** **Nucleo:** Cellulosa Microcristallina Silicata (Cellulosa microcristallina (E460) e silice colloidale anidra (E551)) Silice Colloidale Anidra (E551) Magnesio Stearato (E572) Povidone (E1201) Croscarmellosa Sodica (E468) Cellulosa Microcristallina (E460) Mannitolo (E421) Sodio Laurilsolfato (E514) Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione (E463) **Involucro della capsula Cholecomb 5mg/10mg capsule rigide** Cappuccio: Titanio diossido (E171), Ossido di Ferro Giallo (E172), Gelatina Corpo: Titanio diossido (E171), Gelatina **Cholecomb 10mg/10mg capsule rigide** Cappuccio e corpo: Ossido di Ferro Giallo (E172), Titanio diossido (E171), Gelatina **Cholecomb 20mg/10mg capsule rigide** Cappuccio: Ossido di Ferro Rosso (E72), Titanio diossido (E171), Ossido di Ferro Giallo (E172), Gelatina Corpo: Ossido di Ferro Giallo (E172), Titanio diossido (E171), Gelatina **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di Validità** 3 anni **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Conservare a temperatura inferiore ai 30 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** 5mg/10mg: Confezioni da 28, 30, 60, 90 capsule rigide in blister freddo (OPA/PVC/Al), 10mg/10mg e 20mg/10mg: Confezioni da 7, 10, 28, 30, 56, 60, 84, 90 capsule rigide in blister freddo (OPA/PVC/Al). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** EGIS Pharmaceuticals PLC 1106 Budapest, Keresztúriút 30-38. Ungheria **Concessionario per la vendita** Servier Italia S.p.A. Via Luca Passi, 85 00166 Roma Italia **8. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** 043496254 - "5MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 28 CAPSULE IN BLISTER OPA/Al/PVC/Al 043496266 - "5MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER OPA/Al/PVC/Al 043496278 - "5MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 60 CAPSULE IN BLISTER OPA/Al/PVC/Al 043496280 - "5MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 90 CAPSULE IN BLISTER OPA/Al/PVC/Al 043496227 - "10MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 7 CAPSULE IN BLISTER OPA/Al/PVC/Al 043496013 - "10MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 10 CAPSULE IN BLISTER OPA/Al/PVC/Al 043496025 - "10MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 28 CAPSULE IN BLISTER OPA/Al/PVC/Al 043496037 - "10MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER OPA/Al/PVC/Al 043496049 - "10MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 56 CAPSULE IN BLISTER OPA/Al/PVC/Al 043496052 - "10MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 60 CAPSULE IN BLISTER OPA/Al/PVC/Al 043496064 - "10MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 84 CAPSULE IN BLISTER OPA/Al/PVC/Al 043496076 - "10MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 90 CAPSULE IN BLISTER OPA/Al/PVC/Al 043496239 - "20MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 7 CAPSULE IN BLISTER OPA/Al/PVC/Al 043496088 - "20MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 10 CAPSULE IN BLISTER OPA/Al/PVC/Al 043496090 - "20MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 28 CAPSULE IN BLISTER OPA/Al/PVC/Al 043496102 - "20MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER OPA/Al/PVC/Al 043496114 - "20MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 56 CAPSULE IN BLISTER OPA/Al/PVC/Al 043496126 - "20MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 60 CAPSULE IN BLISTER OPA/Al/PVC/Al 043496138 - "20MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 84 CAPSULE IN BLISTER OPA/Al/PVC/Al 043496140 - "20MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 90 CAPSULE IN BLISTER OPA/Al/PVC/Al **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Data della prima autorizzazione: 5 mg/10 mg: 30 gennaio 2018 10 mg/10 mg: 20 mg/10 mg: 5 marzo 2015 **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** Maggio 2020 **Regime di fornitura:** medicinale soggetto a prescrizione medica (RR), Classe A – Nota 13. Prezzo al pubblico: 5mg/10mg, capsule rigide, 30 capsule €16,04; 10mg/10mg, capsule rigide, 30 capsule €18,14; 20mg/10mg, capsule rigide, 30 capsule €18,14. Tale prezzo potrebbe essere soggetto a variazioni determinate da provvedimenti legislativi.