

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

PRELECTAL FORTE

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN PRINCIPIO ATTIVO

Una compressa contiene:

Perindopril tert-butilamina sale	4,00 mg , equivalente a 3,338 mg di perindopril
Indapamide	1,25 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

PRELECTAL FORTE è indicato nei pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata dal solo perindopril.

4.2. Posologia e modalità di somministrazione

Uso orale.

Una compressa di PRELECTAL FORTE al giorno in unica assunzione, preferibilmente al mattino e comunque prima di un pasto.

Ove possibile, si suggerisce di iniziare il trattamento con i singoli componenti dell'associazione; quando clinicamente opportuno, può essere preso in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia a PRELECTAL FORTE.

Pazienti con insufficienza renale (vedere: "Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego")

In caso di insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), il trattamento è controindicato. Nei pazienti con clearance della creatinina uguale o superiore a 30 ml/min ed inferiore a 60 ml/min, si raccomanda di iniziare il trattamento con un adeguato dosaggio dei singoli componenti dell'associazione.

Non è necessario modificare la posologia nei pazienti con clearance della creatinina superiore a 60 ml/min.

La pratica medica corrente deve prevedere un controllo frequente della creatininemia e della potassiemia.

Bambini

PRELECTAL FORTE non deve essere somministrato a pazienti in età pediatrica in quanto, in questi ultimi, non sono state accertate l'efficacia e la tollerabilità del perindopril da solo o in associazione.

4.3. Controindicazioni

PERINDOPRIL

- Ipersensibilità al perindopril o ad ogni altro ACE inibitore
- Antecedente di edema angioneurotico (edema di Quincke) associato a precedente terapia con ACE-inibitori (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina)
- Edema angioneurotico ereditario e idiopatico
- Gravidanza
- Allattamento

Questo medicinale è generalmente sconsigliato in caso di:

- associazioni con diuretici risparmiatori di potassio, sali di potassio, litio (vedere: *“Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione”*)
- stenosi bilaterale dell'arteria renale o funzionalità ridotta ad un solo rene
- iperkaliemia

INDAPAMIDE

- Ipersensibilità ai sulfamidici
- Insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 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: *“Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione”*)

PRELECTAL FORTE

In mancanza di esperienze terapeutiche sufficienti, PRELECTAL FORTE non deve essere impiegato in:

- pazienti in dialisi
- pazienti con insufficienza cardiaca scompensata non trattata.

4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego

Avvertenze speciali

PERINDOPRIL

RISCHIO DI NEUTROPENIA/AGRANULOCITOSI IN PAZIENTI IMMUNODEPRESSI

Il rischio di neutropenia sembra essere correlato alla dose e al tipo di paziente ed è dipendente dallo stato clinico del paziente.

Raramente è stata osservata in pazienti senza altre complicanze, ma può verificarsi in pazienti con un certo grado di insufficienza renale specialmente quando associata a collagenopatie, quali ad esempio lupus eritematoso sistemico, sclerodermia e a terapia con agenti immunosoppressori. E' reversibile dopo la sospensione dell'ACE inibitore.

Il rigoroso rispetto della posologia indicata sembra rappresentare la migliore prevenzione a tali manifestazioni. Tuttavia, se un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina

deve essere somministrato in questo tipo di pazienti, il rapporto rischio/beneficio dovrà essere accuratamente valutato.

EDEMA ANGIONEUROTICO (EDEMA DI QUINCKE)

Un angioedema al volto, alle estremità, alle labbra, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe è stato raramente segnalato in pazienti trattati con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, perindopril incluso. In questi casi, il trattamento con perindopril deve essere immediatamente sospeso ed il paziente tenuto sotto osservazione fino a completa scomparsa dell'edema.

Nel caso di edema limitato al volto e alle labbra, l'evoluzione è generalmente regressiva in assenza di trattamento, benché gli antistaminici possano essere utilizzati 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, una soluzione di adrenalina sottocutanea a 1:1000 (da 0,3 ml a 0,5 ml) deve essere rapidamente iniettata e devono essere intraprese le opportune misure terapeutiche.

In seguito, non deve più essere effettuata a questi pazienti la prescrizione di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (vedere: “*Controindicazioni*”).

I pazienti con antecedente di edema di Quincke non legato all'assunzione di un inibitore dell'enzima di conversione presentano un rischio superiore di comparsa dell'edema di Quincke quando trattati con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

REAZIONI ANAFILATTICHE 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 ANAFILATTICHE CON L'IMPIEGO DI MEMBRANE FILTRANTI

In pazienti in terapia con ACE inibitori e in emodialisi con membrane high - flux o sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità con adsorbimento su destran solfato sono stati riportati casi di reazioni anafilattoidi severe e a rischio di vita per il soggetto. Gli ACE inibitori non devono essere somministrati a pazienti in emodialisi con membrane high - flux o sottoposti ad aferesi delle LDL con adsorbimento su destran solfato. Tuttavia, tali reazioni possono essere prevenute sospendendo temporaneamente l'ACE inibitore, almeno 24 ore prima di intraprendere il trattamento, in quei pazienti che necessitano di assumere ACE inibitori e di essere contemporaneamente sottoposti ad aferesi.

INDAPAMIDE

In caso di affezione epatica, i diuretici tiazidici e similari possono provocare un'encefalopatia epatica. In questi casi, la somministrazione del diuretico deve essere immediatamente sospesa.

Opportune precauzioni di impiego

PRELECTAL FORTE

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 ma con insufficienza renale funzionale conclamata, 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 della potassiemia e della creatininemia dopo 14 giorni di trattamento e successivamente ogni 2 mesi in periodo di stabilità terapeutica. E' stata riscontrata insufficienza renale principalmente nei pazienti con grave insufficienza cardiaca o sottostante insufficienza renale, compresa la stenosi dell'arteria renale.

IPOTENSIONE E SQUILIBRIO IDROELETTROLITICO

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 squilibrio idro-elettrolitico, 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 una perfusione endovenosa di soluzione salina isotonica.

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

KALIEMIA

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

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 indispensabile, si può proseguire con il trattamento.

BAMBINI

Nei bambini l'efficacia e la tollerabilità del 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 IDROSALINA, ecc...)

E' stata osservata una stimolazione notevole del sistema renina-angiotensina-aldosterone in particolare nel corso di deplezioni idrosaline importanti (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 edemato-ascitica.

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 benchè raramente e dopo un intervallo di tempo variabile.

In questi casi, il trattamento deve essere iniziato a più basso dosaggio e aumentato progressivamente.

PAZIENTI ANZIANI

Prima dell'inizio del trattamento devono essere controllate la funzionalità renale e la kaliemia. Il dosaggio iniziale deve essere adattato ulteriormente in funzione della risposta pressoria, in particolare in caso di deplezione idrosalina, per evitare la comparsa di improvvisa ipotensione.

PAZIENTI CON ATEROSCLEROSI NOTA

Poichè il rischio di ipotensione è presente in tutti i pazienti, si dovrà essere particolarmente prudenti con quei pazienti affetti da cardiopatia ischemica o insufficienza circolatoria cerebrale, iniziando il trattamento a basso dosaggio.

IPERTENSIONE 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 correttore o quando esso non è possibile.

Il trattamento deve allora essere iniziato in ambiente ospedaliero, a basso dosaggio e sotto stretto controllo della funzione renale e della kaliemia, poiché alcuni pazienti hanno sviluppato un'insufficienza renale funzionale, rivelatasi reversibile con l'interruzione del trattamento.

ALTRI PAZIENTI A RISCHIO

Nei pazienti con insufficienza cardiaca grave (stadio IV) o nei pazienti diabetici insulino-dipendenti (tendenza spontanea all'iperkaliemia), il trattamento deve avvenire sotto stretto controllo medico e ad una posologia iniziale ridotta. Non interrompere un eventuale trattamento con β -bloccanti nel paziente iperteso con insufficienza coronarica; l'ACE-Inibitore deve essere associato al β -bloccante.

ANEMIA

Casi di anemia sono stati riportati in pazienti sottoposti a trapianto di rene o dializzati, con un calo dei tassi di emoglobina tanto più marcato quanto più alti erano i valori iniziali. Tale effetto non sembrerebbe dose-dipendente, ma potrebbe essere legato al meccanismo d'azione degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

Si tratta di un calo moderato, che sopraggiunge nel giro di 1-6 mesi, e resta in seguito stabile. E' reversibile all'arresto del trattamento. In questo tipo di pazienti, il trattamento può essere proseguito, effettuando regolarmente un controllo ematologico.

INTERVENTO CHIRURGICO

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 48 ore prima dell'intervento chirurgico per gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina a lunga durata d'azione, come il perindopril.

STENOSI AORTICA / CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA

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

INDAPAMIDE

EQUILIBRIO IDROELETTROLITICO

Natriemia:

Deve essere controllata prima di iniziare il trattamento; un controllo deve essere effettuato anche in seguito, ad intervalli regolari. Un trattamento diuretico può infatti provocare iponatremia, con conseguenze a volte gravi. Il calo della natriemia può essere inizialmente asintomatico; un controllo regolare è quindi indispensabile e deve essere effettuato ancor più di frequente nei pazienti a rischio, come il paziente anziano ed i cirrotici (vedere: “*Effetti indesiderati*” e “*Sovradosaggio*”).

Kaliemia:

La deplezione potassica con ipokaliemia rappresenta il rischio maggiore dei diuretici tiazidici e similari. Il rischio di comparsa di ipokaliemia (< 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 digitalici 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, agiscono da fattori predisponenti alla comparsa di turbe gravi del ritmo cardiaco, soprattutto di torsioni di punta, potenzialmente fatali.

In tutti questi casi, sono necessari controlli più frequenti della kaliemia. Il primo controllo del potassio plasmatico deve essere effettuato nel corso della prima settimana di trattamento. La constatazione di ipokaliemia implica la sua immediata correzione.

Calcemia:

I diuretici tiazidici e similari possono ridurre l'escrezione urinaria del calcio e provocare un aumento leggero e transitorio della calcemia. Un'ipercalcemia marcata può essere correlata ad un iperparatiroidismo non diagnosticato; in questo caso interrompere il trattamento prima di esplorare la funzione paratiroidea.

GLICEMIA

E' importante, nei pazienti diabetici, effettuare un controllo della glicemia soprattutto in presenza di ipokaliemia.

ACIDO URICO

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

FUNZIONE RENALE E DIURETICI

I diuretici tiazidici e similari sono pienamente efficaci solamente se la funzione renale è normale o poco alterata (creatininemia inferiore a valori dell'ordine di 25 mg/l, ovvero 220 µmol/l nell'adulto).

Nel soggetto anziano, il valore della creatininemia deve essere correlato all'età, al peso e al sesso del paziente, secondo la formula di Cockroft:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{età}) \times \text{peso} / 0,814 \times \text{creatininemia}$$

con: l'età espressa in anni

il peso espresso in Kg

la creatininemia 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 della creatininemia. 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 questa specialità medicinale contiene un principio attivo che può indurre una reazione positiva ai test di controllo antidoping.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

PRELECTAL FORTE

ASSOCIAZIONI SCONSIGLIATE

+ Litio

Un aumento della litiemia può provocare sintomi da sovradosaggio, come in regime iposodico (riduzione dell'escrezione renale del litio). In caso di necessità di un trattamento con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina associato a un diuretico risparmiatore di potassio, deve essere effettuato un controllo rigoroso della litiemia e la posologia deve essere adattata.

ASSOCIAZIONI CHE NECESSITANO DI PARTICOLARI PRECAUZIONI DI IMPIEGO

+ Antidiabetici (insulina, sulfamidici ipoglicemizzanti)

Descritto per il captopril e l'enalapril

L'utilizzo degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina può provocare un potenziamento dell'effetto ipoglicemizzante nel diabetico trattato con insulina o sulfamidici ipoglicemizzanti. La comparsa di malesseri da ipoglicemia è molto rara (miglioramento della tolleranza al glucosio che comporterebbe una riduzione delle necessità di insulina).

- + **Baclofene**
Potenziamento dell'effetto antiipertensivo
Controllo della pressione arteriosa e della funzione renale; adattamento della posologia dell'antiipertensivo, se necessario.
- + **FANS (via sistemica), salicilati ad alto dosaggio**
Insufficienza renale acuta nel paziente disidratato (riduzione della filtrazione glomerulare).
Idratare il paziente; sorvegliare la funzione renale all'inizio del trattamento.

ASSOCIAZIONI DA TENERE SOTTO SORVEGLIANZA

- + **Antidepressivi imipramino-simili (triciclici), neurolettici**
Potenziamento dell'effetto antiipertensivo e potenziamento del rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo).
- + **Corticosteroidi, tetracosactide**
Riduzione dell'effetto antiipertensivo (ritenzione idrosalina da parte dei corticosteroidi)

PERINDOPRIL

ASSOCIAZIONI SCONSIGLIATE

- + **Diuretici risparmiatori di potassio (spironolattone, triamterene, soli o in associazione...), sali di potassio**
Iperkaliemia (potenzialmente letale), soprattutto in caso di insufficienza renale (aumento degli effetti iperkaliemizzanti). Non associare agenti iperkaliemizzanti ad un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, se non in caso di ipokaliemia.
- + **Farmaci anestetici**
Gli ACE inibitori possono potenziare l'effetto ipotensivo di alcuni farmaci anestetici.
- + **Allopurinolo, citostatici o agenti immunosoppressori, corticosteroidi sistemici o procainamide**
La somministrazione concomitante con ACE inibitori può portare a un incremento del rischio di leucopenia.
- + **Agenti antiipertensivi**
Potenziamento dell'effetto ipotensivo degli ACE inibitori.

INDAPAMIDE

ASSOCIAZIONI SCONSIGLIATE

- + Farmaci non antiaritmici che prolungano l'intervallo QT o provocano torsioni di punta (astemizolo, bepridil, eritromicina ev, alofantrina, pentamidina, sultopride, terfenadina, vincamina)
Torsioni di punta (l'ipokaliemia è un fattore predisponente, come la bradicardia ed un intervallo QT lungo preesistente).
Utilizzare sostanze che non presentano l'inconveniente di provocare torsioni di punta in caso di ipokaliemia.

ASSOCIAZIONI CHE NECESSITANO DI PARTICOLARI PRECAUZIONI DI IMPIEGO

- + **FANS (via sistemica), salicilati ad alto dosaggio**
Possibile riduzione dell'effetto antiipertensivo dell'indapamide.
Insufficienza renale acuta in pazienti disidratati (riduzione della filtrazione glomerulare).
Idratare il paziente; sorvegliare la funzione renale all'inizio del trattamento.
- + **Farmaci ipokaliemizzanti: amfotericina B (via ev), glico e mineralcorticoidi (via sistemica), tetracosactide, lassativi stimolanti**
Potenziamento del rischio di ipokaliemia (effetto additivo).
Sorveglianza della kaliemia e, se necessario, correzione; da tenere particolarmente sotto controllo in caso di terapia digitalica. Utilizzare lassativi non stimolanti.
- + **Digitalici**
L'ipokaliemia favorisce gli effetti tossici dei digitalici.
Sorveglianza della kaliemia, ECG e, se necessario, riconsiderare il trattamento.

ASSOCIAZIONI DA TENERE SOTTO SORVEGLIANZA

- + **Diuretici risparmiatori di potassio (amiloride, spironolattone, triamterene)**
L'associazione razionale, utile per alcuni pazienti, non esclude la comparsa di ipokaliemia o, in particolare nei pazienti con insufficienza renale e nei diabetici, di iperkaliemia.
Sorvegliare la kaliemia, l'ECG e, se necessario, riconsiderare il trattamento.
- + **Farmaci antiaritmici che provocano torsioni di punta: antiaritmici del gruppo Ia (chinidina, idrochinidina, disopiramide), amiodarone, bretilio, sotalolo**
Torsioni di punta (l'ipokaliemia è un fattore predisponente, come la bradicardia ed un intervallo QT lungo preesistente).
Prevenzione dell'ipokaliemia e, se necessario, correzione; sorveglianza dell'intervallo QT. In caso di torsioni di punta, non somministrare antiaritmici ma ricorrere alla cardioversione elettrica.
- + **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 la creatininemia supera 15 mg/litro (135 micromol/litro) nell'uomo e 12 mg/litro (110 micromol/litro) nella donna.
- + **Mezzi di contrasto iodati**
In caso di disidratazione provocata dai diuretici, potenziamento del rischio di insufficienza renale acuta, in particolare a forte dosaggio di mezzi di contrasto iodati.
Reidratazione prima della somministrazione del mezzo iodato.

- + **Antidepressivi imipramino-simili (triciclici), neurolettici**
Potenziamento dell'effetto antiipertensivo e potenziamento del rischio di ipotensione ortostatica (effetto additivo).
- + **Calcio (sali di)**
Rischio di ipercalcemia per riduzione dell'eliminazione del calcio per via urinaria.
- + **Ciclosporina**
Rischio di aumento della creatininemia senza variazione dei tassi circolanti di ciclosporina, anche in assenza di deplezione idrosalina.
- + **Corticosteroidi, tetracosactide (via sistemica)**
Riduzione dell'effetto antiipertensivo (ritenzione idrosalina da parte dei corticosteroidi).

4.6. Gravidanza ed allattamento

Per la presenza di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, PRELECTAL FORTE è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento.

PERINDOPRIL

GRAVIDANZA

Non sono stati effettuati studi adeguati nella donna.

Gli ACE inibitori attraversano la placenta e possono causare morbi-mortalità fetale e neonatale se somministrati a donne in gravidanza.

L'esposizione del feto agli ACE inibitori durante il 2° e 3° trimestre della gravidanza è stata associata a ipotensione neonatale, insufficienza renale, malformazioni del viso o del cranio e/o morte.

E' stata riportata l'insorgenza di oligoidramnios nella madre quale effetto di una riduzione della funzione renale nel feto.

In associazione con oligoidramnios sono state riportate: contratture a carico degli arti, deformazioni cranio-facciali, sviluppo di ipoplasia polmonare e ritardo della crescita intrauterina.

I neonati esposti in utero agli ACE inibitori, devono essere strettamente controllati per la possibile comparsa di ipotensione, oliguria e iperkaliemia.

La oliguria deve essere trattata supportando la pressione sanguigna e la perfusione renale.

Sono stati inoltre riportati ritardo della crescita intrauterina, prematurità, dotto arterioso pervio e morte fetale, ma non è chiaro se siano correlati agli ACE inibitori o alla concomitante patologia materna.

Non si conosce se l'esposizione limitata al 1° trimestre possa provocare effetti avversi al feto.

Le donne che entrano in gravidanza durante il trattamento con ACE inibitori devono essere informate del potenziale rischio per il feto.

ALLATTAMENTO

Gli ACE inibitori possono essere escreti nel latte materno ed il loro effetto sul lattante non è conosciuto.

Si raccomanda di non allattare alle donne in trattamento con ACE inibitori.

INDAPAMIDE

GRAVIDANZA

Di regola, la somministrazione di diuretici deve essere evitata nella donna in gravidanza e non costituire mai il trattamento di edemi fisiologici dovuti alla gravidanza, che non necessitano quindi di trattamento. I diuretici possono infatti provocare ischemia fetoplacentare, con un rischio di diminuito accrescimento fetale.

I diuretici restano tuttavia un elemento essenziale del trattamento degli edemi di origine cardiaca, epatica e renale che si possono verificare nella donna in gravidanza.

ALLATTAMENTO

L'indapamide viene escreta in piccole quantità nel latte materno. Tuttavia, non deve essere utilizzata durante l'allattamento per:

- una riduzione, che può arrivare fino alla soppressione, della secrezione latte
- gli effetti indesiderati, soprattutto biologici (kaliemia)
- l'appartenenza al gruppo dei sulfamidici, con rischio di allergie e di ittero nucleare

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari

PERINDOPRIL, INDAPAMIDE, PRELECTAL FORTE

I due componenti e PRELECTAL FORTE non modificano il livello di vigilanza; tuttavia possono sopraggiungere in alcuni pazienti delle reazioni individuali dovute ad un calo della pressione arteriosa, soprattutto ad inizio del trattamento o al momento dell'associazione con un altro farmaco antiipertensivo.

Di conseguenza, la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari può risultare ridotta.

4.8. Effetti indesiderati

PRELECTAL FORTE

La somministrazione di perindopril inibisce il sistema renina-angiotensina-aldosterone e tende a ridurre la perdita di potassio indotta dall'indapamide. Nel corso di studi clinici è stato osservato in alcuni casi un calo della kaliemia al di sotto di 3,4 mmol/l dopo 12 settimane di trattamento nel 4% dei pazienti trattati con PRELECTAL FORTE. Dopo 12 settimane di trattamento il calo medio della kaliemia è stato di 0,20 mmol/l.

PERINDOPRIL

Sul piano clinico:

- Cefalee, astenia, sensazioni di vertigine, disturbi dell'umore e/o del sonno, crampi
- Ipotensione ortostatica o non (vedere: "Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego")
- Sporadicamente, eruzioni cutanee
- Dolore epigastrici, anoressia, nausea, dolori addominali, alterazioni del gusto
- Con l'utilizzo degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è stata riferita la comparsa di tosse secca caratterizzata dalla sua persistenza e dalla sua scomparsa alla

sospensione del trattamento. L'etiologia iatrogena deve essere presa in considerazione in presenza di questo sintomo

- Raramente: edema angioneurotico (edema di Quincke) (vedere: “Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego”)

Sul piano biologico:

- Aumento moderato dell'urea e della creatinina plasmatica, reversibile all'arresto del trattamento, più spesso riportato in caso di stenosi dell'arteria renale, ipertensione arteriosa trattata con diuretici, insufficienza renale.
- Iperkaliemia, generalmente transitoria
- In pazienti particolari (sottoposti a trapianto di rene, emodializzati) sotto trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, è stata riportata anemia (vedere: “Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego”).

INDAPAMIDE

Sul piano clinico:

Gli effetti indesiderati sono per la maggior parte dose-dipendenti

- In caso di insufficienza epatica, possibilità di comparsa di encefalopatia epatica (vedere: “Controindicazioni” e “Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego”)
- Reazioni di ipersensibilità, principalmente a livello dermatologico, in soggetti predisposti a manifestazioni allergiche e asmatiche
- Eruzioni maculopapulose, porpora, possibilità di aggravamento di un lupus eritematoso acuto sistemico preesistente
- Nausea, costipazione, secchezza delle fauci, vertigini, astenia, parestesie, cefalee, raramente constatati e in genere reversibili con una riduzione della posologia
- Raramente: pancreatite

Sul piano biologico:

Gli effetti indesiderati sono per la maggior parte dose-dipendenti

- Deplezione potassica con ipokaliemia particolarmente grave in alcuni pazienti a rischio (vedere: “Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego”)
- Iponatremia con ipovolemia che provoca disidratazione e ipotensione ortostatica. La perdita contemporanea di ioni cloruro può provocare un'alcalosi metabolica compensatoria; l'incidenza e l'intensità di questo effetto sono modeste.
- Innalzamento dei livelli di uricemia e glicemia durante il trattamento; l'impiego di questi diuretici dovrà essere valutato a fondo per i pazienti diabetici e affetti da gotta
- Gli effetti a livello ematico sono molto più rari: trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosi, anemia emolitica e/o da aplasia midollare.
- Raramente: ipercalcemia

4.9. **Sovradosaggio**

L'effetto più ricorrente, in caso di sovradosaggio, è l'ipotensione, a volte associata a nausea, vomito, crampi, vertigini, sonnolenza, stato confusionale, oliguria fino all'anuria (per ipovolemia).

Possono sopraggiungere anche disturbi dell'equilibrio idroelettrolitico (iponatremia, ipokaliemia).

Le prime misure da prendere consistono nell'eliminare rapidamente i(l) 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, a testa bassa e, se necessario, effettuare una perfusione ev di soluzione isotonica di cloruro di sodio o qualunque altro mezzo di espansione volemica.

Il perindoprilato, metabolita attivo del perindopril, è dializzabile (vedere: “*Proprietà farmacocinetiche*”).

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

ASSOCIAZIONE FISSA DI UN INIBITORE DELL'ENZIMA DI CONVERSIONE DELL'ANGIOTENSINA E DI UN DIURETICO DEL SEGMENTO CORTICALE DI DILUIZIONE

(C9BA: sistema cardiovascolare)

PRELECTAL FORTE è costituito dall'associazione di perindopril, sale di tert-butilamina, un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina e indapamide, un diuretico clorosulfamidico. 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

PRELECTAL FORTE

Gli effetti antiipertensivi dei due componenti si sommano in modo sinergico in PRELECTAL FORTE.

PERINDOPRIL

Il 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 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 più marcata a livello muscolare e renale, non accompagnata da ritenzione idrosalina né da tachicardia riflessa, in trattamento cronico.

L'azione antiipertensiva del perindopril si manifesta anche nei soggetti con concentrazioni basse o normali di renina.

Il perindopril agisce per mezzo del suo metabolita attivo, il perindoprilato; gli altri metaboliti sono inattivi.

Il 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.

INDAPAMIDE

L'indapamide è un derivato sulfamidico a nucleo indolico, farmacologicamente correlato al gruppo dei diuretici tiazidici, che agisce inibendo 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 antiipertensiva.

Caratteristiche dell'attività antiipertensiva

PRELECTAL FORTE

Nell'iperteso, di qualunque età, PRELECTAL FORTE esercita un effetto antiipertensivo dose-dipendente sulla pressione arteriosa diastolica e sistolica in posizione coricata ed eretta. L'efficacia antiipertensiva 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 antiipertensivi di tipo sinergico rispetto ai due prodotti somministrati separatamente.

PERINDOPRIL

Il 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 antiipertensivo sopraggiunge 4-6 ore dopo una somministrazione unica e l'efficacia antiipertensiva 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 perdita di efficacia.

L'arresto del trattamento non è accompagnato da fenomeni di rebound.

Il perindopril possiede proprietà vasodilatatorie e restauratrici delle qualità elastiche dei grossi tronchi arteriosi, corregge modifiche strutturali nella 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 tiazidico riduce inoltre il rischio di ipokaliemia indotta dal diuretico somministrato in monoterapia.

INDAPAMIDE

L'indapamide, in monoterapia, produce un effetto antiipertensivo che perdura per 24 ore; tale effetto sopraggiunge a dosi alle quali l'effetto diuretico è poco evidente.

La sua attività antiipertensiva si esplica attraverso un miglioramento della compliance arteriosa ed una riduzione delle resistenze vascolari periferiche totali ed arteriolari. L'indapamide riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

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

E' stato inoltre dimostrato a breve, medio e lungo termine nell'iperteso, che l'indapamide:

- rispetta il metabolismo lipidico: trigliceridi, LDL-colesterolo e HDL-colesterolo
- rispetta il metabolismo glucidico, anche nell'iperteso diabetico

5.2. Proprietà farmacocinetiche

PRELECTAL FORTE

La somministrazione dell'associazione perindopril + indapamide non modifica i parametri farmacocinetici dei due farmaci assunti separatamente

PERINDOPRIL

Per via orale, l'assorbimento del Perindopril è rapido, con una quantità assorbita dell'ordine del 65-70%. E' idrolizzato in perindoprilato, un inibitore specifico dell'enzima di conversione dell'angiotensina. La quantità di perindoprilato formatasi viene modificata dall'assunzione di cibo. Il picco di concentrazione plasmatica del perindoprilato viene raggiunto in 3-4 ore. Il legame con le proteine plasmatiche è inferiore al 30% ma è concentrazione-dipendente.

Dopo somministrazione ripetuta di perindopril in assunzione unica giornaliera, lo stato stazionario si raggiunge in media in 4 giorni. L'emivita effettiva di eliminazione del perindoprilato è di circa 24 ore.

Le concentrazioni plasmatiche del perindoprilato sono significativamente più elevate nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 60 ml/min, in soggetti anziani o con

insufficienza renale. L'eliminazione è ugualmente rallentata nei pazienti con insufficienza cardiaca.

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

Nel paziente cirrotico, la cinetica del perindopril viene modificata: la clearance epatica della molecola-madre è ridotta della metà. Tuttavia, la quantità di perindoprilato formatasi non viene ridotta e non è quindi necessario un adattamento della posologia.

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina passano la barriera placentare.

INDAPAMIDE

L'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. La percentuale di legame con le proteine plasmatiche è del 79%.

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

I parametri farmacocinetici non si modificano nel paziente con insufficienza renale.

5.3. Dati di tollerabilità preclinica

PRELECTAL FORTE 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 maternotossici maggiori nel ratto (rispetto al perindopril).

Questi effetti indesiderati si sono però manifestati ad alti dosaggi, notevolmente superiori rispetto a quelli utilizzati in terapia.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Silice colloidale idrofoba, lattosio monoidrato, stearato di magnesio, cellulosa microcristallina.

6.2. Incompatibilità:

nessuna

6.3. Periodo di validità:

2 anni

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare ad una temperatura inferiore a 30°C.

6.5. Natura del contenitore, confezioni

14,20,28,30,50,56,60, 100 e 500 compresse in blisters termosaldati (PVC-alluminio)

6.6. Istruzioni e modalità d'uso:

nessuna

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

I.F.B. STRODER S.r.l.
Via di Ripoli, 207/v
50126 Firenze

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

14 compresse	A.I.C. n° 034234118/M
20 compresse	A.I.C. n° 034234120/M
28 compresse	A.I.C. n° 034234132/M
30 compresse	A.I.C. n° 034234144/M
50 compresse	A.I.C. n° 034234157/M
56 compresse	A.I.C. n° 034234169/M
60 compresse	A.I.C. n° 034234171/M
100 compresse	A.I.C. n° 034234195/M
500 compresse	A.I.C. n° 034234207/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

20 Agosto 1999

10. DATA DI APPROVAZIONE DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Dicembre 2000