

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Reaptan 5 mg/5 mg compresse  
[Reaptan 5 mg/10 mg] compresse  
[Reaptan 10 mg/5 mg] compresse  
[Reaptan 10 mg/10 mg] compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 3,395 mg di perindopril equivalente a 5 mg di perindopril arginina e 6,935 mg di amlodipina besilato equivalente a 5 mg di amlodipina.

[Una compressa contiene 3,395 mg di perindopril equivalente a 5 mg di perindopril arginina e 13,870 mg di amlodipina besilato equivalente a 10 mg di amlodipina]

[Una compressa contiene 6,790 mg di perindopril equivalente a 10 mg di perindopril arginina e 6,935 mg di amlodipina besilato equivalente a 5 mg di amlodipina]


[Una compressa contiene 6,790 mg di perindopril equivalente a 10 mg di perindopril arginina e 13,870 mg di amlodipina besilato equivalente a 10 mg di amlodipina]


Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato.


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


### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa di colore bianco, di forma allungata, con l'indicazione 5/5 impressa su un lato e con  sull'altro.

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

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

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

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

Uso orale.

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

L'associazione in dose fissa non è idonea per la terapia iniziale.

Se è richiesta una modifica della posologia, si può modificare la dose di Reaptan o prendere in considerazione di eseguire un aggiustamento individuale con una associazione libera.

#### *Popolazioni speciali*

##### *Insufficienza renale e anziani (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)*

L'eliminazione del perindoprilato è ridotta negli anziani e nei pazienti con insufficienza renale. Pertanto il consueto follow-up medico includerà il monitoraggio frequente della creatinina e del potassio. Reaptan può essere somministrato ai pazienti con Clcr  $\geq$  60ml/min e non è idoneo per i pazienti con Clcr  $<$  60ml/min. In questi pazienti si raccomanda di eseguire un aggiustamento individuale della dose con i monocomposti.

Amlodipina usata a dosaggi analoghi in pazienti anziani e giovani è ugualmente ben tollerata. Nei pazienti anziani si raccomandano i dosaggi normalmente utilizzati, ma l'aumento di dosaggio va considerato con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Modificazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlate con il grado di compromissione renale. Amlodipina non è dializzabile.

##### *Insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)*

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

##### *Popolazione pediatrica*

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

### **4.3 Controindicazioni**

#### *Relative al perindopril*

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

#### *Relative all'amlodipina*

- Ipotensione grave
- Ipersensibilità al principio attivo o ai derivati delle diidropiridine
- Shock (incluso shock cardiogeno)
- Ostruzione dell'efflusso ventricolare sinistro (es. stenosi aortica di grado elevato)

- Insufficienza cardiaca con instabilità emodinamica dopo infarto acuto del miocardio

#### *Relative a Reaptan*

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

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

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

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

##### Relative al perindopril

##### *Avvertenze speciali*

##### *Ipersensibilità/Angioedema*

Un angioedema al volto, alle estremità, alle labbra, alle membrane mucose, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe è stato raramente segnalato in pazienti trattati con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso il perindopril (vedere paragrafo 4.8); ciò può verificarsi in qualsiasi momento durante la terapia. In questi casi, il trattamento con Reaptan deve essere sospeso immediatamente e un monitoraggio appropriato deve essere iniziato e continuato sino alla completa risoluzione dei sintomi. Nei casi in cui l'edema era limitato al volto e alle labbra, la condizione si è in genere risolta senza trattamento, benché gli antiistaminici siano stati utili per dare sollievo ai sintomi.

L'angioedema associato ad un edema laringeo può essere fatale. Nel caso di edema alla lingua, alla glottide o alla laringe, che può provocare l'ostruzione delle vie aeree, deve essere prontamente instaurata una terapia di emergenza. Essa può comprendere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento delle vie aeree pervie. Il paziente deve essere tenuto sotto stretto controllo medico fino alla completa e mantenuta risoluzione dei sintomi.

I pazienti con una anamnesi di angioedema non legato all'assunzione di un ACE-inibitore potrebbero essere maggiormente a rischio di comparsa di angioedema durante la somministrazione di un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.3).

Raramente è stato segnalato angioedema intestinale nei pazienti in trattamento con ACE-inibitori. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi in assenza di un'anamnesi di angioedema precedente del viso e i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato tramite procedure che includevano TAC addominale o ecografia o con la chirurgia e i sintomi si sono risolti dopo la sospensione dell'ACE-inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale di pazienti in trattamento con ACE-inibitori che presentano dolore addominale (vedere paragrafo 4.8).

L'uso concomitante di perindopril con sacubitril/valsartan è controindicato a causa dell'aumentato rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere cominciato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di perindopril. Se il trattamento con sacubitril/valsartan viene interrotto, la terapia con perindopril non deve essere cominciata prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Anche l'uso concomitante di altri inibitori di NEP (ad es. racecadotril) e ACE inibitori aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, nei pazienti che assumono perindopril, si rende necessaria una accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio prima di cominciare il trattamento con gli inibitori di NEP (ad es. racecadotril).

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

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

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

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

#### Reazioni anafilattoidi durante desensibilizzazione

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

#### Neutropenia/Agranulocitosi/Trombocitopenia/Anemia

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

#### Iperensione renovascolare

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

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplici blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplici blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

#### Aldosteronismo primario

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

#### Gravidanza

La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

### *Precauzioni d'impiego*

#### Ipotensione

Gli ACE-inibitori possono provocare una caduta della pressione arteriosa. Raramente si osserva ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata ed è più probabile che si manifesti in pazienti ipovolemici, ad es. in seguito a un trattamento diuretico, ad un regime alimentare a ridotto contenuto di sale, a dialisi, a diarrea o vomito, o affetti da grave ipertensione renina-dipendente (vedere i paragrafi 4.5 e 4.8). In pazienti ad alto rischio di ipotensione sintomatica, la pressione arteriosa, la funzione renale e i livelli sierici di potassio devono essere monitorati strettamente durante il trattamento con Reaptan. Analoghe considerazioni valgono per i pazienti con cardiopatia ischemica o disturbi cerebrovascolari nei quali un'eccessiva caduta della pressione arteriosa può portare ad un infarto miocardico o ad un evento cerebrovascolare.

Se dovesse manifestarsi ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve essere somministrata un'infusione endovenosa di soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). La comparsa di una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione alla somministrazione di ulteriori dosi, che generalmente può avvenire senza difficoltà dopo aumento della pressione arteriosa per espansione della volemia.

#### Stenosi della valvola aortica e mitrale/cardiomiopatia ipertrofica

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

#### Compromissione renale

Nei casi di insufficienza renale (clearance della creatinina <60 ml/min) è raccomandata una titolazione individualizzata della dose con i monocomponenti (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti con insufficienza renale, un regolare controllo del potassio e della creatinina fanno parte della pratica medica corrente (vedere paragrafo 4.8).

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria di un rene solitario trattati con ACE-inibitori, è stato osservato un aumento del tasso ematico di urea e della creatinina sierica, generalmente reversibile con interruzione del trattamento. Ciò è probabile soprattutto nei pazienti con insufficienza renale. La contemporanea presenza di ipertensione renovascolare aumenta il rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale. In alcuni pazienti ipertesi senza apparente malattia renovascolare pregressa è stato riscontrato un aumento generalmente lieve e transitorio del tasso ematico di urea e della creatinina sierica, soprattutto quando il perindopril è stato somministrato in concomitanza ad un diuretico. Ciò è più probabile che si verifichi nei pazienti con preesistente compromissione renale.

#### Insufficienza epatica

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

#### Razza

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

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

### Tosse

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

### Intervento chirurgico/anestesia

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

### Iperkaliemia

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

### Pazienti diabetici

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

### Relative all'amlodipina

#### Precauzioni d'impiego

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

#### Insufficienza cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela.

In uno studio clinico a lungo termine, controllato con placebo, in pazienti con insufficienza cardiaca grave (classe III e IV NYHA) amlodipina è stata associata a un maggior numero di casi di edema polmonare rispetto al placebo (vedere paragrafo 5.1). I bloccanti dei canali del calcio, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, poiché possono far aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

#### Insufficienza epatica

L'emivita plasmatica di amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono maggiori in pazienti con funzionalità epatica compromessa; per questi pazienti non sono stati stabiliti specifici dosaggi. Amlodipina

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

#### Pazienti anziani

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

#### Insufficienza renale

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

#### Relative a Reaptan

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

#### Precauzioni d'impiego

##### Eccipienti

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

##### Interazioni

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

##### Relative al perindopril

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

##### *Farmaci che inducono iperkaliemia:*

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

##### *Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3):*

- **Aliskiren:** Nei pazienti diabetici o con insufficienza renale, rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzione renale e aumento della morbilità cardiovascolare e della mortalità.
- **Trattamenti extracorporei:** I trattamenti extracorporei che causano il contatto del sangue con superfici caricate negativamente come la dialisi o l'emofiltrazione con alcuni tipi di membrana ad alto flusso (ad es. membrane poliacrilonitriliche) e l'afesi delle lipoproteine a bassa densità con destrano solfato, a causa dell'aumentato rischio di reazioni anafilattoidi gravi (vedere paragrafo 4.3). Se tali trattamenti sono necessari, dovrebbe essere considerato l'utilizzo di un diverso tipo di membrana dialitica o una diversa classe di farmaci antipertensivi.

- **Sacubitril/valsartan:** L'uso concomitante di perindopril con sacubitril/valsartan è controindicato poiché la concomitante inibizione della neprilisina e dell'enzima di conversione (ACE) dell'angiotensina I, può aumentare il rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere cominciato prima che siano trascorse 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di perindopril. La terapia con perindopril non deve essere cominciata prima che siano trascorse 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)

Uso concomitante non raccomandato (vedere paragrafo 4.4):

- **Aliskiren:** In pazienti diversi dai diabetici o da quelli con danni renali, rischio di iperkaliemia, peggioramento della funzione renale e aumento della morbilità e della mortalità cardiovascolare.
- **Terapia concomitante con ACE inibitore e bloccante dei recettori dell'angiotensina:** È stato riportato in letteratura che in pazienti con malattia aterosclerotica conclamata, insufficienza cardiaca o diabete con danno d'organo terminale, la terapia concomitante con ACE inibitore e bloccante del recettore dell'angiotensina è associata ad una più elevata frequenza di ipotensione, sincope, iperkaliemia e peggioramento della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) in confronto all'uso di un singolo agente del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Il doppio blocco (ad es. associando un ACE inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II) deve essere limitato a casi definiti singolarmente con stretto monitoraggio della funzionalità renale, livelli di potassio e pressione sanguigna.
- **Estramustina:** Rischio di un aumento degli effetti avversi come edema angioneurotico (angioedema).
- **Co-trimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo):** I pazienti che assumono co-trimossazolo come terapia concomitante, possono presentare un aumento del rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).
- **Diuretici risparmiatori di potassio (es. triamterene, amiloride), sali contenenti potassio:** Iperkaliemia (potenzialmente letale), in particolare in combinazione con insufficienza renale (effetto iperkaliemico additivo). L'associazione di perindopril con i farmaci sopramenzionati non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Se, nonostante ciò, l'uso concomitante è indicato, devono essere usati con cautela e con un monitoraggio frequente del potassio sierico. Per l'uso dello spironolattone nell'insufficienza cardiaca, fare riferimento a quanto riportato di seguito.
- **Litio:** Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio (grave neurotossicità) sono stati riscontrati durante la somministrazione concomitante di litio e ACE-inibitori. L'associazione di perindopril e litio non è raccomandata. Se l'associazione si dimostra necessaria, deve essere eseguito un accurato monitoraggio dei livelli plasmatici di litio (vedere paragrafo 4.4).

Uso concomitante che richiede particolare attenzione

- **Antidiabetici (insulina, agenti ipoglicemizzanti orali):** Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e farmaci antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti orali) possono causare un aumento dell'effetto di abbassamento del glucosio ematico con rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno sembra verificarsi maggiormente durante le prime settimane del trattamento in associazione e in pazienti con danno renale.
- **Diuretici non risparmiatori di potassio:** Pazienti che assumono diuretici, e specialmente quelli che presentano deplezione del volume e/o salina, possono presentare una eccessiva riduzione della pressione sanguigna dopo l'inizio della terapia con un ACE inibitore. La possibilità di effetti ipotensivi può essere ridotta con l'interruzione del diuretico, con l'aumento del volume o con l'assunzione di sale prima di iniziare la terapia con dosi basse e progressive di perindopril. Nell'ipertensione arteriosa, quando la terapia diuretica iniziale può aver causato deplezione di sale/volume, il diuretico deve essere interrotto prima di iniziare l'ACE inibitore, nel qual caso un diuretico non risparmiatore di potassio può essere successivamente reintrodotta o l'ACE inibitore deve essere iniziato con un basso dosaggio e progressivamente aumentato. Nell'insufficienza cardiaca congestizia trattata con diuretici, l'ACE inibitore deve essere iniziato con un dosaggio molto basso, possibilmente dopo la riduzione del dosaggio del diuretico non risparmiatore di potassio associato.



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

- **Diuretici risparmiatori di potassio (eplerenone, spironolattone):** Con eplerenone o spironolattone a dosi tra 12,5 mg e 50 mg al giorno e con basse dosi di ACE inibitori: nel trattamento dell'insufficienza cardiaca di classe II-IV (NYHA) con frazione di eiezione <40%, precedentemente trattata con ACE inibitori e diuretici dell'ansa, rischio di iperkaliemia, potenzialmente letale, specialmente in caso di non osservanza delle raccomandazioni prescrittive di questa associazione. Prima di iniziare l'associazione, controllare l'assenza di iperkaliemia e danno renale. Uno stretto monitoraggio della kaliemia e creatinemia è raccomandato una volta a settimana nel primo mese di trattamento e, successivamente una volta al mese.
- **Racecadotril:** È noto che gli ACE inibitori (ad es. perindopril) possono causare angioedema. Questo rischio può essere aumentato quando usati in concomitanza con racecadotril (un medicinale utilizzato per il trattamento della diarrea acuta).
- **Inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus):** I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR possono presentare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).
- **Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inclusa aspirina  $\geq 3$  g al giorno:** Quando gli ACE-inibitori vengono somministrati contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (ad es. acido acetilsalicilico a regimi di dosaggio antinfiammatorio, inibitori delle COX-2 e FANS non selettivi), può verificarsi una attenuazione dell'effetto antipertensivo. L'uso concomitante di ACE-inibitori e di FANS può portare ad un maggiore rischio di un peggioramento della funzionalità renale, compresa possibile insufficienza renale acuta, e a un aumento del potassio sierico in particolare nei pazienti con preesistente insufficienza renale. Tale combinazione deve essere somministrata con cautela, in particolare nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e in seguito periodicamente.

#### *Uso concomitante che richiede qualche attenzione*

- **Gliptine (linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina):** Aumento del rischio di angioedema, dovuto alla diminuzione dell'attività della dipeptidil peptidasi IV (DPP-IV) causata dalla gliptina, in pazienti co-trattati con ACE inibitori.
- **Simpaticomimetici:** I simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antiipertensivi degli ACE-inibitori.
- **Oro:** In pazienti in terapia con sali d'oro iniettabili (aurotiomalato di sodio) e concomitante terapia con ACE-inibitori, incluso il perindopril sono state riportate raramente reazioni nitritoidi (i sintomi includono iperemia del viso, nausea, vomito ed ipotensione).

#### Relative all'amlodipina

#### *Uso concomitante non raccomandato*

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

#### *Uso concomitante che richiede particolare attenzione*

- **Induttori del CYP3A4:** L'uso concomitante degli induttori del CYP3A4 può far variare le concentrazioni plasmatiche di amlodipina. Pertanto, la pressione del sangue deve essere controllata e deve essere presa in considerazione una regolazione del dosaggio sia durante che dopo la

somministrazione concomitante, in particolare, con gli induttori potenti del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, hypericum perforatum).

- **Inibitori del CYP3A4:** l'uso concomitante di amlodipina con inibitori del CYP3A4 potenti o moderati (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento del dosaggio.

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

#### *Uso concomitante da tenere in considerazione*

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

- **Tacrolimus:** Vi è il rischio di aumento dei livelli ematici di tacrolimus in caso di co-somministrazione con amlodipina. Al fine di evitare fenomeni di tossicità da tacrolimus, la somministrazione di amlodipina in pazienti trattati con tacrolimus, richiede il monitoraggio dei livelli ematici di tacrolimus e l'aggiustamento della dose di tacrolimus quando opportuno.
- **Meccanismo target di Rapamicina (inibitore di mTOR):** Gli inibitori di mTOR come sirolimus, temsirolimus ed everolimus, sono substrati dell'enzima CYP3A. Amlodipina è un debole inibitore di CYP3A. Quando gli inibitori di mTOR sono utilizzati in combinazione con amlodipina, può aumentare l'esposizione agli inibitori di mTOR.
- **Ciclosporina:** Non sono stati condotti studi di interazione farmacologica con ciclosporina e amlodipina in volontari sani o altre popolazioni ad eccezione dei pazienti con trapianto renale, in cui sono stati osservati aumenti variabili pre-dose (in media 0% - 40%) della concentrazione di ciclosporina. Si deve prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli di ciclosporina in pazienti con trapianto renale trattati con amlodipina, ed effettuare una riduzione della dose di ciclosporina, se necessario.
- **Simvastatina:** La co-somministrazione di dosi multiple di 10 mg di amlodipina con 80 mg di simvastatina ha determinato un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina rispetto alla sola simvastatina. Limitare la dose di simvastatina nei pazienti che assumono 20 mg di amlodipina al giorno.

#### *Altre combinazioni:*

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

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

#### *Relative a Reaptan*

#### *Uso concomitante che richiede particolare attenzione*

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

#### *Uso concomitante da tenere sotto sorveglianza*

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

- Corticosteroidi, tetracosactide: riduzione dell'effetto antiipertensivo (ritenzione di acqua e sale da parte dei corticosteroidi).
- Alfa-bloccanti (prazosina, alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina): aumentato effetto antiipertensivo ed aumentato rischio di ipotensione ortostatica.
- Amifostina: può potenziare l'effetto antiipertensivo dell'amlodipina.
- Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici: aumentato effetto antiipertensivo e aumentato rischio di ipotensione ortostatica.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

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

##### Gravidanza

##### *Relativo al perindopril*

L'uso di ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di ACE inibitori è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica riguardante il rischio di teratogenicità in seguito all'esposizione agli ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. In caso di gravidanza accertata, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo e il terzo trimestre induce fetotossicità (diminuzione della funzione renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente monitorati per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

##### *Relativo all'amlodipina*

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

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

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

##### Allattamento

### Relativo al perindopril

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

### Relativo all'amlodipina

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

### Fertilità

#### Relativo al perindopril

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

#### Relativo all'amlodipina

In pazienti trattati con bloccanti dei canali calcio, sono state riportate modificazioni biochimiche reversibili alla testa degli spermatozoi. Non sono disponibili dati clinici sufficienti sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati riportati effetti indesiderati sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di Reaptan sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Amlodipina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se i pazienti che assumono amlodipina soffrono di capogiri, cefalea, affaticamento, o nausea, la loro capacità di reazione può essere compromessa. Si raccomanda cautela soprattutto all'inizio del trattamento.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### a. Riassunto del profilo di sicurezza

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

### b. Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

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

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

Classificazione sistemica organica secondo MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza	
		Amlodipina	Perindopril
<b>Infezioni e infestazioni</b>	Rinite	Non comune	Molto raro
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Eosinofilia	-	Non comune*
	Leucopenia/neutropenia (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Molto raro
	Agranulocitosi o pancitopenia (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Molto raro
	Anemia emolitica enzimatica specifica in pazienti con una deficienza congenita di G-6PDH (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Ipersensibilità	Molto raro	Non comune
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	-	Non comune*
	Iperkaliemia reversibile alla sospensione (vedere paragrafo 4.4)	-	Non comune*
	Iponatriemia	-	Non comune*
	Iperglicemia	Molto raro	-
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Insomnia	Non comune	-
	Alterazioni dell'umore (inclusa ansia)	Non comune	Non comune
	Depressione	Non comune	-
	Disturbi del sonno	-	Non comune
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Sonnolenza (specialmente all'inizio del trattamento)	Comune	Non comune*
	Capogiri (specialmente all'inizio del trattamento)	Comune	Comune
	Cefalea (specialmente all'inizio del trattamento)	Comune	Comune
	Disgeusia	Non comune	Comune
	Tremore	Non comune	-
	Ipoestesia	Non comune	-

	Parestesia	Non comune	Comune
	Sincope	Non comune	Non comune*
	Stato confusionale	Raro	Molto raro
	Ipertonia	Molto raro	-
	Neuropatia periferica	Molto raro	-
	Ictus cerebrovascolare secondario ad un'eccessiva ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Disturbi extrapiramidali (sindrome extrapiramidale)	Non nota	-
<b>Patologie dell'occhio</b>	Disturbi della visione	Comune	Comune
	Diplopia	Comune	-
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Tinnito	Non comune	Comune
	Vertigini	-	Comune
<b>Patologie cardiache</b>	Palpitazioni	Comune	Non comune*
	Tachicardia	-	Non comune*
	Angina pectoris (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Infarto miocardico, in qualche modo secondario ad un'eccessiva ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Molto raro
	Aritmia (incluso bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)	Non comune	Molto raro
<b>Patologie vascolari</b>	Vampate	Comune	-
	Ipotensione (ed effetti correlati all'ipotensione)	Non comune	Comune
	Vasculite	Molto raro	Non comune*
	Fenomeno di Raynaud	-	Non nota
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Dispnea	Comune	Comune
	Tosse	Non comune	Comune
	Broncospasma	-	Non comune
	Polmonite eosinofila	-	Molto raro
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Iperplasia gengivale	Molto raro	-
	Dolore addominale	Comune	Comune
	Nausea	Comune	Comune
	Vomito	Non comune	Comune
	Dispepsia	Comune	Comune
	Abitudini intestinali alterate	Comune	-
	Secchezza del cavo orale	Non comune	Non comune
	Diarrea	Comune	Comune
	Costipazione	Comune	Comune
	Pancreatite	Molto raro	Molto raro
	Gastrite	Molto raro	-
<b>Patologie</b>	Epatite, ittero	Molto raro	-

<b>epatobiliari</b>	Epatite citolitica o colestatica (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Aumento degli enzimi epatici (nella maggior parte dei casi dovuto a colestasi)	Molto raro	-
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Edema di Quincke	Molto raro	-
	Angioedema di volto, estremità, labbra, membrane mucose, lingua, glottide e/o laringe (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Non comune
	Eritema multiforme	Molto raro	Molto raro
	Alopecia	Non comune	-
	Porpora	Non comune	-
	Scolorimento della pelle	Non comune	-
	Iperidrosi	Non comune	Non comune
	Prurito	Non comune	Comune
	Rash cutaneo, esantema	Non comune	Comune
	Orticaria (vedere paragrafo 4.4)	Non comune	Non comune
	Reazione di fotosensibilità	Molto raro	Non comune*
	Pemfigoide	-	Non comune*
	Aggravamento della psoriasi	-	Raro
	Sindrome di Stevens-Johnson	Molto raro	-
Dermatite esfoliativa	Molto raro	-	
Necrolisi Epidermica Tossica	Non nota	-	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Gonfiore articolare (gonfiore alle caviglie)	Comune	-
	Artralgia	Non comune	Non comune*
	Mialgia	Non comune	Non comune*
	Spasmi muscolari	Comune	Comune
	Mal di schiena	Non comune	-
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Disturbi della minzione, nocturia, pollachiuria	Non comune	-
	Insufficienza renale	-	Non comune
	Insufficienza renale acuta	-	Molto raro
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Disfunzione erettile	Non comune	Non comune
	Ginecomastia	Non comune	-
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Edema	Molto comune	-
	Edema periferico	-	Non comune*
	Affaticamento	Comune	-
	Dolore toracico	Non comune	Non comune*
	Astenia	Comune	Comune
	Dolore	Non comune	-
	Malessere	Non comune	Non comune*
	Piressia	-	Non comune*
<b>Esami diagnostici</b>	Incremento ponderale, decremento ponderale	Non comune	-

	Aumento dell'urea nel sangue	-	Non comune*
	Aumento della creatinina nel sangue	-	Non comune*
	Aumento dei livelli di bilirubina sierica	-	Raro
	Aumento degli enzimi epatici	-	Raro
	Ridotta emoglobina e ridotto ematocrito	-	Molto raro
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>	Caduta	-	Non comune*

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

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non vi sono informazioni sul sovradosaggio di Reaptan nell'uomo.

Per l'amlodipina, l'esperienza di un sovradosaggio intenzionale nell'uomo è limitata.

Sintomi: i dati disponibili suggeriscono che a seguito di sovradosaggio si possono manifestare una forte vasodilatazione periferica e una possibile tachicardia riflessa. E' stata riportata marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino ad includere casi di shock ad esito fatale.

Trattamento: un'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio da amlodipina richiede un attivo supporto cardiovascolare comprendente il monitoraggio frequente della funzione cardiaca e respiratoria, l'elevazione degli arti inferiori ed un'attenzione al volume dei fluidi circolanti e della diuresi.

Per il ripristino del tono vascolare e della pressione arteriosa, può essere di aiuto un vasocostrittore qualora non vi siano controindicazioni per il suo impiego. La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

La lavanda gastrica può essere utile in alcuni casi. E' stato dimostrato che la somministrazione di carbone vegetale a volontari sani, immediatamente o entro due ore dall'assunzione di 10 mg di amlodipina, riduce in maniera significativa l'assorbimento di amlodipina.

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

Per il perindopril, sono disponibili dati clinici limitati relativi al sovradosaggio nell'uomo. I sintomi associati al sovradosaggio di ACE-inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, alterazioni degli elettroliti, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse. In caso di sovradosaggio si raccomanda il trattamento con un'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Se si manifesta ipotensione, il paziente deve essere posizionato come in caso di shock. Se disponibile, può inoltre essere preso in considerazione il trattamento con un'infusione di angiotensina II e/o di catecolamine. Il perindopril può essere rimosso dalla circolazione sistemica con l'emodialisi (vedere paragrafo 4.4).

L'impiego di un pacemaker è indicato in caso di bradicardia resistente alla terapia. Si devono controllare continuamente i segni vitali, gli elettroliti del siero e le concentrazioni della creatinina.



## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

#### Perindopril

##### *Meccanismo d'azione*

Il perindopril è un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina I in angiotensina II (*Angiotensin Converting Enzyme ACE*). L'enzima di conversione, o chinasi, è un'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 calciceina-chinina a livello circolatorio e locale (e quindi anche un'attivazione del sistema delle prostaglandine). È possibile che tale meccanismo contribuisca alla riduzione della pressione arteriosa da parte degli ACE-inibitori e che sia parzialmente responsabile di certi effetti collaterali (es. tosse).

Il perindopril agisce attraverso il suo metabolita attivo, il perindoprilato. Gli altri metaboliti non mostrano *in vitro* inibizione dell'attività dell'ACE.

##### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Iperensione*

Il perindopril è attivo a tutti gli stadi dell'ipertensione: leggera, moderata, grave; è stata osservata una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica in clinostatismo e in ortostatismo.

Il perindopril riduce le resistenze vascolari periferiche provocando una riduzione della pressione arteriosa. Di conseguenza si verifica un aumento del flusso sanguigno periferico, senza alcun effetto sulla frequenza cardiaca.

Il flusso sanguigno renale di regola aumenta, mentre la velocità di filtrazione glomerulare (VFG) rimane generalmente imm modificata.

L'attività antiipertensiva è massima tra 4 e 6 ore dopo somministrazione singola e l'efficacia antiipertensiva si mantiene per almeno 24 ore gli effetti minimi sono tra l'87 e il 100 % degli effetti massimi.

La riduzione della pressione arteriosa avviene rapidamente. Nei pazienti che rispondono, la normalizzazione pressoria è raggiunta dopo un mese di trattamento e si mantiene senza comparsa di tachifilassi.

L'arresto del trattamento non è accompagnato da fenomeni di rimbalzo (*rebound*).

Il perindopril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

Nell'uomo, è stato confermato che il perindopril possiede proprietà vasodilatatrici. Migliora l'elasticità dei grossi tronchi arteriosi e riduce il rapporto media/lume delle piccole arterie.

##### *Coronaropatia stabile*

Lo studio EUROPA è uno studio clinico multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo della durata di 4 anni.

Dodicimiladuecentodiciotto (12218) pazienti di età superiore a 18 anni sono stati randomizzati a ricevere 8 mg di perindopril tert-butilamina (equivalente a 10 mg di perindopril arginina) (n=6110) o placebo (n=6108).

La popolazione in studio presentava coronaropatia senza evidenza di segni clinici di insufficienza cardiaca.

Complessivamente il 90% dei pazienti aveva un pregresso infarto miocardico e/o una pregressa rivascolarizzazione coronarica. La maggior parte dei pazienti assumeva il farmaco in studio in aggiunta alla terapia convenzionale che includeva antiaggreganti piastrinici, ipolipemizzanti e beta-bloccanti.

Il principale criterio di efficacia era la combinazione di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e/o arresto cardiaco con rianimazione riuscita. Il trattamento con 8 mg di perindopril tert-butilamina (equivalente a 10 mg di perindopril arginina) una volta al giorno ha dimostrato una significativa riduzione assoluta dell'endpoint primario dell'1,9% (riduzione del rischio relativo del 20%, 95%CI [9,4; 28,6] –  $p < 0,001$ ).

In pazienti con anamnesi di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione, è stata osservata una riduzione assoluta dell'endpoint primario rispetto al placebo del 2,2%, corrispondente a un RRR del 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] –  $p < 0,001$ ).

#### Dati degli studi clinici sul duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di 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.

#### **Amlodipina**

##### *Meccanismo d'azione*

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

Il meccanismo dell'azione antiipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vascolare. Il meccanismo preciso in base al quale l'amlodipina allevia l'angina non è ancora stato completamente determinato ma l'amlodipina riduce il carico ischemico totale in base ai seguenti due meccanismi d'azione :

- l'amlodipina dilata le arteriole periferiche, riducendo pertanto la resistenza periferica totale (post-carico) contro la quale lavora il cuore. Poiché la frequenza cardiaca rimane stabile, questa riduzione del post-carico cardiaco riduce il consumo di energia miocardica e le richieste di ossigeno.
- Il meccanismo d'azione dell'amlodipina probabilmente coinvolge anche la dilatazione delle arterie coronariche principali e delle arteriole coronariche, sia nelle regioni normalmente ossigenate che in quelle ischemiche. Questa dilatazione aumenta l'apporto di ossigeno al miocardio nei pazienti con spasmo delle arterie coronariche (angina di Prinzmetal o variante).

##### *Efficacia e sicurezza clinica*

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

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

L'amlodipina non è stata associata ad eventi metabolici avversi né a modificazioni dei livelli dei lipidi plasmatici, ed è idonea all'uso nei pazienti con asma, diabete e gotta.

### Coronaropatia (CAD)

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

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

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

### *Insufficienza cardiaca*

Studi emodinamici e studi clinici controllati sulla tolleranza all'esercizio in pazienti con scompenso cardiaco di classe NYHA II-IV hanno dimostrato che l'amlodipina non aggrava le loro condizioni cliniche per quanto riguarda la tolleranza all'esercizio, la frazione di eiezione ventricolare sinistra e la sintomatologia clinica.

Uno studio clinico controllato, con placebo (PRAISE) disegnato per valutare pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III-IV in trattamento con digossina, diuretici e ACE inibitori, ha dimostrato che amlodipina non aumenta il rischio di mortalità o il rischio di mortalità e morbilità, considerati congiuntamente, in pazienti con scompenso cardiaco.

In uno studio di follow up a lungo termine, controllato vs placebo (PRAISE 2) condotti in pazienti con insufficienza cardiaca di classe III e IV NYHA, in trattamento con amlodipina, senza sintomi clinici o riscontri obiettivi che suggerissero la presenza di malattia ischemica, in terapia con dosi fisse di ACE

inibitori, digitale e diuretici, l'impiego di amlodipina non ha avuto effetti sulla mortalità totale cardiovascolare. Nella stessa popolazione, amlodipina è stata associata ad un aumento di casi di edema polmonare.

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

Lo studio di morbi-mortalità randomizzato in doppio cieco, ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) è stato condotto allo scopo di confrontare le più innovative terapie farmacologiche: amlodipina 2,5-10 mg/d (calcio-antagonista) o lisinopril 10-40 mg/d (ACE-inibitore) come terapie di prima linea rispetto a quelle del diuretico tiazidico, clortalidone 12,5-25 mg/d nell'ipertensione da lieve a moderata.

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

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

### Perindopril

#### *Assorbimento*

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di perindopril è rapido e la concentrazione massima è raggiunta entro 1 ora. L'emivita plasmatica del perindopril è di 1 ora.

Il perindopril è un profarmaco. Il 27% della dose di perindopril somministrata raggiunge il flusso sanguigno come suo metabolita attivo, il perindoprilato. In aggiunta al perindoprilato attivo, il perindopril produce cinque metaboliti, tutti inattivi. Il picco di concentrazione plasmatica del perindoprilato viene raggiunto entro 3-4 ore.

Poiché l'assunzione di cibo riduce la conversione a perindoprilato, e dunque la biodisponibilità, il perindopril arginina deve essere somministrato per via orale in un'unica dose giornaliera al mattino, prima di un pasto.

È stato dimostrato un rapporto lineare fra la dose di perindopril e la sua concentrazione plasmatica.

#### *Distribuzione*

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

#### *Eliminazione*

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

#### *Anziani, insufficienza cardiaca, insufficienza renale*

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

#### *Insufficienza epatica*

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

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

#### Amlodipina

##### *Assorbimento, distribuzione, legame con le proteine plasmatiche*

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

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

##### *Biotrasformazione/eliminazione*

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

#### Pazienti Anziani

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

#### Insufficienza epatica

Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con insufficienza epatica. I pazienti con insufficienza epatica hanno una minor clearance di amlodipina che risulta in una emivita più lunga e in un aumento dell'AUC di circa il 40-60%.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Perindopril

Negli studi di tossicità orale cronica (ratti e scimmie), l'organo bersaglio è il rene, con danno reversibile.

Non è stata osservata mutagenesi negli studi eseguiti *in vitro* o *in vivo*.

In studi di tossicità della riproduzione (ratti, topi, conigli e scimmie) non sono stati evidenziati segni di embriotossicità o teratogenesi. Tuttavia, la classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina ha mostrato di provocare effetti indesiderati sullo sviluppo tardivo del feto che hanno condotto alla morte del feto e a difetti congeniti nei roditori e nei conigli: sono state osservate lesioni renali e un aumento della mortalità peri- e post-natale. La fertilità non è stata compromessa nei maschi o nelle femmine di ratto. In studi a lungo termine in ratti e topi non è stata osservata carcinogenesi.

## Amlodipina

### *Tossicologia riproduttiva*

Studi sulla riproduzione in ratti e topi hanno mostrato parto ritardato, travaglio prolungato e ridotta sopravvivenza dei neonati a dosaggi circa 50 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo in base al rapporto mg/kg.

### *Riduzione della fertilità*

Non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/Kg/die (pari a 8 volte la dose massima di 10 mg su base mg/m<sup>2</sup> raccomandata nell'uomo\*). Un altro studio condotto su ratti maschi trattati con amlodipina bisilato per 30 giorni ad una dose comparabile a quella somministrata nell'uomo (mg/kg), ha mostrato una diminuzione di testosterone e di ormoni follicolo-stimolanti nel plasma, così come diminuzioni di densità dello sperma e del numero di cellule spermatiche mature e cellule di Sertoli.

### Carcinogenesi, mutagenesi

Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta, a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno dimostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i ratti pari a due volte la dose clinica massima di 10 mg su base mg/m<sup>2</sup> raccomandata nell'uomo\* e per i topi simile a tale dose massima raccomandata) era vicina alla massima dose tollerata dai topi ma non dai ratti.

Studi sulla mutagenesi non hanno rilevato effetti collegati al farmaco né a livello genetico né cromosomico.

\*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

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

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Tenere il contenitore ben chiuso per proteggerlo al riparo dall'umidità.

Conservare nella confezione originale.

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

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 o 50 compresse in un contenitore di polipropilene provvisto di riduttore del flusso e il tappo in polietilene a bassa densità contenente un gel bianco essiccante.

Scatola da 1 contenitore di 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 o 50 compresse.

Scatola da 2 contenitori di 28, 30 o 50 compresse.  
Scatola da 3 contenitori di 30 compresse.  
Scatola da 4 contenitori di 30 compresse.  
Scatola da 10 contenitori di 50 compresse.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

I.F.B. STRODER S.r.l.  
Via Luca Passi, 85  
00166 Roma - Italia

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

A.I.C. n° 038483018 - "5 mg/5 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 5 Compresse  
A.I.C. n° 038483020 - "5 mg/5 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 7 Compresse  
A.I.C. n° 038483032 - "5 mg/5 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 10 Compresse  
A.I.C. n° 038483044 - "5 mg/5 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 14 Compresse  
A.I.C. n° 038483057 - "5 mg/5 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 20 Compresse  
A.I.C. n° 038483069 - "5 mg/5 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 28 Compresse  
A.I.C. n° 038483071 - "5 mg/5 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 30 Compresse  
A.I.C. n° 038483083 - "5 mg/5 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 50 Compresse  
A.I.C. n° 038483095 - "5 mg/5 mg Compresse" 2 Contenitori Pp da 28 Compresse  
A.I.C. n° 038483107 - "5 mg/5 mg Compresse" 2 Contenitori Pp da 30 Compresse  
A.I.C. n° 038483119 - "5 mg/5 mg Compresse" 2 Contenitori Pp da 50 Compresse  
A.I.C. n° 038483121 - "5 mg/5 mg Compresse" 3 Contenitori Pp da 30 Compresse  
A.I.C. n° 038483133 - "5 mg/5 mg Compresse" 4 Contenitori Pp da 50 Compresse  
A.I.C. n° 038483564 - "5 mg/5 mg Compresse" 10 Contenitori Pp da 50 Compresse  
A.I.C. n° 038483145 - "5 mg/10 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 5 Compresse  
A.I.C. n° 038483158 - "5 mg/10 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 7 Compresse  
A.I.C. n° 038483160 - "5 mg/10 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 10 Compresse  
A.I.C. n° 038483172 - "5 mg/10 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 14 Compresse  
A.I.C. n° 038483184 - "5 mg/10 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 20 Compresse  
A.I.C. n° 038483196 - "5 mg/10 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 28 Compresse  
A.I.C. n° 038483208 - "5 mg/10 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 30 Compresse  
A.I.C. n° 038483210 - "5 mg/10 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 50 Compresse  
A.I.C. n° 038483222 - "5 mg/10 mg Compresse" 2 Contenitori Pp da 28 Compresse  
A.I.C. n° 038483234 - "5 mg/10 mg Compresse" 2 Contenitori Pp da 30 Compresse  
A.I.C. n° 038483246 - "5 mg/10 mg Compresse" 2 Contenitori Pp da 50 Compresse  
A.I.C. n° 038483259 - "5 mg/10 mg Compresse" 3 Contenitori Pp da 30 Compresse  
A.I.C. n° 038483261 - "5 mg/10 mg Compresse" 4 Contenitori Pp da 30 Compresse  
A.I.C. n° 038483273 - "5 mg/10 mg Compresse" 10 Contenitori Pp da 50 Compresse  
A.I.C. n° 038483285 - "10 mg/5 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 5 Compresse  
A.I.C. n° 038483297 - "10 mg/5 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 7 Compresse  
A.I.C. n° 038483309 - "10 mg/5 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 10 Compresse  
A.I.C. n° 038483311 - "10 mg/5 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 14 Compresse  
A.I.C. n° 038483323 - "10 mg/5 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 20 Compresse  
A.I.C. n° 038483335 - "10 mg/5 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 28 Compresse  
A.I.C. n° 038483347 - "10 mg/5 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 30 Compresse  
A.I.C. n° 038483350 - "10 mg/5 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 50 Compresse

A.I.C. n° 038483362 - "10 mg/5 mg Compresse" 2 Contenitori Pp da 28 Compresse  
A.I.C. n° 038483374 - "10 mg/5 mg Compresse" 2 Contenitori Pp da 30 Compresse  
A.I.C. n° 038483386 - "10 mg/5 mg Compresse" 2 Contenitori Pp da 50 Compresse  
A.I.C. n° 038483398 - "10 mg/5 mg Compresse" 3 Contenitori Pp da 30 Compresse  
A.I.C. n° 038483400 - "10 mg/5 mg Compresse" 4 Contenitori Pp da 30 Compresse  
A.I.C. n° 038483412 - "10 mg/5 mg Compresse" 10 Contenitori Pp da 50 Compresse  
A.I.C. n° 038483424 - "10 mg/10 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 5 Compresse  
A.I.C. n° 038483436 - "10 mg/10 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 7 Compresse  
A.I.C. n° 038483448 - "10 mg/10 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 10 Compresse  
A.I.C. n° 038483451 - "10 mg/10 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 14 Compresse  
A.I.C. n° 038483463 - "10 mg/10 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 20 Compresse  
A.I.C. n° 038483475 - "10 mg/10 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 28 Compresse  
A.I.C. n° 038483487 - "10 mg/10 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 30 Compresse  
A.I.C. n° 038483499 - "10 mg/10 mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 50 Compresse  
A.I.C. n° 038483501 - "10 mg/10 mg Compresse" 2 Contenitori Pp da 28 Compresse  
A.I.C. n° 038483513 - "10 mg/10 mg Compresse" 2 Contenitori Pp da 30 Compresse  
A.I.C. n° 038483525 - "10 mg/10 mg Compresse" 2 Contenitori Pp da 50 Compresse  
A.I.C. n° 038483537 - "10 mg/10 mg Compresse" 3 Contenitori Pp da 30 Compresse  
A.I.C. n° 038483549 - "10 mg/10 mg Compresse" 4 Contenitori Pp da 30 Compresse  
A.I.C. n° 038483552 - "10 mg/10 mg Compresse" 10 Contenitori Pp da 50 Compresse

#### **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

3 Gennaio 2011

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**