

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prestalia 3,5 mg/2,5 mg compresse
[Prestalia 7 mg/5 mg compresse]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 2,378 mg di perindopril equivalente a 3,5 mg di perindopril arginina e 3,4675 mg di amlodipina besilato equivalente a 2,5 mg di amlodipina.
[Una compressa contiene 4,756 mg di perindopril equivalente a 7 mg di perindopril arginina e 6,935 mg di amlodipina besilato equivalente a 5 mg di amlodipina.]


Eccipiente con effetti noti: 31,62 mg di lattosio monoidrato.
[Eccipiente con effetti noti: 63,23 mg di lattosio monoidrato.]

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa di colore bianco, forma rotonda, 5 mm di diametro.

[Compressa di colore bianco, forma rotonda, 6 mm di diametro, impressa su un lato con .]

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prestalia è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Uso orale.

Prestalia 3,5 mg/2,5 mg è indicato per la terapia di prima linea in pazienti con ipertensione arteriosa. La dose iniziale raccomandata di Prestalia è 3,5 mg/2,5 mg una volta al giorno.

Dopo almeno quattro settimane di trattamento, la dose può essere aumentata a 7 mg/5 mg una volta al giorno, in pazienti la cui pressione sanguigna non sia adeguatamente controllata con Prestalia 3,5 mg/2,5 mg.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2)

Prestalia è controindicato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

In pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina compresa tra 30 ml/min e 60 ml/min), la dose iniziale raccomandata di Prestalia è di 3,5 mg/2,5 mg a giorni alterni. In pazienti la cui pressione sanguigna non è adeguatamente controllata, la dose di Prestalia 3,5 mg/2,5 mg può essere assunta una volta al giorno. Se necessario, la dose può essere aumentata in pazienti non sufficientemente

controllati. Il consueto follow-up medico include il monitoraggio della creatinina e del potassio (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

La prescrizione di Prestalia a pazienti con compromissione epatica grave deve essere effettuata con cautela.

Anziani (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

L'efficacia e la sicurezza di Prestalia sono state stabilite negli anziani. Il trattamento deve essere iniziato con cautela, in relazione alla funzionalità renale.

Dopo l'inizio del trattamento, la funzionalità renale deve essere monitorata prima di aumentare il dosaggio, in particolare in pazienti di età pari a 75 anni o superiore. Il consueto follow-up medico deve includere il monitoraggio della creatinina e del potassio.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Prestalia non sono state stabilite in bambini di età inferiore a 18 anni. Non sono disponibili dati in merito.

Modo di somministrazione

La compressa di Prestalia deve essere assunta come dose singola, preferibilmente al mattino e prima di un pasto.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, agli ACE inibitori, ai derivati delle diidropiridine, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- Compromissione renale grave (vedere paragrafi 4.2 e 4.4),
- Anamnesi di angioedema associato a precedente terapia con ACE-inibitori,
- Angioedema ereditario o idiopatico,
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6),
- Ipotensione grave,
- 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,
- L'uso concomitante di Prestalia con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Trattamenti extracorporei che portano il sangue a contatto con superfici cariche negativamente (vedere paragrafo 4.5),
- Significativa stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale dell'unico rene funzionante (vedere paragrafo 4.4),
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Perindopril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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 Prestalia 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 antistaminici siano stati utili per dare sollievo ai sintomi.

L'angioedema associato ad 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 duratura 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 Prestalia (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, questi pazienti non avevano un'anamnesi di angioedema del viso e i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato tramite procedure che includevano TAC addominale o ecografia o 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).

L'uso concomitante di ACE inibitori con inibitori della NEP (come racecadotril), inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e gliptine (come linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) può determinare un aumento del rischio di angioedema (come gonfiore del tratto respiratorio o della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5). Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e gliptine (come linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) in un paziente che sta già assumendo un ACE inibitore. Pertanto, nei pazienti che assumono perindopril, si rende necessaria una accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio prima di cominciare il trattamento con gli inibitori della NEP (ad es. racecadotril).

Reazioni anafilattoidi 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 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.

Pazienti in emodialisi

In pazienti in dialisi con membrane ad alto flusso 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.

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. Prestalia 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 Prestalia viene usato in questi pazienti, è consigliabile eseguire controlli periodici della conta leucocitaria e i pazienti devono essere avvertiti di segnalare immediatamente qualsiasi segno di infezione (ad es. mal di gola, febbre).

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.

Aldosteronismo primario:

I pazienti con iperaldosteronismo primario generalmente non risponderanno a medicinali antiipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'impiego di questo medicinale non è raccomandato.

Gravidanza:

La terapia con Prestalia 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 Prestalia. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con Prestalia deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Uso in pazienti con insufficienza renale:

Prestalia è controindicato in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

In pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina compresa tra 30 ml/min e 60 ml/min), la dose iniziale raccomandata di Prestalia è di 3,5 mg/2,5 mg a giorni alterni (vedere paragrafo 4.2). Il consueto follow-up medico in questi pazienti include il monitoraggio dei livelli di creatinina e di potassio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria dell'unico rene, 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 progressiva 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 con un diuretico. Ciò è più probabile che si verifichi nei pazienti con preesistente compromissione renale.

L'amlodipina può essere impiegata a dosi normali in pazienti con insufficienza renale. Modificazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlate con il grado di compromissione renale. L'amlodipina non è dializzabile.

Trapianto di rene:

Non vi è esperienza in merito alla somministrazione di Prestalia in pazienti sottoposti di recente ad un trapianto di rene; il trattamento con Prestalia non è pertanto raccomandato.

Iperensione renovascolare:

In pazienti affetti da stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria dell'unico rene funzionante trattati con ACE inibitori esiste un rischio aumentato di ipotensione ed insufficienza renale (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con diuretici può essere un fattore che contribuisce a tale condizione. La perdita di funzionalità renale può verificarsi con solo lievi alterazioni della creatinina sierica anche in pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale.

Uso in pazienti con funzionalità epatica compromessa:

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 Prestalia nei quali compaia ittero o un aumento significativo degli enzimi epatici devono sospendere il trattamento con Prestalia ed essere sottoposti ad un appropriato controllo medico (vedere paragrafo 4.8).

In pazienti con funzionalità epatica compromessa, l'emivita dell'amlodipina è prolungata ed i valori di AUC sono più elevati.

Uso in pazienti anziani:

L'inizio del trattamento e l'aumento del dosaggio devono essere considerati con cura nei pazienti anziani, in relazione alla funzionalità renale.

La funzionalità renale deve essere monitorata prima dell'aumento del dosaggio. Pertanto il follow-up medico deve includere il monitoraggio della creatinina e del potassio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Precauzioni d'impiego

Crisi ipertensive:

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

Uso in pazienti con insufficienza cardiaca:

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela.

Prestalia deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, poiché l'amlodipina può far aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

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 in pazienti affetti da grave ipertensione renina-dipendente (vedere 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 Prestalia.

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 una 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:

Gli ACE inibitori devono essere somministrati 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.

Razza:

Gli ACE inibitori provocano la comparsa di angioedema con maggiore frequenza nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti di altre razze.

Gli ACE inibitori possono essere meno efficaci 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 Prestalia è stata riportata la comparsa di tosse. Caratteristicamente, questa tosse 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, il perindopril può bloccare la formazione di angiotensina II conseguente alla liberazione compensatoria di renina. Il trattamento con Prestalia 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.

Iperpotassiemia:

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 iperpotassiemia includono insufficienza renale, peggioramento della funzionalità 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, da solo o in combinazione), 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, altri ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, acido acetilsalicilico in dosi superiori o uguali a 3 g al giorno, inibitori della COX-2 e FANS non selettivi, agenti immunosoppressori come ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim e 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 funzionalità renale, possono provocare un aumento significativo del potassio plasmatico. L'iperpotassiemia può indurre gravi aritmie, qualche volta fatali. Se l'uso concomitante di Prestalia e uno dei medicinali sopra menzionati è ritenuto appropriato, tali prodotti 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 Prestalia (vedere paragrafo 4.5).

Risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio:

La combinazione di Prestalia e risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Eccipienti:

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit totale di lattasi o sindrome di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

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).

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema:

L'uso concomitante degli ACE inibitori con sacubitril/valsartan è controindicato poiché aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). L'uso concomitante di ACE inibitori con racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e gliptine (come linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) può determinare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

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 del recettore dell'angiotensina II, FANS, eparine, agenti immunosoppressori quali ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim e cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo). L'associazione di Prestalia con questi medicinali aumenta il rischio di iperpotassiemia (vedere paragrafo 4.4). Pertanto, l'associazione di di Prestalia con i farmaci sopra citati non è raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequente il potassio sierico.

Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3):

Aliskiren:

In pazienti diabetici o con insufficienza renale, aumenta il rischio di iperpotassiemia, peggioramento della funzionalità renale e della morbilità cardiovascolare e mortalità.

Trattamenti extracorporei:

Trattamenti extracorporei che portano il sangue a contatto con superfici cariche negativamente quali la dialisi o l'emofiltrazione con alcune membrane ad alto flusso (ad es. membrane poliacrilonitriliche) e aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destran-solfato, a causa di un aumento del rischio di gravi reazioni anafilattiche (vedere paragrafo 4.3). Nel caso in cui tali trattamenti siano richiesti, si deve prendere in considerazione l'uso di un tipo diverso di membrana per dialisi o una diversa classe di medicinale antiipertensivo.

Sacubitril/valsartan:

L'uso concomitante di perindopril con sacubitril/valsartan è controindicato poiché la concomitante inibizione della neprilisina (NEP) 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 (vedere paragrafo 4.4):

Estramustina:

Rischio di eventi avversi aumentati come l'edema angioneurotico (angioedema).

Diuretici risparmiatori di potassio (ad es. triamterene, amiloride), potassio (sali):

Iperpotassiemia (potenzialmente letale), specialmente in presenza di insufficienza renale (effetto iperkaliemico additivo). Gli ACE inibitori non devono essere associati con sostanze iperkaliemizzanti, eccetto in caso di ipopotassiemia.

L'associazione di Prestalia con i farmaci sopra citati non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Se ciononostante l'uso concomitante dei farmaci 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 di seguito.

Litio:

Aumenti reversibili delle concentrazioni plasmatiche e della tossicità del litio sono stati riscontrati in seguito a somministrazione concomitante di litio e ACE inibitori. La somministrazione di Prestalia in corso di trattamento con litio non è raccomandata; tuttavia, se ritenuta necessaria, deve essere eseguito un accurato monitoraggio dei livelli plasmatici di litio (vedere paragrafo 4.4).

Dantrolene (infusione):

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

Uso concomitante che richiede particolare attenzione:

Agenti antidiabetici (insulina, agenti ipoglicemizzanti orali):

Studi epidemiologici hanno mostrato che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e medicinali antidiabetici (insulina, 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 insufficienza renale.

Baclofene:

Aumento dell'effetto antiipertensivo. Controllare la pressione arteriosa e, se necessario, adeguare il dosaggio dell'antiipertensivo.

Diuretici non risparmiatori di potassio:

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 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 il trattamento con Prestalia.

Nell'ipertensione arteriosa, nel caso in cui una precedente terapia con un diuretico abbia causato una deplezione salina e/o del volume, è necessario interrompere il diuretico prima di iniziare il trattamento con Prestalia, nel qual caso può essere reintrodotta successivamente un diuretico non risparmiatore di potassio. La funzionalità renale (livelli di creatinina) deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con Prestalia.

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%, precedentemente trattata con ACE inibitori e diuretici dell'ansa, rischio di iperpotassiemia, potenzialmente letale, specialmente se non si osservano le raccomandazioni prescrittive su questa associazione.

Prima di iniziare l'associazione, verificare l'assenza di iperpotassiemia e di compromissione renale.

Si raccomanda uno stretto controllo di potassiemia e creatininemia nel primo mese di trattamento, inizialmente una volta a settimana e in seguito mensilmente.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inclusa aspirina a dosi ≥ 3 g al giorno

Quando gli ACE inibitori sono somministrati contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (ad es. acido acetilsalicilico alla posologia antinfiammatoria, inibitori delle COX-2 e FANS non selettivi), si può verificare una diminuzione dell'effetto antiipertensivo. L'uso concomitante di Prestalia e FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzionalità renale, inclusa la possibile insufficienza renale acuta, e a un aumento dei livelli sierici di potassio, specialmente nei pazienti con una preesistente funzionalità renale ridotta. La combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e va data importanza al monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante, e in seguito periodicamente.

Ciclosporina:

Durante l'uso concomitante degli ACE inibitori e ciclosporina, si può manifestare iperpotassiemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Eparina:

Durante l'uso concomitante degli ACE inibitori ed eparina può verificarsi iperpotassiemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

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) (vedere paragrafo 4.4).

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).

Gliptine (come 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.

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 di Prestalia.

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

Uso concomitante che richiede attenzione:

Agenti antiipertensivi (quali beta-bloccanti) e vasodilatatori:

La somministrazione concomitante di questi farmaci può aumentare gli effetti ipotensivi di Prestalia. La somministrazione concomitante di nitroglicerina e altri nitrati o altri vasodilatatori può ridurre ulteriormente la pressione arteriosa e deve pertanto essere presa in considerazione con cautela.

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici:

La somministrazione concomitante di alcuni medicinali anestetici, antidepressivi triciclici ed antipsicotici con Prestalia, può provocare un'ulteriore diminuzione della pressione arteriosa.

Simpaticomimetici:

Gli agenti simpaticomimetici possono ridurre l'efficacia antiipertensiva di Prestalia.

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.

Amifostina:

Può potenziare l'effetto antiipertensivo dell'amlodipina.

Oro:

Reazioni nitritoidi (i sintomi comprendono vampate del viso, nausea, vomito ed ipotensione) sono state riportate raramente in pazienti in terapia con sali d'oro iniettabili (aurotiomalato di sodio) e terapia concomitante con ACE inibitori, incluso perindopril.

Pompelmo:

La somministrazione di Prestalia 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.

Tacrolimus:

Vi è il rischio di 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 un 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 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%). Si deve 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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

Prestalia non è raccomandato durante l'allattamento al seno. Si deve quindi decidere se interrompere l'allattamento al seno o interrompere il trattamento con Prestalia 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 funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (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 al seno, perindopril non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento al seno, 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 sono stati rilevati effetti sulla capacità riproduttiva o sulla fertilità.

Relativo all'amlodipina:

In alcuni 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 Prestalia sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Perindopril e amlodipina possono alterare lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se i pazienti manifestano capogiri, cefalea, affaticamento, o nausea, la loro capacità di reazione può essere compromessa.

Si raccomanda cautela con Prestalia soprattutto all'inizio del trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza:

Il profilo di sicurezza di Prestalia è stato valutato in uno studio controllato a 6 mesi che ha coinvolto 1.771 pazienti, 887 dei quali hanno ricevuto Prestalia, in uno studio controllato a 6 settimane che ha coinvolto 837 pazienti, 279 dei quali hanno ricevuto Prestalia, e in uno studio controllato con placebo a 8 settimane che ha coinvolto 1.581 pazienti, 249 dei quali hanno ricevuto Prestalia.

In questi studi clinici, rispetto agli eventi avversi noti dei singoli principi attivi, non è stato osservato nessun nuovo evento avverso significativo correlato alla combinazione.

Le seguenti reazioni avverse sono quelle riportate più frequentemente durante gli studi clinici: vertigini, tosse, edema.

Le reazioni avverse al farmaco precedentemente riportate nel corso degli studi clinici e/o durante la sorveglianza post-marketing con uno dei singoli componenti di Prestalia (perindopril e amlodipina) sono state elencate nella seguente tabella poiché possono manifestarsi con la combinazione a dose fissa dei due componenti.

Elenco in forma tabellare delle reazioni avverse:

In corso di trattamento con Prestalia, perindopril o amlodipina somministrati separatamente, sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati, che sono stati classificati in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA, secondo la seguente frequenza:

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza		
		Prestalia (Perindopril/Amlodipina)	Amlodipina	Perindopril
Infezioni ed 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 enzima 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
Patologie endocrine	Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)	-	-	Raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperpotassiemia (vedere paragrafo 4.4)	Non comune	-	Non comune*
	Iperglicemia	Non comune	Molto raro	-
	Iponatriemia	-	-	Non comune*
	Ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	-	-	Non comune*
Disturbi psichiatrici	Cambiamenti dell'umore (inclusa ansia)	-	Non comune	Non comune
	Insomnia	-	Non comune	-
	Depressione	-	Non comune	Non comune*
	Disturbi del sonno	-	-	Non comune
	Stato confusionale	-	Raro	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	Capogiri (specialmente all'inizio del trattamento)	Comune	Comune	Comune
	Cefalea (specialmente all'inizio del trattamento)	-	Comune	Comune
	Sonnolenza (specialmente all'inizio del trattamento)	-	Comune	Non comune*
	Disgeusia	-	Non comune	Comune
	Parestesia	-	Non comune	Comune
	Sincope	-	Non comune	Non comune*
	Ipoestesia	-	Non comune	-
	Tremore	-	Non comune	-
	Ipertonia	-	Molto raro	-
	Neuropatia periferica	-	Molto raro	-
	Accidenti cerebrovascolari possibilmente secondari ad un'eccessiva ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	-	-	Molto raro
	Patologie 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	-	-	Molto raro

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza		
		Prestalia (Perindopril/Amlodipina)	Amlodipina	Perindopril
	Infarto miocardico possibilmente secondario ad un'eccessiva ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro	Molto raro
	Aritmia (incluse bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)	-	Non comune	Molto raro
Patologie vascolari	Rossore	-	Comune	Raro*
	Ipotensione (ed effetti correlati all'ipotensione)	-	Non comune	Comune
	Vasculite	-	Molto raro	Non comune*
	Fenomeno di Raynaud	-	-	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Comune	Non comune	Comune
	Dispnea	-	Comune	Comune
	Broncospasmo	-	-	Non comune
	Polmonite eosinofila	-	-	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	-	Comune	Comune
	Nausea	-	Comune	Comune
	Vomito	-	Non comune	Comune
	Dispepsia	-	Comune	Comune
	Diarrea	-	Comune	Comune
	Costipazione	-	Comune	Comune
	Modifiche delle abitudini intestinali	-	Comune	-
	Secchezza delle fauci	-	Non comune	Non comune
	Iperplasia gengivale	-	Molto raro	-
	Pancreatite	-	Molto raro	Molto raro
	Gastrite	-	Molto raro	-
	Patologie epatobiliari	Epatite, ittero	-	Molto raro
Epatite citolitica o colestatica (vedere paragrafo 4.4)		-	-	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea, esantema	-	Non comune	Comune
	Prurito	-	Non comune	Comune
	Iperidrosi	-	Non comune	Non comune
	Alopecia	-	Non comune	-
	Porpora	-	Non comune	-
	Scolorimento della pelle	-	Non comune	-
	Pemfigo	-	-	Non comune*
	Angioedema di volto, estremità, labbra, membrane mucose, lingua, glottide e/o laringe (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro	Non comune
	Orticaria	-	Non comune	Non comune
	Reazione di fotosensibilizzazione	-	Molto raro	Non comune*
	Eritema multiforme	Non comune	Molto raro	Molto raro
	Edema di Quincke	-	Molto raro	-
	Sindrome di Stevens-Johnson	-	Molto raro	-
	Dermatite esfoliativa	-	Molto raro	-
	Necrolisi Epidermica Tossica	-	Non nota	-
Aggravamento della psoriasi	-	-	Raro	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Mal di schiena	-	Non comune	-
	Gonfiore articolare (gonfiore alle caviglie)	-	Comune	-
	Crampi muscolari	-	Comune	Comune
	Artralgia, mialgia	-	Non comune	Non comune*
Patologie renali e urinarie	Disturbi della minzione, nicturia, pollachiuria	-	Non comune	-
	Compromissione renale	-	-	Non comune
	Insufficienza renale acuta	-	-	Raro
	Anuria/Oliguria	-	-	Raro*
	Disfunzione erettile	-	Non comune	Non comune

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza		
		Prestalia (Perindopril/Amlodipina)	Amlodipina	Perindopril
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Ginecomastia	-	Non comune	-
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema periferico	Comune		Non comune*
	Edema		Molto Comune	
	Affaticamento	Non comune	Comune	-
	Astenia	-	Comune	Comune
	Dolore toracico	-	Non comune	Non comune*
	Malessere	-	Non comune	Non comune*
	Dolore	-	Non comune	-
	Piressia	-	-	Non comune*
Esami diagnostici	Incremento ponderale, calo ponderale	-	Non comune	-
	Aumento dell'urea ematica	-	-	Non comune*
	Aumento della creatinina sierica	-	-	Non comune*
	Aumento dei livelli di bilirubina sierica	-	-	Raro
	Aumento degli enzimi epatici	-	Molto raro	Raro
	Diminuzione dei livelli di emoglobina e di ematocrito	-	-	Molto raro
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Caduta	-	-	Non comune*

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

Informazioni aggiuntive sulla combinazione perindopril/amlodipina:

Uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 8 settimane ha dimostrato che l'edema periferico, un effetto indesiderato noto dell'amlodipina, è stato osservato ad un'incidenza inferiore in pazienti che avevano ricevuto la combinazione perindopril 3,5 mg/amlodipina 2,5 mg rispetto a quelli che avevano ricevuto 5 mg amlodipina da sola (1,6% e 4,9% rispettivamente).

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 vi sono informazioni sul sovradosaggio di Prestalia.

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 supporto cardiovascolare attivo che comprende 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 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, entro 2 ore dall'assunzione di 10 mg di amlodipina, riduce in maniera significativa l'assorbimento di amlodipina.

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

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: Agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina, ACE inibitori e calcio-antagonisti, codice ATC: C09BB04.

Meccanismo di azione:

Prestalia combina due composti antiipertensivi con meccanismi complementari di controllo della pressione sanguigna in pazienti con ipertensione essenziale: l'amlodipina appartiene alla classe dei calcio antagonisti e il perindopril alla classe di medicinali inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

La combinazione di questi principi attivi ha un effetto antiipertensivo additivo.

Effetti farmacodinamici:

Perindopril:

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'eso-peptidasi 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 callicreina-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 alcuni dei loro 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.

Amlodipina:

L'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 vascolare.

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 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 variante o di Prinzmetal).

Efficacia e sicurezza clinica:

Perindopril/Amlodipina:

In uno studio clinico a disegno fattoriale, a gruppi paralleli, controllato con placebo, randomizzato in doppio cieco, multicentrico, della durata di 8 settimane, condotto su 1.581 pazienti con ipertensione da lieve a moderata, la combinazione perindopril 3,5 mg/amlodipina 2,5 mg ha ridotto clinicamente ed in modo statisticamente significativo la pressione sanguigna media sistolica/diastolica (SBP/DBP) di 22,0/13,6 mmHg rispetto a placebo (14,2/9,3 mmHg), perindopril 3,5 mg (16,3/9,7 mmHg) e amlodipina 2,5 mg (16,0/10,3 mmHg) ($p < 0,001$ per tutti i confronti).

In uno studio clinico con controllo attivo, randomizzato in doppio cieco, multicentrico, della durata di 6 mesi, 1.774 pazienti con ipertensione da lieve a moderata hanno ricevuto perindopril 3,5 mg/amlodipina 2,5 mg, titolate a 7 mg/5 mg e 14 mg/10 mg, poi a 14 mg/10 mg in combinazione con indapamide 1,5 mg, o una strategia terapeutica con valsartan-amlodipina (80 mg valsartan titolato a 160 mg e a valsartan/amlodipina 160 mg/5 mg, poi a valsartan/amlodipina 160 mg/10 mg).

A 3 mesi, la strategia con Prestalia ha mostrato una riduzione media di SBP/DBP clinicamente e statisticamente significativa (25,9/16,9 mmHg) rispetto alla strategia con valsartan-amlodipina (23,6/15,5 mmHg) ($p < 0,001$ per tutti i confronti). La pressione sanguigna è stata controllata nel 56,4% dei pazienti trattati con la strategia con Prestalia rispetto al 49,0% dei pazienti trattati con la strategia con valsartan-amlodipina ($p = 0,002$), e la percentuale di responder è stata di 87,4% rispetto a 81,6%, rispettivamente ($p < 0,001$). La superiorità della strategia con Prestalia rispetto alla strategia con valsartan-amlodipina nella riduzione della pressione sanguigna e nella percentuale di responder è stata osservata dal primo mese e mantenuta ad ogni visita fino a 6 mesi.

Questi risultati sono stati confermati dal monitoraggio automatizzato della pressione sanguigna a 24 ore (ABPM), eseguito in un sottogruppo di 1.029 pazienti. A 3 mesi e 6 mesi, la diminuzione della pressione sanguigna media SBP e DBP oltre le 24 ore è stata maggiore con Prestalia (15,5/9,4 mmHg e 17/10,4 mmHg, rispettivamente) rispetto alla strategia con valsartan-amlodipina (12,7/8,0 mmHg e 14,7/9,2 mmHg, rispettivamente) ($p \leq 0,001$). Nel follow-up a 8 mesi in aperto su 1.554 pazienti, il profilo di sicurezza di Prestalia è risultato essere in linea con i profili di sicurezza di perindopril e amlodipina

In uno studio con controllo attivo, randomizzato in doppio cieco, multicentrico, della durata di 9 mesi 3.270 pazienti con ipertensione da lieve a grave hanno ricevuto perindopril/amlodipina 3,5 mg/2,5 mg, titolata a 7 mg/5 mg, 14 mg/5 mg e poi 14 mg/10 mg, o una strategia irbesartan-idroclorotiazide (irbesartan 150 mg, in seguito irbesartan/idroclorotiazide 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg e 300 mg/25 mg).

La percentuale di pazienti con pressione arteriosa controllata in modo statisticamente significativo è risultata aumentata con ciascuna dose di trattamento con perindopril/amlodipina ad ogni tempo di valutazione ($p < 0,001$ fino a 3 mesi, e $p \leq 0,003$ fino a 6 mesi). Dopo 6 mesi di trattamento, la riduzione media della pressione sanguigna è risultata simile nel gruppo perindopril/amlodipina (22,0/10,1 mmHg) e nel gruppo irbesartan-idroclorotiazide (22,5/9,6 mmHg) sia per SBP ($p = 0,116$) che DBP ($p = 0,050$).

Le più comuni reazioni avverse negli studi clinici sono state vertigini, tosse ed edema (vedere paragrafo 4.8).

Le reazioni avverse riportate negli studi clinici erano in accordo con quelle previste dai profili di sicurezza dei componenti perindopril e amlodipina.

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 renale e/o cardiovascolare e sulla mortalità, 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

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

Perindopril:

Assorbimento:

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di perindopril è rapido e il picco di concentrazione è raggiunto 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.

Amlodipina:

Assorbimento, distribuzione, legame con le proteine plasmatiche:

Dopo assunzione orale di dosi terapeutiche, amlodipina è ben assorbita con livelli di picco plasmatico entro le 6-12 ore dalla somministrazione della dose. 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; il 10% viene eliminato con le urine come molecola base e il 60% in forma metabolizzata.

Popolazioni speciali:

Popolazione pediatrica (età inferiore a 18 anni):

Non sono disponibili dati farmacocinetici nella popolazione pediatrica.

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 un aumento dell'AUC e dell'emivita di eliminazione del medicinale.

L'inizio del trattamento e l'aumento del dosaggio devono essere svolti con cautela in pazienti anziani in relazione alla funzionalità renale.

L'eliminazione del perindoprilato è ridotta negli anziani. La funzionalità renale deve essere monitorata prima dell'aumento del dosaggio. Pertanto, il consueto follow-up medico includerà il monitoraggio della creatinina e del potassio (vedere paragrafi 4.2 and 4.4).

Compromissione renale:

In pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina compresa tra 30 ml/min e 60 ml/min), la dose iniziale raccomandata di Prestalia è di 3,5 mg/2,5 mg a giorni alterni (vedere paragrafo 4.2).

La farmacocinetica dell'amlodipina non è influenzata in modo significativo dalla compromissione renale. L'amlodipina non è dializzabile.

L'eliminazione del perindoprilato è ridotta in pazienti con insufficienza cardiaca o renale.

Pertanto, il consueto follow-up medico include il monitoraggio della creatinina e del potassio (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione epatica:

Deve essere adottata cautela in pazienti con malattie epatiche (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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%.

La clearance di dialisi del perindoprilato è uguale a 70 ml/min. La cinetica del perindopril è modificata in pazienti con cirrosi: la clearance epatica della molecola madre è ridotta della metà. Tuttavia, la quantità di perindoprilato formatasi non viene ridotta e quindi non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Perindopril/Amlodipina:

Uno studio preclinico di sicurezza ha dimostrato che la combinazione di perindopril e amlodipina è stata ben tollerata nei ratti. I risultati ottenuti dallo studio di tossicità orale a 13 settimane nei ratti sono stati coerenti con quelli di perindopril e amlodipina quando entrambi i principi attivi sono somministrati da soli. Non sono state osservate ulteriori tossicità o aumento della gravità delle tossicità che sono state associate ad entrambi i componenti.

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.

In studi a lungo termine in ratti e topi non è stata osservata carcinogenesi.

La fertilità non è stata compromessa nei ratti sia maschi che femmine.

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 carcinogenesi. 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 genico 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.

Contenitore da 10 compresse: una volta aperto, Prestalia deve essere utilizzato entro 10 giorni.

Contenitore da 28 o 30 compresse: una volta aperto, Prestalia deve essere utilizzato entro 30 giorni.

Contenitore da 100 compresse: una volta aperto, Prestalia deve essere utilizzato entro 90 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, 30 o 100 compresse in contenitore di polipropilene, munito di un tappo in polietilene a bassa densità contenente un gel essiccante (silice) ed un riduttore di flusso di polietilene a bassa densità.
Confezione da 1 contenitore da 10 compresse.
Confezione da 1 contenitore da 28 compresse.
Confezione da 3 contenitori da 28 compresse.
Confezione da 1 contenitore da 30 compresse.
Confezione da 2 contenitori da 30 compresse.
Confezione da 3 contenitori da 30 compresse.
Confezione da 1 contenitore da 100 compresse.
Confezione da 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

Per il RMS (Italia):
Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex – Francia

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

043148168 - "3,5 MG/2,5 MG COMPRESSE" 1 CONTENITORE IN PP DA 10 COMPRESSE
043148182 - "3,5 MG/2,5 MG COMPRESSE" 1 CONTENITORE IN PP DA 28 COMPRESSE
043148194 - "3,5 MG/2,5 MG COMPRESSE" 3 CONTENITORI IN PP DA 28 COMPRESSE
043148016 - "3,5 MG/2,5 MG COMPRESSE" 1 CONTENITORE IN PP DA 30 COMPRESSE
043148028 - "3,5 MG/2,5 MG COMPRESSE" 2 CONTENITORI IN PP DA 30 COMPRESSE
043148030 - "3,5 MG/2,5 MG COMPRESSE" 3 CONTENITORI IN PP DA 30 COMPRESSE
043148042 - "3,5 MG/2,5 MG COMPRESSE" 1 CONTENITORE IN PP DA 100 COMPRESSE
043148055 - "3,5 MG/2,5 MG COMPRESSE" 5 CONTENITORI IN PP DA 100 COMPRESSE
043148170 - "7 MG/5 MG COMPRESSE" 1 CONTENITORE IN PP DA 10 COMPRESSE
043148206 - "7 MG/5 MG COMPRESSE" 1 CONTENITORE IN PP DA 28 COMPRESSE
043148218 - "7 MG/5 MG COMPRESSE" 3 CONTENITORI IN PP DA 28 COMPRESSE
043148067 - "7 MG/5 MG COMPRESSE" 1 CONTENITORE IN PP DA 30 COMPRESSE
043148079 - "7 MG/5 MG COMPRESSE" 2 CONTENITORI IN PP DA 30 COMPRESSE
043148081 - "7 MG/5 MG COMPRESSE" 3 CONTENITORI IN PP DA 30 COMPRESSE
043148093 - "7 MG/5 MG COMPRESSE" 1 CONTENITORE IN PP DA 100 COMPRESSE
043148105 - "7 MG/5 MG COMPRESSE" 5 CONTENITORI IN PP DA 100 COMPRESSE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 1 Agosto 2015
Data dell'ultimo rinnovo: 19 Marzo 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco