

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Stapressial, 10mg/5mg/5mg compresse rivestite con film  
[Stapressial, 20mg/5mg/5mg compresse rivestite con film]  
[Stapressial, 20mg/10mg/5mg compresse rivestite con film]  
[Stapressial, 20mg/10mg/10mg compresse rivestite con film]  
[Stapressial, 40mg/10mg/10mg compresse rivestite con film]

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 10,82 mg di atorvastatina calcio triidrato, equivalenti a 10 mg di atorvastatina, 5 mg di perindopril arginina, equivalenti a 3,40 mg di perindopril e 6,94 mg di amlodipina besilato, equivalenti a 5 mg di amlodipina.

[Una compressa rivestita con film contiene 21,64 mg di atorvastatina calcio triidrato, equivalenti a 20 mg di atorvastatina, 5 mg di perindopril arginina, equivalenti a 3,40 mg di perindopril e 6,94 mg di amlodipina besilato, equivalenti a 5 mg di amlodipina]

[Una compressa rivestita con film contiene 21,64 mg di atorvastatina calcio triidrato, equivalenti a 20 mg di atorvastatina, 10 mg di perindopril arginina, equivalenti a 6,79 mg di perindopril e 6,94 mg di amlodipina besilato, equivalenti a 5 mg di amlodipina]

[Una compressa rivestita con film contiene 21,64 mg di atorvastatina calcio triidrato, equivalenti a 20 mg di atorvastatina, 10 mg di perindopril arginina, equivalenti a 6,79 mg di perindopril e 13,87 mg di amlodipina besilato, equivalenti a 10 mg di amlodipina]

[Una compressa rivestita con film contiene 43,28 mg di atorvastatina calcio triidrato, equivalenti a 40 mg di atorvastatina, 10 mg di perindopril arginina, equivalenti a 6,79 mg di perindopril e 13,87 mg di amlodipina besilato, equivalenti a 10 mg di amlodipina]

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato (27,46 mg per Stapressial 10/5/5 mg, 54,92 mg for Stapressial 20/5/5 mg, 20/10/5 mg e 20/10/10 mg, e 109,84 mg per Stapressial 40/10/10 mg).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Stapressial 10/5/5 mg: compressa rivestita con film, di colore giallo, rotonda, di 7 mm di diametro, con un raggio di curvatura di 25 mm, incisa con "1" su un lato e con "\*" sull'altro.

[Stapressial 20/5/5 mg: compressa rivestita con film, di colore giallo, rotonda, di

8,8 mm di diametro, con un raggio di curvatura di 32 mm, incisa con "2" su un lato e con "☞" sull'altro.]

[Stapressial 20/10/5 mg: compressa rivestita con film, di colore giallo, di forma quadrata, di 9 mm di lunghezza, un raggio di curvatura di 16 mm, con inciso "3" su un lato e con "☞" sull'altro.]

[Stapressial 20/10/10 mg: compressa rivestita con film, di colore giallo, di forma oblunga di 12,7 mm di lunghezza e 6,35 mm di larghezza, con inciso "4" su un lato e con "☞" sull'altro.]

[Stapressial 40/10/10 mg: compressa rivestita con film, di colore giallo, di forma oblunga di 16 mm di lunghezza e 8 mm di larghezza, con inciso "5" su un e con "☞" sull'altro.]

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Stapressial è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale e/o della coronaropatia, in associazione con ipercolesterolemia primaria o iperlipidemia mista, come terapia di sostituzione in pazienti adulti già adeguatamente controllati con atorvastatina, perindopril e amlodipina, somministrati in concomitanza allo stesso dosaggio della combinazione.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La posologia normale è di una compressa una volta al giorno.

La combinazione a dose fissa non è idonea per la terapia iniziale.

Se è richiesta una modifica della posologia, deve essere eseguita una titolazione dei singoli componenti.

#### *Pazienti con danno renale (vedere paragrafo 4.4)*

Stapressial può essere somministrato a pazienti con clearance della creatinina  $\geq 60$  ml/min, mentre non è idoneo per pazienti con clearance della creatinina  $< 60$  ml/min. In questi pazienti, va effettuata una titolazione individuale della dose con i singoli componenti.

#### *Pazienti anziani (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)*

I pazienti anziani possono essere trattati con Stapressial in base alla funzione renale.

#### *Pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2)*

Stapressial deve essere impiegato con cautela in pazienti con compromissione epatica. Stapressial è controindicato in pazienti con malattia del fegato in fase attiva.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Stapressial in bambini ed adolescenti non è stata stabilita. Non sono disponibili dati in merito. Pertanto, l'impiego in bambini ed adolescenti va evitato.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse di Stapressial devono essere assunte come dose singola una volta al giorno, al mattino, prima del pasto.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad un qualsiasi altro ACE inibitore o derivati della diidropiridina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale, elencati al paragrafo 6.1;
- Malattia del fegato in fase attiva o innalzamento persistente e inspiegabile delle transaminasi sieriche, sino ad un valore maggiore di 3 volte il limite normale superiore;
- Durante la gravidanza, durante l'allattamento al seno ed in donne in età fertile che non adottano appropriate misure contraccettive (vedere paragrafo 4.6);
- Ipotensione grave;
- Shock (incluso lo shock cardiogeno);
- Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (ad es., *cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva e stenosi aortica di grado severo*);
- Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto acuto del miocardio;
- Storia di angioedema (edema di Quincke) associato ad una precedente terapia con un ACE inibitore;
- Angioedema ereditario o idiopatico;
- Uso concomitante di medicinali contenenti aliskiren in pazienti con diabete mellito o danno renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

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

**Le avvertenze speciali e le precauzioni relative a atorvastatina, perindopril e amlodipina sono applicabili a Stapressial**

#### Effetti sul fegato:

A causa del componente atorvastatina contenuto in Stapressial, devono essere eseguiti periodicamente i test di funzionalità epatica. Pazienti che sviluppano qualsiasi segno o sintomo che possa suggerire una disfunzione epatica devono eseguire i test di funzionalità epatica. Pazienti che sviluppano aumentati livelli di transaminasi devono essere monitorati sino a risoluzione della condizione di anormalità.

Nel caso in cui dovesse persistere un incremento delle transaminasi maggiore di 3 volte rispetto al limite normale superiore (ULN), si deve procedere alla riduzione della dose di atorvastatina impiegando i singoli componenti o evitando la somministrazione di atorvastatina (vedere paragrafo 4.8). Stapressial deve essere impiegato con cautela in pazienti consumatori di rilevanti quantità di alcol e/o che hanno una storia di malattia epatica.

Raramente, gli ACE inibitori sono stati associati ad una sindrome che si manifesta con ittero colestatico e progredisce verso una necrosi epatica

fulminante e (talora) con la morte. Il meccanismo di tale sindrome non è noto. Pazienti che ricevono Stapressial che sviluppano ittero o un marcato incremento degli enzimi epatici devono interrompere l'assunzione di Stapressial e ricevere un'appropriata assistenza medica (vedere sezione 4.8).

L'emivita di amlodipina è prolungata ed i valori di AUC sono più alti in pazienti con funzionalità epatica compromessa; le raccomandazioni per il dosaggio non sono state stabilite. In pazienti con grave compromissione epatica e trattati con Stapressial, deve essere effettuato un attento monitoraggio.

Tenendo in considerazione l'effetto di atorvastatina, perindopril e amlodipina, Stapressial è controindicato in pazienti con malattia del fegato in fase attiva o inspiegabile e persistente innalzamento delle transaminasi sieriche che superino di 3 volte il limite normale superiore. Stapressial deve essere impiegato con cautela in pazienti con compromissione epatica ed in pazienti consumatori di rilevanti quantità di alcol e/o che hanno una storia di malattia del fegato. Se è richiesta una modifica della posologia, deve essere effettuata una titolazione dei singoli componenti.

#### Effetti muscolo-scheletrici:

Atorvastatina, come altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, in rare occasioni può colpire il muscolo scheletrico e causare mialgia, miosite e miopatia, che possono evolvere in rhabdomiolisi, una condizione potenzialmente pericolosa per la vita, caratterizzata da livelli marcatamente elevati di creatinichinasi (CK) (con valori 10 volte maggiori il normale -ULN-), mioglobinememia, e mioglobinuria che possono portare ad insufficienza renale.

#### *Misurazione della creatinichinasi:*

La creatinichinasi (CK) non deve essere misurata a seguito di un intenso esercizio fisico o in presenza di una qualsiasi plausibile causa alternativa di aumento di CK, in quanto ciò rende difficile l'interpretazione del dato. Se i livelli di CK sono significativamente alti al basale (> 5 volte ULN), i livelli devono essere rimisurati entro 5-7 giorni per confermare i risultati.

#### Prima del trattamento:

Atorvastatina deve essere prescritta con cautela in pazienti con fattori predisponenti alla rhabdomiolisi. Il livello di CK deve essere misurato prima di iniziare il trattamento con una statina nelle seguenti condizioni:

- Danno renale;
- Ipotiroidismo;
- Storia personale o familiare di patologie muscolari ereditarie;
- Episodi pregressi di tossicità muscolare con una statina o un fibrato;
- Storia di malattia epatica e/o di situazioni di consumo di rilevanti quantità di alcol;
- Negli anziani (età > 70 anni) la necessità di tale misurazione deve essere considerata in funzione della presenza di altri fattori predisponenti la rhabdomiolisi;
- Situazioni in cui si può verificare un aumento nei livelli plasmatici, come ad esempio in caso di interazioni (vedere paragrafo 4.5) e per particolari popolazioni, incluse le sottopopolazioni genetiche (vedere paragrafo 5.2).

In tali situazioni, il rischio del trattamento deve essere considerato in relazione al possibile beneficio, e va effettuato il monitoraggio clinico.

Se al basale i livelli di CK sono significativamente elevati (> 5 volte ULN), il trattamento non deve essere iniziato.

Durante il trattamento:

- Ai pazienti deve essere chiesto di riferire prontamente al medico in caso di dolore, crampi o debolezza muscolare, soprattutto se accompagnati da malessere o febbre.
- Se tali sintomi si verificano mentre un paziente è in trattamento con Stapressial, devono essere misurati i livelli di CK. Se tali livelli risultano essere significativamente elevati (> 5 volte ULN), il trattamento deve essere interrotto.
- Se i sintomi muscolari sono gravi e causano fastidio quotidiano, anche se i livelli di CK sono aumentati sino a valori  $\leq$  5 volte ULN, deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento.
- Se i sintomi si risolvono ed i livelli di CK tornano alla normalità, possono essere presi in considerazione la re-introduzione di atorvastatina o l'introduzione di una statina alternativa al dosaggio più basso e sotto stretto monitoraggio.
- Stapressial deve essere interrotto immediatamente se si manifesta un aumento clinicamente significativo dei livelli di CK (> 10 volte ULN), o se la rabdomiolisi viene diagnosticata o ritenuta sospetta.

*Trattamento concomitante con altri medicinali:*

A causa della presenza di atorvastatina, il rischio di rabdomiolisi aumenta quando Stapressial viene somministrato in concomitanza con alcuni medicinali che possono aumentare la concentrazione plasmatica di atorvastatina, come, ad es., i potenti inibitori del CYP3A4 o le proteine di trasporto (ad es., ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, stiripentolo, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo e inibitori della proteasi dell'HIV, tra cui ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.). Il rischio di miopatia può essere aumentato con l'uso concomitante di gemfibrozil e altri derivati dell'acido fibrico, eritromicina, niacina ed ezetimibe, telaprevir, o della combinazione di tipranavir/ritonavir. Se possibile, devono essere prese in considerazione terapie alternative (senza interazioni), in sostituzione di tali medicinali.

Ci sono state segnalazioni molto rare di una miopatia necrotizzante immuno-mediata (IMNM) durante o dopo il trattamento con alcune statine. La IMNM è clinicamente caratterizzata da persistente debolezza muscolare prossimale ed elevati livelli di creatininchinasi sierica, che persistono nonostante l'interruzione del trattamento con la statina.

Nei casi in cui è necessaria la co-somministrazione di questi medicinali con Stapressial, il beneficio ed il rischio del trattamento concomitante devono essere considerati con attenzione. Quando i pazienti ricevono medicinali che aumentano la concentrazione plasmatica di atorvastatina, si raccomanda la somministrazione di una dose massima più bassa di atorvastatina, e deve pertanto essere presa in considerazione una titolazione dei singoli componenti verso dosaggi inferiori.

Inoltre, nel caso di potenti inibitori del CYP3A4, deve essere preso in considerazione un dosaggio iniziale di atorvastatina più basso e si raccomanda un appropriato monitoraggio clinico di questi pazienti (vedere paragrafo 4.5). L'uso concomitante di atorvastatina e di acido fusidico va evitato, pertanto, durante la terapia con acido fusidico, può essere presa in considerazione la sospensione temporanea di atorvastatina (vedere paragrafo 4.5).

#### Malattia polmonare interstiziale:

Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale sono stati osservati con alcune statine, in particolare con la terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Si sono manifestate dispnea, tosse non produttiva e deterioramento delle condizioni generali di salute (astenia, perdita di peso e febbre). Se si sospetta che un paziente abbia sviluppato la malattia polmonare interstiziale, la terapia con Stapressial deve essere interrotta.

#### Diabete mellito:

Alcune evidenze suggeriscono che le statine, come classe di composti, aumentano il glucosio nel sangue ed in alcuni pazienti, ad alto rischio di sviluppare diabete, possono produrre un livello di iperglicemia tale da rendere necessarie le normali cure del paziente diabetico. Tale rischio, tuttavia, è bilanciato dalla riduzione del rischio vascolare ottenuto con l'uso delle statine e quindi non dovrebbe essere motivo di interruzione del trattamento con Stapressial. I pazienti a rischio (glucosio a digiuno 5,6-6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, trigliceridi aumentati, ipertensione), devono essere monitorati sia a livello clinico che biochimico, quando trattati con Stapressial e in accordo con linee guida nazionali.

Nei pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o con insulina, il controllo glicemico deve essere attentamente monitorato durante il primo mese di trattamento con medicinali contenenti un ACE inibitore, come ad es., Stapressial (vedere paragrafo 4.5).

#### Insufficienza cardiaca:

Stapressial deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca. In uno studio a lungo termine, controllato con placebo, condotto su pazienti con grave insufficienza cardiaca (classi III e IV di NYHA), l'incidenza di edema polmonare osservata è stata più alta nel gruppo trattato con amlodipina rispetto al gruppo trattato con placebo (vedere paragrafo 5.1). I medicinali contenenti bloccanti dei canali del calcio, incluso amlodipina, devono essere impiegati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, in quanto possono aumentare il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari e di mortalità.

#### Ipotensione:

Gli ACE-inibitori, quali il perindopril, possono causare una caduta della pressione arteriosa. In pazienti con ipertensione non complicata, viene raramente osservata ipotensione sintomatica, ed è più probabile che si verifichi in pazienti che hanno avuto una deplezione di volume, ad es., a seguito di terapia diuretica, dieta iposodica, dialisi, diarrea o vomito, o che soffrono di grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). Nei pazienti

con insufficienza cardiaca sintomatica, con o senza insufficienza renale associata, è stata osservata ipotensione sintomatica. Questo è più probabile che si verifichi in quei pazienti con forme più gravi di insufficienza cardiaca, come risulta dall'uso di alte dosi di diuretici dell'ansa, iponatremia o danno renale. Nei pazienti con aumentato rischio di ipotensione sintomatica, l'inizio della terapia e l'adattamento della dose devono essere strettamente monitorati (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Considerazioni analoghe valgono per i pazienti che soffrono di cardiopatia ischemica o malattia cerebrovascolare, in cui un'eccessiva caduta della pressione arteriosa potrebbe provocare un infarto miocardico o un accidente cerebrovascolare.

In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve essere somministrata una infusione endovenosa di soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione ad ulteriori dosi, che usualmente possono essere somministrate senza difficoltà, una volta che la pressione arteriosa è stata aumentata a seguito di incremento del volume plasmatico.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca congestizia con pressione sanguigna normale o bassa, con perindopril può verificarsi un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa sistemica. Questo effetto è previsto e non rappresenta generalmente motivo di interruzione del trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, possono essere necessari una riduzione del dosaggio o l'interruzione del trattamento con Stapressial.

#### Stenosi della valvola aortica e della mitrale:

Come con altri medicinali contenenti ACE inibitori, quali il perindopril, Stapressial deve essere somministrato con cautela nei pazienti con stenosi mitralica o significativa stenosi aortica che non sia di alto grado. L'impiego di Stapressial è controindicato nei pazienti con grave ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (vedere paragrafo 4.3).

#### Trapianto di rene:

Non esiste esperienza in merito alla somministrazione di perindopril arginina a pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale.

#### Danno renale:

Stapressial può essere somministrato a pazienti con clearance della creatinina  $\geq 60$  ml/min, e non è idoneo per i pazienti con clearance della creatinina  $< 60$  ml/min (danno renale da moderato a grave). In questi pazienti si raccomanda un adattamento individuale della dose sui singoli componenti. Per i pazienti con danno renale, il monitoraggio di routine di potassio e creatinina fanno parte della normale pratica medica (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, l'ipotensione conseguente l'inizio della terapia con ACE-inibitori, come il perindopril, può portare ad un ulteriore danno della funzione renale. In tale situazione, è stata osservata insufficienza renale acuta, generalmente reversibile.

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o con stenosi dell'arteria di un solo rene, che sono stati trattati con ACE-inibitori, sono stati osservati aumenti dell'urea ematica e della creatinina sierica, generalmente reversibili dopo interruzione della terapia. Ciò è probabile si verifichi soprattutto in pazienti con insufficienza renale. Se è anche presente ipertensione

renovascolare vi è un aumentato rischio di grave ipotensione ed insufficienza renale.

Alcuni pazienti ipertesi senza una evidente e preesistente malattia vascolare renale, hanno sviluppato aumenti dell'urea ematica e della creatinina sierica, di solito lievi e transitori, soprattutto quando il perindopril è stato somministrato in concomitanza con un diuretico. Questo è più probabile che si verifichi in pazienti con un preesistente danno renale. Può essere necessaria una riduzione del dosaggio e/o la sospensione del diuretico e/o di Stapressial.

Amlodipina può essere impiegata a dosi normali in pazienti con insufficienza renale. Le variazioni di concentrazione plasmatica di amlodipina non sono correlate al grado di danno renale. Amlodipina non è dializzabile.

In pazienti con insufficienza renale, l'effetto della combinazione di Stapressial non è stato testato. Le dosi di Stapressial devono rispettare le raccomandazioni di dosaggio dei singoli componenti assunti separatamente.

#### Pazienti sottoposti a emodialisi:

In pazienti sottoposti a dialisi con membrane ad alto flusso, e trattati contemporaneamente con un ACE-inibitore, sono state segnalate reazioni anafilattoidi. In tali pazienti si deve prendere in considerazione l'uso di un differente tipo di membrane per dialisi o utilizzare una diversa classe di medicinali antiipertensivi.

#### Ipersensibilità/Angioedema:

In pazienti trattati con ACE inibitori, incluso perindopril, sono stati raramente osservati angioedema di viso, estremità, labbra, mucose, lingua, glottide e/o laringe, (vedere paragrafo 4.8). Ciò può verificarsi in un qualsiasi momento, durante la terapia. In questi casi, Stapressial deve essere immediatamente interrotto e deve essere iniziato un appropriato monitoraggio che deve continuare fino a completa risoluzione dei sintomi. Nei casi in cui il gonfiore si limiti a viso e labbra, la condizione generalmente si risolve senza trattamento, sebbene la somministrazione di antistaminici sia utile per alleviare i sintomi.

L'angioedema associato a edema laringeo, può essere fatale. Qualora vi sia un coinvolgimento di lingua, glottide o laringe, che possono provocare ostruzione delle vie aeree, deve essere immediatamente adottata la terapia d'emergenza. Ciò può includere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere posto sotto stretto controllo medico fino a quando non si verifica la risoluzione completa e permanente dei sintomi.

I pazienti con una storia di angioedema non correlato alla terapia con ACE-inibitori, durante il trattamento con Stapressial, possono essere a più alto rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.3).

In pazienti trattati con ACE-inibitori è stato raramente osservato angioedema intestinale. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non vi era un precedente edema facciale ed i livelli di esterasi C-1 erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato con procedure quali TAC addominale, o ecografia o un intervento chirurgico, ed i sintomi si sono risolti dopo interruzione della somministrazione dell'ACE-inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi

differenziale dei pazienti trattati con Stapressial che presentano dolore addominale.

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

Pazienti trattati con ACE-inibitori durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato, hanno raramente manifestato reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. È stato possibile evitare tali reazioni sospendendo temporaneamente, prima di ogni aferesi, la terapia con l'ACE-inibitore.

Reazioni anafilattoidi durante la desensibilizzazione:

I pazienti in trattamento con medicinali contenenti ACE-inibitori, come ad es., Stapressial, durante il trattamento di desensibilizzazione (ad es., veleno di imenotteri), hanno manifestato reazioni anafilattoidi. Negli stessi pazienti è stato possibile evitare tali reazioni a seguito di temporanea sospensione degli ACE-inibitori, ma sono ricomparse in caso di riesposizione accidentale.

Neutropenia/Agranulocitosi/Trombocitopenia/Anemia:

In pazienti trattati con ACE-inibitori, sono stati evidenziati neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con funzione renale normale ed in assenza di altri fattori di complicazione, la neutropenia si verifica raramente. Stapressial deve essere impiegato con estrema cautela nei pazienti con malattia vascolare del collagene, terapia immunosoppressiva, trattamenti con allopurinolo o procainamide, o una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente nei casi di un preesistente danno della funzione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto alla terapia antibiotica intensiva. Se Stapressial è utilizzato in questi pazienti, è consigliato il monitoraggio periodico della conta dei globuli bianchi ed i pazienti devono essere informati di riferire qualsiasi segno di infezione (ad es., mal di gola, febbre).

Etnia:

Gli ACE inibitori causano una maggiore incidenza di angioedema nei pazienti neri rispetto ai pazienti non neri. Nei pazienti neri, Stapressial, che contiene l'ACE inibitore perindopril, può essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa, rispetto a pazienti non neri, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di stati di bassa renina nella popolazione nera ipertesa.

Tosse:

È stata osservata tosse con l'uso degli ACE-inibitori. Tipicamente, la tosse è non produttiva, persistente e si risolve con l'interruzione della terapia. La tosse indotta da ACE inibitori deve essere considerata come parte della diagnosi differenziale di tosse nei pazienti trattati con Stapressial.

Chirurgia/anestesia:

Nei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore o durante anestesia con agenti che causano ipotensione, Stapressial può bloccare la formazione secondaria di angiotensina II per compensare il rilascio di renina. Il trattamento deve essere interrotto il giorno prima dell'intervento chirurgico. Se si verifica

ipotensione e si ritiene essere dovuta a questo meccanismo, può essere corretta mediante espansione del volume plasmatico.

#### Iperpotassiemia:

In alcuni pazienti trattati con ACE inibitori, incluso perindopril, si sono osservati aumenti del potassio sierico. I fattori di rischio per lo sviluppo di iperpotassiemia includono quelli causati da insufficienza renale, peggioramento della funzione renale, età (> 70 anni), diabete mellito, eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (ad es., spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio; o quei pazienti che assumono altri medicinali associati ad un aumento del potassio sierico (ad es., eparina). L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, o sostituti del sale contenenti potassio, in particolare nei pazienti con funzione renale compromessa, può portare ad un significativo aumento del potassio sierico. L'iperkaliemia può causare gravi aritmie, talvolta fatali. Se l'uso concomitante dei medicinali sopra citati con Stapressial è ritenuto opportuno, tali medicinali devono essere impiegati con cautela e con frequenti controlli del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

#### Combinazione con il litio:

Va evitata la somministrazione di litio e di medicinali contenenti perindopril, come Stapressial, (vedere paragrafo 4.5).

#### Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS):

Esiste evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, bloccanti *del recettore dell'angiotensina II* o aliskiren, aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzione renale (inclusa insufficienza renale acuta). Va evitato il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, bloccanti *del recettore dell'angiotensina II* o aliskiren, (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, questa dovrebbe avvenire solo sotto supervisione di uno specialista e soggetta a frequente ed attento monitoraggio di funzionalità renale, elettroliti e pressione sanguigna.

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

#### Eccipienti:

A causa della presenza di lattosio, i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, malassorbimento di glucosio-galattosio, o deficit di lattasi, non devono assumere Stapressial.

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

I dati provenienti da studi clinici hanno mostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, bloccanti *del recettore dell'angiotensina II* o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta), rispetto

all'uso di un singolo agente che agisce sul RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Non sono stati condotti studi di interazione farmacologica con Stapressial ed altri medicinali, anche se sono stati condotti studi con atorvastatina, perindopril e amlodipina separatamente. I risultati di questi studi sono di seguito illustrati.

*Medicinali che inducono iperpotassiemia:*

Alcuni medicinali o classi terapeutiche possono aumentare l'incidenza di iperpotassiemia: aliskiren, sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE-inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, FANS, eparine, trimetoprim, agenti immunosoppressori quali ciclosporina o tacrolimus. L'associazione di questi medicinali aumenta il rischio di iperpotassiemia.

*Controindicazioni all'uso combinato (vedere paragrafo 4.3):*

<b>Componente</b>	<b>Interazione nota con il medicinale</b>	<b>Interazione con altri medicinali</b>
Perindopril	Aliskiren	La terapia concomitante con Stapressial e aliskiren è controindicata in pazienti con diabete mellito o insufficienza renale (GFR < 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> ), a causa del rischio di iperpotassiemia, peggioramento della funzionalità renale ed aumento di morbilità e mortalità cardiovascolare.

*Uso concomitante da evitare (vedere paragrafo 4.4):*

<b>Componente</b>	<b>Interazione nota con il medicinale</b>	<b>Interazione con altri medicinali</b>
Atorvastatina	Potenti inibitori del CYP3A4	L'atorvastatina è metabolizzata dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4) ed è un substrato delle proteine di trasporto, ad es., del trasportatore della ricaptazione epatica OATP1B1. La somministrazione concomitante di medicinali inibitori del CYP3A4 o di proteine di trasporto può portare all'aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e ad un aumentato rischio di miopatia. Il rischio può essere altresì aumentato dalla concomitante somministrazione di atorvastatina con altri medicinali che hanno potenzialmente la capacità di indurre miopatia, come i derivati dell'acido fibrico e l'ezetimibe (vedere paragrafo 4.4).

È stato dimostrato che potenti inibitori

Componente	Interazione nota con il medicinale	Interazione con altri medicinali
		<p>del CYP3A4 inducono marcati incrementi delle concentrazioni di atorvastatina. La co-somministrazione di potenti inibitori del CYP3A4 (come ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, stiripentolo, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo e inibitori delle proteasi dell'HIV, inclusi ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) con Stapressial deve essere evitata laddove possibile. Nei casi in cui la co-somministrazione di questi medicinali con Stapressial non possa essere evitata, si deve prendere in considerazione Stapressial contenente dosi inferiori di atorvastatina, e si raccomanda un appropriato monitoraggio clinico del paziente (vedere tabella 1).</p>
Perindopril	Aliskiren	<p>In pazienti diversi dai diabetici o con danno renale, il trattamento concomitante con Stapressial e aliskiren va evitato.</p>
	<p>Terapia concomitante con ACE inibitore e bloccante del recettore dell'angiotensina</p>	<p>È riportato in letteratura che in pazienti con riconosciuta malattia aterosclerotica, insufficienza cardiaca, o con diabete con danno d'organo, la terapia concomitante con un ACE inibitore, come perindopril contenuto in Stapressial, ed un bloccante del recettore dell'angiotensina, è associata ad una maggiore frequenza di ipotensione, sincope, iperpotassiemia, e peggioramento della funzione renale (inclusa l'insufficienza renale acuta), in confronto all'impiego di un singolo agente con azione sul sistema renina-angiotensina-aldosterone. Il duplice blocco (ad es., combinando un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II) deve essere limitato a singoli e definiti casi con stretto monitoraggio della funzionalità renale, dei livelli di potassio e della pressione arteriosa.</p>
	Estramustina	<p>Rischio di aumentate reazioni avverse come edema angioneurotico (angioedema).</p>

<b>Componente</b>	<b>Interazione nota con il medicinale</b>	<b>Interazione con altri medicinali</b>
	Litio	Durante la somministrazione concomitante di litio e ACE-inibitori sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità. Va evitato l'uso di Stapressial con il litio, ma se tale associazione risultasse necessaria, si deve effettuare un attento monitoraggio dei livelli di litio nel siero (vedere paragrafo 4.4.).
	Diuretici risparmiatori di potassio (ad es. triamterene, amiloride, eplerenone, spironolattone), sali di potassio	Questi medicinali sono noti per provocare iperpotassiemia (potenzialmente letale), specialmente in presenza di danno renale (effetti iperpotassiemici aggiuntivi). La combinazione di Stapressial con questi medicinali va evitata (vedere paragrafo 4.4). Se, nonostante ciò, l'uso concomitante fosse indicato, essi devono essere utilizzati con cautela e con frequente monitoraggio dei livelli di potassio sierico.
Amlodipina	Dantrolene (infusione)	Negli animali, dopo somministrazione di dantrolene per via endovenosa e di verapamil, si sono osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati con iperpotassiemia. A causa del rischio di iperpotassiemia, si raccomanda di evitare la co-somministrazione di medicinali contenenti bloccanti dei canali del calcio come Stapressial in pazienti suscettibili di sviluppare ipertermia e nel trattamento dell'ipertermia maligna.
Atorvastatina/Amlodipina	Pompelmo o succo di pompelmo	Va evitata la co-somministrazione di abbondanti quantità di succo di pompelmo e atorvastatina (vedere tabella 1).  Va evitata la somministrazione di Stapressial, che contiene amlodipina, con pompelmo o succo di pompelmo, poiché in alcuni pazienti può aumentare la biodisponibilità, con conseguente incremento dell'effetto di abbassamento della pressione sanguigna.

*Uso concomitante che richiede precauzioni particolari:*

<b>Componente</b>	<b>Interazione nota con il medicinale</b>	<b>Interazione con altri medicinali</b>
Atorvastatina	Inibitori moderati del CYP3A4	<p>Gli inibitori moderati del CYP3A4 (ad es., eritromicina, diltiazem, verapamil e fluconazolo) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina (vedere tabella 1). È stato osservato che l'uso combinato di eritromicina e statine aumenta il rischio di miopatia. Non sono stati effettuati studi di interazione che abbiano valutato gli effetti di amiodarone o verapamil su atorvastatina. Sia amiodarone che verapamil sono noti per inibire l'attività del CYP3A4 e la co-somministrazione con atorvastatina può comportare un aumento dell'esposizione all'atorvastatina. Pertanto, deve essere presa in considerazione una dose massima più bassa del componente atorvastatina presente in Stapressial e si raccomanda un appropriato monitoraggio clinico del paziente quando il prodotto è impiegato in concomitanza con inibitori moderati del CYP3A4. È raccomandato un appropriato monitoraggio clinico dopo l'inizio del trattamento con l'inibitore o a seguito di successivi adattamenti della dose.</p>

Componente	Interazione nota con il medicinale	Interazione con altri medicinali
	Induttori del CYP3A4	<p>La somministrazione concomitante di atorvastatina con induttori del citocromo P450 3A (ad es., efavirenz, rifampicina, erba di San Giovanni) può portare a riduzioni variabili delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina (vedere tabella 1). A causa del doppio meccanismo di interazione della rifampicina (induzione del citocromo P450 3A ed inibizione del trasportatore epatocitico della ricaptazione OATP1B1), la somministrazione simultanea di Stapressial con rifampicina è raccomandata, poiché la somministrazione ritardata di atorvastatina dopo la somministrazione di rifampicina è stata associata ad una riduzione significativa di concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. L'effetto della rifampicina sulle concentrazioni di atorvastatina negli epatociti è, tuttavia, sconosciuto e se la somministrazione concomitante non può essere evitata, i pazienti devono essere attentamente monitorati.</p>
	Digossina	<p>Quando vengono co-somministrate dosi multiple di digossina e 10 mg di atorvastatina, le concentrazioni di digossina allo stato stazionario (<i>steady-state</i>) aumentano leggermente (vedere tabella 2). I pazienti che assumono digossina devono essere appropriatamente monitorati.</p>
	Ezetimibe	<p>L'uso di ezetimibe da solo è associato ad eventi muscolari, inclusa la rhabdomiolisi. Il rischio di questi eventi può pertanto aumentare con l'uso concomitante di ezetimibe e Stapressial. È raccomandato un appropriato monitoraggio clinico di questi pazienti.</p>

<b>Componente</b>	<b>Interazione nota con il medicinale</b>	<b>Interazione con altri medicinali</b>
	Acido fusidico	Non sono stati condotti studi di interazione tra atorvastatina e acido fusidico. Come con altre statine, eventi muscolari correlati, inclusa la rhabdomiolisi, sono stati osservati nell'esperienza clinica dopo l'immissione in commercio, quando atorvastatina e acido fusidico vengono assunti contemporaneamente. Il meccanismo di questa interazione è sconosciuto. I pazienti devono essere attentamente monitorati e può risultare appropriata la temporanea sospensione del trattamento con Stapressial.
	Gemfibrozil/derivati dell'acido fibrico	L'uso di fibrati da soli è occasionalmente associato ad eventi muscolari correlati, inclusa la rhabdomiolisi (vedere tabella 1). Il rischio di questi eventi può aumentare con l'uso concomitante di derivati dell'acido fibrico e atorvastatina. Se la somministrazione simultanea non può essere evitata, per raggiungere l'obiettivo terapeutico, deve essere usato Stapressial in cui è presente il dosaggio più basso di atorvastatina, ed il paziente deve essere appropriatamente monitorato (vedere paragrafo 4.4).
	Inibitori delle proteine di trasporto	Gli inibitori delle proteine di trasporto (ad es., ciclosporina) possono aumentare l'esposizione sistemica all'atorvastatina (vedere tabella 1). L'effetto dell'inibizione dei trasportatori epatocitici della ricaptazione sulle concentrazioni di atorvastatina negli epatociti è sconosciuto. Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, si deve procedere alla riduzione della dose ed al monitoraggio clinico relativo all'efficacia.

Componente	Interazione nota con il medicinale	Interazione con altri medicinali
Warfarin		<p>In uno studio clinico condotto su pazienti sottoposti a terapia cronica con warfarin, la co-somministrazione giornaliera di 80 mg di atorvastatina con warfarin ha causato una lieve riduzione di circa 1,7 secondi nel tempo di protrombina, durante i primi 4 giorni di terapia, tempo che è ritornato a valori normali entro 15 giorni di trattamento con atorvastatina. Sebbene siano stati riportati rarissimi casi clinicamente rilevanti di interazioni con anticoagulanti, nei pazienti che assumono anticoagulanti cumarinici, il tempo di protrombina deve essere verificato prima di iniziare il trattamento con Stapressial ed abbastanza frequentemente nella fase iniziale della terapia per garantire che non si verifichino alterazioni significative del tempo di protrombina. Una volta che è stato accertato un tempo di protrombina stabile, i tempi di protrombina possono essere monitorati agli intervalli di tempo usualmente raccomandati per i pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici. Se la dose della componente di atorvastatina presente in Stapressial cambia o è discontinua, deve essere ripetuta la stessa procedura. In pazienti che non assumono anticoagulanti, la terapia con atorvastatina non è stata associata a sanguinamento o a cambiamenti del tempo di protrombina.</p>

<b>Componente</b>	<b>Interazione nota con il medicinale</b>	<b>Interazione con altri medicinali</b>
Perindopril	Agenti antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemici orali)	Studi epidemiologici suggeriscono che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e medicinali antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti orali) può causare un aumentato effetto di riduzione del glucosio nel sangue, con il rischio di ipoglicemia. Sembra sia più probabile che questo fenomeno si manifesti durante le prime settimane del trattamento combinato e nei pazienti con danno renale. Il controllo glicemico deve essere attentamente monitorato durante il primo mese di trattamento.
	Baclofene	Maggiore effetto antipertensivo. Monitorare la pressione sanguigna e se necessario adattare il dosaggio del farmaco antipertensivo.
	Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (inclusa aspirina $\geq 3$ g/giorno)	Quando gli ACE-inibitori vengono somministrati contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (ad es., acido acetilsalicilico, a regimi di dosaggio antinfiammatorio, inibitori COX-2 e FANS non selettivi), si può verificare una riduzione dell'effetto antipertensivo. L'uso contemporaneo di ACE-inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzionalità renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, ed un aumento del potassio sierico, soprattutto nei pazienti con preesistente ridotta funzionalità renale. L'associazione di Stapressial con FANS deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e, dopo l'inizio della terapia concomitante, deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale ed, in seguito, periodicamente.

<b>Componente</b>	<b>Interazione nota con il medicinale</b>	<b>Interazione con altri medicinali</b>
Amlodipina	Inibitori del CYP3A4	L'uso concomitante di amlodipina con inibitori forti o moderati del CYP3A4 (inibitori delle proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem), può dare luogo ad un significativo aumento dell'esposizione verso amlodipina. Nei soggetti anziani, le conseguenze cliniche di tali variazioni farmacocinetiche possono risultare più pronunciate. Pertanto possono essere richiesti il monitoraggio clinico e l'adattamento della dose. Il rischio di ipotensione in pazienti che ricevono claritromicina con amlodipina è aumentato. Quando amlodipina è co-somministrata con claritromicina, si raccomanda una più stretta osservazione dei pazienti.
	Induttori del CYP3A4	Non ci sono dati disponibili circa l'effetto degli induttori del CYP3A4 su amlodipina. L'uso concomitante di induttori del CYP3A4 (ad es., rifampicina, <i>hypericum perforatum</i> ) può portare ad una più bassa concentrazione plasmatica di amlodipina. Stapressial deve essere impiegato con cautela se somministrato assieme agli induttori del CYP3A4.

*Uso concomitante da tenere in considerazione:*

<b>Componente</b>	<b>Interazione nota con il medicinale</b>	<b>Interazione con altri medicinali</b>
Atorvastatina	Colchicina	Nonostante non siano stati condotti studi di interazione tra atorvastatina e colchicina, sono stati osservati casi di miopatia a seguito di loro co-somministrazione, e si deve dunque usare cautela nel prescrivere atorvastatina insieme con colchicina.

<b>Componente</b>	<b>Interazione nota con il medicinale</b>	<b>Interazione con altri medicinali</b>
	Colestipolo	Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi possono essere più basse (di circa il 25%) quando colestipolo viene co-somministrato con atorvastatina. Tuttavia, gli effetti sui lipidi sono risultati maggiori quando atorvastatina e colestipolo sono stati somministrati insieme, rispetto a quando gli stessi sono stati somministrati separatamente.
	Contraccettivi orali	La co-somministrazione di atorvastatina con un contraccettivo orale produce l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di noretindrone e di etinilestradiolo (vedere tabella 2).
Perindopril	Gliptine (linagliptin, saxagliptin, vildagliptin)	In pazienti co-trattati con un ACE-inibitore, aumento del rischio di angioedema, dovuto alla diminuzione dell'attività di dipeptidil peptidase IV (DPP-IV), causata dalla gliptina.
	Simpatomimetici	I simpatomimetici possono ridurre gli effetti antipertensivi degli ACE-inibitori.
	Antidepressivi triciclici/ Antipsicotici/Anestetici	L'uso concomitante di alcuni medicinali anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici, con ACE-inibitori, può risultare nell'ulteriore riduzione della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4.4).
	Oro	Raramente sono state osservate reazioni nitritoidi (i sintomi includono vampate alla faccia, nausea, vomito e ipotensione), in pazienti in trattamento con oro per via iniettabile (sodio aurotiomalato) e concomitante terapia con ACE-inibitori, incluso perindopril.
Amlodipina	Digossina, atorvastatina o warfarin	In studi clinici di interazione, amlodipina non ha modificato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina o warfarin.

<b>Componete</b>	<b>Interazione nota con il medicinale</b>	<b>Interazione con altri medicinali</b>
	Tacrolimus	Il rischio di elevati livelli di tacrolimus nel sangue è aumentato quando è co-somministrata amlodipina. Per evitare tossicità di tacrolimus, la somministrazione di amlodipina in un paziente trattato con tacrolimus richiede il monitoraggio dei livelli di tacrolimus nel sangue e un aggiustamento della dose di tacrolimus quando necessario.
	Ciclosporina	Non sono stati condotti studi di interazione tra ciclosporina e amlodipina in volontari sani o altre popolazioni, ad eccezione di pazienti sottoposti a trapianto del rene, dove sono state osservate aumenti variabili delle concentrazioni di ciclosporina (mediamente tra 0% - 40%). Bisogna considerare un monitoraggio dei livelli di ciclosporina in pazienti con trapianto del rene e uso di amlodipina. A seconda delle necessità, vanno effettuate delle riduzioni di dose di ciclosporina.
Perindopril / Amlodipina	Agenti antipertensivi e vasodilatatori	L'uso concomitante di questi agenti può aumentare gli effetti ipotensivi di Stapressial. L'uso concomitante con nitroglicerina ed altri nitrati, o altri vasodilatatori, può ridurre ulteriormente la pressione sanguigna.

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

<b>Medicinale co-somministrato e regime di dosaggio</b>	<b>Atorvastatina</b>		
	<b>Dose</b>	<b>Variazione di AUC<sup>&amp;</sup></b>	<b>Raccomandazione clinica<sup>#</sup></b>
Tipranavir 500 mg BID/Ritonavir 200 mg BID, 8 giorni (giorni da 14 a 21)	40 mg al giorno 1, 10 mg al giorno 20	↑ 9,4 volte	Nel caso in cui la co-somministrazione con atorvastatina sia necessaria, non superare i 10 mg di atorvastatina al
Telaprevir 750	20 mg, SD	↑ 7.9 volte	

<b>Medicinale co-somministrato e regime di</b>	<b>Atorvastatina</b>		
	<b>Dose</b>	<b>Variazione di AUC<sup>&amp;</sup></b>	<b>Raccomandazione clinica<sup>#</sup></b>
mg, q8h, 10 giorni			giorno. È raccomandato il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Ciclosporina 5,2 mg/kg/giorno, dose stabile	10 mg, OD, per 28 giorni	↑ 8,7 volte	
Lopinavir 400 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	20 mg, OD, per 4 giorni	↑ 5,9 volte	Nel caso in cui la co-somministrazione con l'atorvastatina sia necessaria, sono raccomandate dosi inferiori di mantenimento di atorvastatina.
Claritromicina 500 mg BID, 9 giorni	80 mg, OD, per 8 giorni	↑ 4,4 volte	Con dosi di atorvastatina maggiori di 20 mg, è raccomandato il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Saquinavir 400 mg BID/ Ritonavir (300 mg BID dai giorni 5-7, aumentato a 400 mg BID al giorno 8), giorni 4-18, 30 min dopo la dose di atorvastatina	40 mg, OD, per 4 giorni	↑ 3,9 volte	Nel caso in cui la co-somministrazione con atorvastatina sia necessaria, sono raccomandate dosi di mantenimento più basse di atorvastatina. A dosi di atorvastatina che superano i 40 mg, è raccomandato il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 giorni	10 mg, OD, per 4 giorni	↑ 3,3 volte	
Itraconazolo 200 mg OD, 4 giorni	40 mg, SD	↑ 3,3 volte	
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	10 mg, OD, per 4 giorni	↑ 2,5 volte	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 giorni	10 mg, OD, per 4 giorni	↑ 2,3 volte	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 giorni	10 mg, OD, per 28 giorni	↑ 1,7 volte <sup>^</sup>	Nessuna raccomandazione specifica.
Succo di pompelmo, 240 ml OD*	40 mg, SD	↑ 37%	Va evitata la concomitante assunzione di

Medicinale co-somministrato e regime di	Atorvastatina		
	Dose	Variazione di AUC <sup>&amp;</sup>	Raccomandazione clinica <sup>#</sup>
			atorvastatina e di abbondanti quantità di succo di pompelmo .
Diltiazem 240 mg OD, 28 giorni	40 mg, SD	↑ 51% <sup>^</sup>	Dopo l'inizio della terapia o successivi adattamenti della dose di diltiazem, è raccomandato un appropriato monitoraggio clinico di questi pazienti.
Eritromicina 500 mg QID, 7 giorni	10 mg, SD	↑ 33% <sup>^</sup>	Sono raccomandati una dose massima più bassa ed il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Amlodipina 10 mg, dose singola	80 mg, SD	↑ 18%	Nessuna raccomandazione specifica.
Cimetidina 300 mg QID, 2 settimane	10 mg, OD, per 4 settimane	↓ meno dell'1% <sup>^</sup>	Nessuna raccomandazione specifica.
Sospensione antiacida di magnesio ed alluminio idrossido, 30 ml QID, 2 settimane	10 mg, OD, per 4 settimane	↓ 35% <sup>^</sup>	Nessuna raccomandazione specifica.
Efavirenz 600 mg OD, 14 giorni	10 mg per 3 giorni	↓ 41%	Nessuna raccomandazione specifica.
Rifampicina 600 mg OD, 7 giorni (co-somministrazione)	40 mg SD	↑ 30%	Se la co-somministrazione non può essere evitata, è raccomandata la co-somministrazione
Rifampicina 600 mg OD, 5 giorni (dosi separate)	40 mg SD	↓ 80%	simultanea di atorvastatina con rifampicina, accompagnata da monitoraggio clinico.
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 giorni	40 mg SD	↑ 35%	Sono raccomandati una dose di partenza più bassa e monitoraggio clinico di questi pazienti.
Fenofibrato 160	40 mg SD	↑ 3%	Sono raccomandati

Medicinale co-somministrato e regime di	Atorvastatina		
	Dose	Variazione di AUC <sup>&amp;</sup>	Raccomandazione clinica <sup>#</sup>
mg OD, 7 giorni			una dose di partenza più bassa e monitoraggio clinico di questi pazienti.
Boceprevir 800 mg TID, 7 giorni	40 mg SD	↑ 2,3 volte	Sono raccomandati una dose di partenza più bassa e monitoraggio clinico di questi pazienti. Durante la co-somministrazione con boceprevir, la dose di atorvastatina non deve superare il dosaggio giornaliero di 20 mg.

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

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

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

<sup>#</sup> Vedere paragrafi 4.4 e 4.5 per il significato clinico.

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

<sup>^</sup> Attività totale equivalente di atorvastatina

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

Regime di dosaggio di atorvastatina	Medicinale co-somministrato		
	Medicinale/Dose (mg)	Variazione di AUC <sup>&amp;</sup>	Raccomandazione clinica
80 mg, OD, per 10 giorni	Digossina, 0,25 mg, OD, 20 giorni	↑ 15%	I pazienti che assumono digossina devono essere monitorati in modo appropriato.
40 mg, OD, per 22 giorni	Contraccettivo orale OD, 2 mesi - Noretindrone, 1	↑ 28% ↑ 19%	Nessuna raccomandazione specifica.

Regime di dosaggio di atorvastatina	Medicinale co-somministrato		
	Medicinale/Dose (mg)	Variazione di AUC <sup>&amp;</sup>	Raccomandazione clinica
	mg - Etinilestradiolo, 35 mcg		
80 mg, OD, per 15 giorni	*Fenazone, 600 mg, SD	↑ 3%	Nessuna raccomandazione specifica.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg, BID/ritonavir 200 mg BID, 7 giorni	Nessuna variazione	Nessuna raccomandazione specifica.
10 mg, OD, per 4 giorni	Fosamprenavir 1400 mg, BID, 14 giorni	↓ 27%	Nessuna raccomandazione specifica.
10 mg, OD, per 4 giorni	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	Nessuna variazione	Nessuna raccomandazione specifica.

**OD** = una volta al giorno, **SD** = dose singola, **BID** = due volte al giorno

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

<sup>&</sup>I dati forniti come variazione % rappresentano la differenza % relativa alla sola atorvastatina (ad es., 0% = nessun cambiamento).

\*La co-somministrazione di dosi multiple di atorvastatina e fenazone ha mostrato un effetto minimo o non rilevabile nella clearance di fenazone.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Stapressial è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

##### Gravidanza

##### Atorvastatina

La sicurezza nelle donne in stato di gravidanza non è stata stabilita. Non sono stati condotti studi clinici controllati con atorvastatina nelle donne in stato di gravidanza. Sono state riportate rare segnalazioni di anomalie congenite a seguito di esposizione intrauterina agli inibitori della HMG-CoA reduttasi. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Il trattamento delle madri con atorvastatina può ridurre nel feto i livelli di mevalonato, che è un precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico e normalmente l'interruzione di medicinali che riducono i lipidi durante la gravidanza dovrebbe avere un impatto limitato sul rischio a lungo termine associato alla ipercolesterolemia primaria.

Per tali ragioni atorvastatina non deve essere utilizzata in donne in stato di gravidanza, che stanno provando ad avere una gravidanza o sospettano una gravidanza. Il trattamento con atorvastatina deve essere interrotto per tutta la durata della gravidanza o fino a conferma dell'assenza dello stato di gravidanza

(vedere paragrafo 4.3.).

#### Perindopril

L'impiego di ACE-inibitori va evitato durante il primo trimestre di gravidanza. L'impiego di ACE-inibitori è controindicato durante il 2° e 3° trimestre e di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

L'evidenza epidemiologica relativa al rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia, un piccolo aumento del rischio non può essere escluso. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se del caso, deve essere iniziata una terapia alternativa.

L'esposizione alla terapia con ACE-inibitori durante il secondo e terzo trimestre è nota indurre fetotossicità umana (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardata ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3). In caso di esposizione ad un ACE-inibitore a partire dal secondo trimestre di gravidanza, va effettuato un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno assunto ACE-inibitori devono essere attentamente monitorati per l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Amlodipina

La sicurezza di amlodipina nella donna in stato di gravidanza, non è stata stabilita. Negli studi condotti sugli animali, ad alte dosi, è stata osservata tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

#### Allattamento

##### Atorvastatina

Non è noto se atorvastatina o i suoi metaboliti sono escreti nel latte umano. Nei ratti, le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono simili a quelle rilevate nel latte (vedere paragrafo 5.3). A causa del rischio di gravi reazioni avverse, le donne che assumono atorvastatina non devono allattare al seno i loro bambini. Atorvastatina è controindicata durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

##### Perindopril

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di perindopril durante l'allattamento, perindopril va evitato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per il loro uso durante l'allattamento, in particolare quando si allatta un neonato o un infante prematuro.

##### Amlodipina

Non è noto se amlodipina sia escreta nel latte umano.

#### Fertilità

Le donne in età fertile devono adottare le appropriate misure contraccettive

durante il trattamento con Stapressial (vedere paragrafo 4.3).

#### Atorvastatina

In studi condotti sugli animali, atorvastatina non ha avuto effetti sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

#### Perindopril

Non si è verificato alcun effetto sulla capacità riproduttiva o sulla fertilità.

#### Amlodipina

Alterazioni biochimiche reversibili nella testa degli spermatozoi sono state osservate in alcuni pazienti trattati con calcio-antagonisti. I dati clinici sono insufficienti per quanto riguarda il potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio condotto sui ratti, sono stati osservati effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di Stapressial sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

- Atorvastatina ha un effetto trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Perindopril non ha una influenza diretta sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari, ma in alcuni pazienti possono verificarsi reazioni individuali correlate alla riduzione della pressione sanguigna, specialmente all'inizio del trattamento o in combinazione con un altro medicinale antipertensivo.
- Amlodipina può avere una minima o modesta influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Se i pazienti che assumono amlodipina soffrono di vertigini, mal di testa, affaticamento o nausea, la capacità di reazione può risultare compromessa.

Sulla base di queste informazioni, nei pazienti che assumono Stapressial la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari può essere compromessa. Si raccomanda cautela soprattutto all'inizio del trattamento.

### 4.8 **Effetti indesiderati**

#### Sommario del profilo di sicurezza:

Le reazioni avverse più comunemente osservate con atorvastatina, perindopril e amlodipina, somministrati separatamente sono state: rinofaringite, ipersensibilità, iperglicemia, cefalea, dolore faringolaringeo, epistassi, stitichezza, flatulenza, dispepsia, nausea, diarrea, cambio di abitudini intestinali, mialgia, artralgia, dolore agli arti, spasmi muscolari, tumefazione articolare, gonfiore alle caviglie, dolore dorsale, esami di funzionalità epatica anormali, aumento di creatinichinasi nel sangue, sonnolenza, capogiri, palpitazioni, rossore, dolore addominale, edema, affaticamento, parestesia, danni alla vista, diplopia, tinnito, vertigine, ipotensione, tosse, dispnea, vomito, disgeusia, esantema, prurito, astenia.

#### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse:

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante il trattamento simultaneo di atorvastatina, perindopril e amlodipina, o somministrati singolarmente, e sono raggruppati per sistemi e organi secondo la classificazione MedDRA, secondo gli intervalli di frequenza, in base alla seguente convenzione:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); 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 stimata sulla base dei dati disponibili).

Classificazioni e per sistemi e organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza		
		Atorvastatina	Perindopril	Amlodipina
Infezioni ed infestazioni	Nasofaringite	Comune	-	-
	Rinite	-	Molto raro	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia	Raro	Molto raro	Molto raro
	Leucopenia/neutropenia	-	Molto raro	Molto raro
	Eosinofilia	-	Non comune*	-
	Agranulocitosi o pancitopenia	-	Molto raro	-
	Anemia emolitica in pazienti con deficit congenito di G-6PDH	-	Molto raro	-
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Comune	-	Molto raro
	Anafilassi	Molto raro	-	-
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperglicemia	Comune	-	Molto raro
	Ipoglicemia	Non comune	Non comune*	-
	Iponatriemia	-	Non comune*	-
	Iperpotassiemia, reversibile dopo interruzione (vedere paragrafo 4.4)	-	Non comune*	-
	Anoressia	Non comune	-	-
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Non comune	-	Non comune
	Umore alterato (inclusa ansia)	-	Non comune	Non comune
	Disturbi del sonno	-	Non	-

			comune		
	Depressione	-	-	Non comune	
	Incubi	Non comune	-	-	
	Stato confusionale	-	Molto raro	Raro	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Sonnolenza	-	Non comune*	Comune	
	Vertigini	Non comune	Comune	Comune	
	Cefalea	Comune	Comune	Comune	
	Tremore	-	-	Non comune	
	Disgeusia	Non comune	Comune	Non comune	
	Sincope	-	Non comune*	Non comune	
	Ipoestesia	Non comune	-	Non comune	
	Parestesia	Non comune	Comune	Non comune	
	Ipertonia	-	-	Molto raro	
	Neuropatia periferica	Raro	-	Molto raro	
	Possibile ictus, secondario ad una eccessiva ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro	-	
	Amnesia	Non comune	-	-	
	Disfunzioni extrapiramidali (sindrome extrapiramidale).	-	-	Non noto	
<b>Patologie dell'occhio</b>	Danni alla vista	Raro	Comune	Comune	
	Diplopia	-	-	Comune	
	Visione offuscata	Non comune	-	-	
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Tinnito	Non comune	Comune	Non comune	
	Vertigine	-	Comune	-	
	Perdita di udito	Molto raro	-	-	
<b>Patologie cardiache</b>	Infarto miocardico, secondario ad una eccessiva	-	Molto raro	Molto raro	

	ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)			
	Angina pectoris (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro	-
	Aritmia (inclusa bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)	-	Molto raro	Non comune
	Tachicardia	-	Non comune*	-
	Palpitazioni	-	Non comune*	Comune
<b>Patologie vascolari</b>	Ipotensione (ed effetti correlati all'ipotensione)	-	Comune	Non comune
	Vasculite	-	Non comune*	Molto raro
	Rossore	-	-	Comune
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Dolore faringolaringeo	Comune	-	-
	Epistassi	Comune	-	-
	Tosse	-	Comune	Non comune
	Dispnea	-	Comune	Comune
	Broncospasmo	-	Non comune	-
	Polmonite eosinofila	-	Molto raro	-
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea	Common	Comune	Comune
	Vomito	Non comune	Comune	Non comune
	Dolore addominale superiore e inferiore	Non comune	Comune	Comune
	Dispepsia	Comune	Comune	Comune
	Diarrea	Comune	Comune	Comune
	Stitichezza	Comune	Comune	Comune
	Bocca secca	-	Non comune	Non comune
	Pancreatite	Non comune	Molto raro	Molto raro
	Gastrite	-	-	Molto raro
	Iperplasia gengivale	-	-	Molto raro
	Modificazione delle	-	-	Comune

	abitudini intestinali			
	Eruttazione	Non comune	-	-
	Flatulenza	Comune	-	-
<b>Patologie epatobiliari</b>	Epatite sia citolitica che colestatica (vedere paragrafo 4.4)	Non comune	Molto raro	Molto raro
	Ittero	-	-	Molto raro
	Colestasi	Raro	-	-
	Insufficienza epatica	Molto raro	-	-
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Esantema	Non comune	Comune	Non comune
	Prurito	Non comune	Comune	Non comune
	Orticaria	Non comune	Non comune	Non comune
	Porpora	-	-	Non comune
	Alterazione del colore della cute	-	-	Non comune
	Iperidrosi	-	Non comune	Non comune
	Esantema	-	-	Non comune
	Alopecia	Non comune	-	Non comune
	Angioedema (vedere paragrafo 4.4)	Raro	Non comune	Molto raro
	Dermatite esfoliativa	-	-	Molto raro
	Pemfigoide	-	Non comune*	-
	Sindrome di Stevens-Johnson	Raro	-	Molto raro
	Reazioni di fotosensibilità	-	Non comune*	Molto raro
	Necrolisi tossica epidermica	Raro	-	-
Eritema multiforme	Raro	Molto raro	Molto raro	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Tumefazione articolare	Comune	-	-
	Tumefazione della caviglia	-	-	Comune
	Dolore agli arti	Comune	-	-
	Artralgia	Comune	Non comune*	Non comune
	Spasmi muscolari	Comune	Comune	Comune
	Mialgia	Comune	Non	Non

			comune*	comune
	Dolore dorsale	Comune	-	Non comune
	Dolore al collo	Non comune	-	-
	Fatica muscolare	Non comune	-	-
	Miopia	Raro	-	-
	Miosite	Raro	-	-
	Rabdomiolisi	Raro	-	-
	Tendinopatia talvolta complicata da rottura	Raro	-	-
	Miopia necrotizzante immuno-mediata (vedere paragrafo 4.4)	Non nota	-	-
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Disturbo della minzione	-	-	Non comune
	Nicturia	-	-	Non comune
	Pollachiuria	-	-	Non comune
	Danno renale	-	Non comune	-
	Danno renale acuto	-	Molto raro	-
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Disfunzione erettile	-	Non comune	Non comune
	Ginecomastia	Molto raro	-	Non comune
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Astenia	Non comune	Comune	Comune
	Affaticamento	Non comune	-	Comune
	Edema	-	-	Molto comune
	Dolore toracico	Non comune	Non comune*	Non comune
	Dolore	-	-	Non comune
	Malessere	Non comune	Non comune*	Non comune
	Edema periferico	Non comune	Non comune*	-
	Piressia	Non	Non	-

		comune	comune*	
<b>Esami diagnostici</b>	Aumento dell'urea ematica	-	Non comune*	-
	Aumento della creatinina ematica	-	Non comune*	-
	Aumento degli enzimi epatici	-	Raro	Molto raro**
	Aumento della bilirubina ematica	-	Raro	-
	Aumento del peso	Non comune	-	Non comune
	Globuli bianchi nelle urine positivi	Non comune	-	-
	Calo ponderale	-	-	Non comune
	Prova di funzionalità epatica anormale	Comune	-	-
	Aumento della creatininchinasi ematica	Comune	-	-
	Diminuzione di emoglobina ed ematocrito	-	Molto raro	-
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>	Caduta	-	Non comune*	-

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

\*\* Principalmente associato alla colestasi

In pazienti trattati con atorvastatina, come per gli altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, è stato osservato l'aumento delle transaminasi sieriche. Questi cambiamenti sono stati generalmente lievi, transitori e non richiedono l'interruzione del trattamento. Innalzamenti delle transaminasi sieriche clinicamente importanti (> 3 volte il limite normale superiore) si sono verificati nello 0,8% dei pazienti trattati con atorvastatina. Questi aumenti sono stati dose-dipendenti e reversibili in tutti i pazienti.

In studi clinici, livelli elevati di creatininchinasi sierica (CK) superiori a 3 volte il limite normale superiore, si sono verificati nel 2,5% dei pazienti trattati con atorvastatina, in modo simile ad altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. Livelli superiori a 10 volte il limite normale superiore si sono verificati nello 0,4% dei pazienti trattati con atorvastatina (vedere paragrafo 4.4).

I seguenti eventi avversi sono stati osservati con alcune statine:

- Disfunzione sessuale
- Depressione

- Casi eccezionali di malattia polmonare interstiziale, in particolare con terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)
- Diabete Mellito: la frequenza dipenderà dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glicemia a digiuno  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$ kg/m<sup>2</sup>, trigliceridi aumentati, storia di ipertensione)

#### 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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

### **4.9 Sovradosaggio**

Non ci sono informazioni in merito al sovradosaggio di Stapressial nell'uomo.

#### **Atorvastatina:**

##### Sintomi e gestione

Per il sovradosaggio da atorvastatina, un trattamento specifico non è disponibile. Qualora si verificasse un sovradosaggio, il paziente deve essere trattato sintomaticamente e devono essere adottate misure di supporto, come necessario. Devono essere eseguiti tests di funzionalità epatica e devono essere monitorati i livelli sierici di CK. Dal momento che atorvastatina si trova largamente legata alle proteine plasmatiche, non è previsto che l'emodialisi aumenti significativamente la clearance dell'atorvastatina.

#### **Perindopril:**

##### Sintomi:

I sintomi associati al sovradosaggio da ACE-inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, alterazioni elettrolitiche, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiro, ansia e tosse.

##### Gestione:

Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio è l'infusione endovenosa di sodio cloruro, soluzione 9 mg/ml (0,9%). In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione di shock. Se disponibile, può essere anche considerato il trattamento con angiotensina II per infusione e/o catecolamine per via endovenosa. Perindopril può essere rimosso dalla circolazione generale attraverso l'emodialisi (vedere paragrafo 4.4). La terapia con pacemaker è indicata per la bradicardia resistente alla terapia. Parametri vitali, elettroliti sierici e concentrazioni della creatinina devono essere monitorati continuamente.

#### **Amlodipina:**

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

### Sintomi:

I dati disponibili suggeriscono che il sovradosaggio possa portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica e possibilmente ad una tachicardia riflessa. È stata osservata una marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica, fino ad includere casi di shock ad esito fatale.

### Gestione:

L'ipotensione clinicamente significativa a causa del sovradosaggio da amlodipina richiede un attivo supporto cardiovascolare, tra cui il monitoraggio frequente della funzione cardiaca e respiratoria, l'elevazione degli arti inferiori ed un'attenzione al volume di urina e dei fluidi circolanti. Un vasocostrittore può essere utile per ripristinare la pressione sanguigna ed il tono vascolare, a condizione che non vi siano controindicazioni al suo utilizzo. Il calcio gluconato per via endovenosa può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio. La lavanda gastrica può essere utile in alcuni casi. In volontari sani, l'uso di carbone fino a 2 ore dopo la somministrazione di 10 mg di amlodipina ha mostrato capacità di ridurre il tasso di assorbimento di amlodipina. Dal momento che amlodipina è fortemente legata alle proteine, è probabile che la dialisi non sia di beneficio.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: sostanze modificatrici dei lipidi, inibitori della HMG-CoA reduttasi, altre associazioni, codice ATC: C10BX11

#### Meccanismo di azione:

#### ***Atorvastatina***

Atorvastatina è un inibitore selettivo e competitivo della HMG-CoA reduttasi, ed è capace di limitare la velocità di tale enzima responsabile della conversione del 3-idrossi-3-metil-glutaril-coenzima A in mevalonato, un precursore degli steroli, incluso il colesterolo. Trigliceridi e colesterolo, nel fegato, vengono incorporati nelle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e vengono rilasciati nel plasma per essere trasportati fino ai tessuti periferici. Le lipoproteine a bassa densità (LDL) sono formate dalle VLDL e sono catabolizzate principalmente attraverso il recettore ad alta affinità per le LDL (recettore LDL).

#### ***Perindopril***

Perindopril è un inibitore dell'enzima che converte l'angiotensina I in angiotensina II (ACE -enzima di conversione dell'angiotensina-). L'enzima di conversione, o chinasi, è una esopeptidasi che consente la conversione dell'angiotensina I nel vasocostrittore angiotensina II e la degradazione della bradichinina, agente vasodilatatore, in un eptapeptide inattivo. L'inibizione dell'ACE determina una riduzione dell'angiotensina II nel plasma, che porta ad un aumento dell'attività della renina plasmatica (per inibizione del feedback negativo del rilascio di renina) e ad una ridotta secrezione di aldosterone. Poiché l'ACE inattiva la bradichinina, l'inibizione dell'ACE si traduce anche in un

aumento di attività dei sistemi callicreina-chinina circolanti e locali (e quindi anche con attivazione del sistema delle prostaglandine). È possibile che questo meccanismo contribuisca all'azione di riduzione della pressione sanguigna da parte degli ACE-inibitori, e sia parzialmente responsabile di alcuni dei loro effetti collaterali (ad esempio la tosse).

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

### **Amlodipina**

Amlodipina è un inibitore del flusso degli ioni calcio appartenente al gruppo delle diidropiridine (bloccanti dei canali lenti del calcio o antagonisti degli ioni calcio) ed inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio a livello della muscolatura liscia del cuore e vascolare.

#### Effetti farmacodinamici:

### **Atorvastatina**

Atorvastatina abbassa il colesterolo plasmatico e le concentrazioni delle lipoproteine seriche, inibendo la HMG-CoA reduttasi e, di conseguenza, la biosintesi del colesterolo nel fegato, ed aumenta sulla superficie cellulare il numero di recettori LDL epatici, per una più forte captazione ed un maggiore catabolismo delle LDL.

Atorvastatina riduce la produzione di LDL ed il numero di particelle di LDL. Atorvastatina determina un profondo e cospicuo aumento dell'attività del recettore LDL, unitamente ad un'utile modifica della qualità delle particelle di LDL circolanti. Atorvastatina è efficace nel ridurre il colesterolo LDL in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote, una popolazione che solitamente non risponde a medicinali ipolipemizzanti.

### **Perindopril**

#### *Ipertensione:*

Perindopril è attivo in tutti i gradi di ipertensione: lieve, moderata, grave; si rileva una riduzione della pressione sanguigna sistolica e diastolica in entrambe le posizioni, supina ed in piedi.

Perindopril riduce la resistenza vascolare periferica, con conseguente riduzione della pressione arteriosa. Di conseguenza, aumenta il flusso sanguigno periferico, senza alcun effetto sulla frequenza cardiaca.

Normalmente aumenta il flusso sanguigno renale, mentre il tasso di filtrazione glomerulare (GFR) rimane generalmente immodificato.

#### *Insufficienza cardiaca:*

Perindopril riduce il lavoro del cuore attraverso una riduzione del pre-carico e del post-carico.

### **Amlodipina**

Il meccanismo dell'azione antipertensiva di amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vasale. L'esatto meccanismo attraverso cui amlodipina allevia l'angina non è stato pienamente stabilito, ma amlodipina riduce il carico ischemico totale attraverso le seguenti due azioni:

1) Amlodipina dilata le arteriole periferiche e, quindi, riduce la resistenza periferica totale (post-carico) contro cui lavora il cuore. Poiché la frequenza cardiaca rimane stabile, questo minor carico di lavoro del cuore riduce il consumo energetico del miocardio e fabbisogno di ossigeno.

2) Il meccanismo di azione di amlodipina probabilmente comporta anche la dilatazione delle principali arterie coronarie ed arteriole coronariche, sia in regioni normali che ischemiche. Questa dilatazione aumenta l'apporto di ossigeno al miocardio nei pazienti con spasmo dell'arteria coronarica (angina di Prinzmetal o angina variante).

#### Efficacia clinica e sicurezza:

Stapressial non è stato studiato relativamente a morbilità e mortalità.

#### **Atorvastatina**

In uno studio dose-risposta, atorvastatina ha mostrato ridurre le concentrazioni di C-totale (30% - 46%), C-LDL (41% - 61%), apolipoproteina B (34% - 50%), e trigliceridi (14% - 33%), e conseguenti aumenti variabili di colesterolo HDL e apolipoproteina A1. Tali risultati sono coerenti nei pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote, forme di ipercolesterolemia non familiare e iperlipemia mista, inclusi i pazienti con diabete mellito non insulino-dipendente.

Riduzioni di colesterolo-totale, colesterolo-LDL, apolipoproteina B, hanno mostrato ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e della mortalità cardiovascolare.

#### *Ipercolesterolemia familiare omozigote*

In uno studio multicentrico per uso compassionevole, di 8 settimane e condotto in aperto, , , con una fase di estensione opzionale di lunghezza variabile, sono stati arruolati 335 pazienti, 89 dei quali erano stati identificati come pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. Tra questi 89 pazienti, la riduzione percentuale media del colesterolo-LDL è stata di circa il 20%. Atorvastatina è stata somministrata sino a dosi pari a 80 mg/die.

#### *Prevenzione della malattia cardiovascolare*

ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) è uno studio randomizzato internazionale, con un disegno fattoriale 2x2. ASCOT mirava a confrontare gli effetti di due regimi di trattamento antipertensivo in 19.257 pazienti (braccio per la misura dell'abbassamento della pressione sanguigna - ASCOT-BPLA) e gli effetti dell'aggiunta di 10 mg di atorvastatina, confrontato contro placebo, in 10.305 pazienti (braccio di riduzione dei lipidi - ASCOT-LLA ) sugli eventi coronarici fatali e non fatali.

Gli effetti di atorvastatina sugli eventi coronarici fatali e non fatali sono stati valutati su pazienti ipertesi di età compresa tra 40 e 79 anni, senza storia di infarto del miocardio o trattamento per angina, e con livelli di TC  $\leq$  6,5 mmol/l (251 mg/dl). Tutti i pazienti avevano almeno 3 dei fattori di rischio cardiovascolare predefiniti: sesso maschile, età  $\geq$  55 anni, fumo, diabete, storia di coronaropatia in un parente di primo grado, TC: C-HDL  $>$  6, malattia vascolare periferica, ipertrofia ventricolare sinistra, precedente evento

cerebrovascolare, specifiche anomalie ECG, proteinuria/albuminuria.

I pazienti hanno ricevuto il trattamento antipertensivo con amlodipina o atenololo. Per raggiungere l'obiettivo del controllo della pressione sanguigna (< 140/90 mmHg nei pazienti non diabetici, < 130/80 mmHg in pazienti con diabete), poteva essere somministrato perindopril nel "gruppo amlodipina" e bendroflumetiazide nel gruppo atenololo.

I pazienti sono stati trattati con terapia antipertensiva (regime basato su amlodipina o atenololo) e atorvastatina 10 mg al giorno (n = 5.168) o placebo (n = 5.137).

La combinazione di atorvastatina e amlodipina ha mostrato una riduzione significativa dell'"endpoint primario" relativo agli eventi coronarici fatali e infarto miocardico non fatale, del 53% (95% CI [0,31; 0,69], p < 0,0001), rispetto al braccio placebo + amlodipina, e del 39 % (95% CI [0,08; 0,59], p < 0.016), rispetto al braccio atorvastatina + atenololo.

In un sottogruppo di pazienti del braccio ASCOT-LLA, definito in un'analisi a posteriori (post-hoc), trattati in concomitanza con atorvastatina, perindopril e amlodipina (n = 1.814), c'è stata una riduzione del 38% degli eventi coronarici fatali e infarto miocardico non-fatale (95% CI [0,36; 1,08]), se confrontati con atorvastatina, atenololo e bendroflumetiazide (n = 1.978). È stata osservata anche una significativa riduzione del 24% per eventi e procedure cardiovascolari totali (95% CI [0,59; 0,97]), una riduzione del 31% per eventi coronarici totali (95% CI [0,48; 1,00]) ed una significativa riduzione del 50% di ictus fatale e non fatale (95% CI [0,29; 0,86]), del 39% per la combinazione di infarto miocardico non-fatale, eventi coronarici fatali e procedure di rivascolarizzazione coronarica (95% CI [0,38; 0,97]), e del 42% per la combinazione di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico ed ictus (95% CI [0,40; 0,85]).

## **Perindopril**

### ***Ipertensione***

L'attività antipertensiva è massima tra le 4 e le 6 ore dopo una dose singola e si mantiene per almeno 24 ore: alle concentrazioni ematiche minime, gli effetti di abbassamento della pressione sono l'87-100% circa dell'attività antipertensiva massima.

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

L'interruzione del trattamento non porta ad un effetto di rimbalzo.

Perindopril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

Nell'uomo, è stato confermato che perindopril mostra proprietà vasodilatatrici. Migliora l'elasticità delle grosse arterie e riduce il rapporto media/lume delle piccole arterie.

Una terapia aggiuntiva con un diuretico tiazidico produce una sinergia di tipo additivo. La combinazione di un ACE-inibitore e di un tiazidico riduce inoltre il rischio di ipopotassiemia indotta dal trattamento diuretico.

### ***Pazienti con coronaropatia***

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

12.218 pazienti di età superiore a 18 anni, sono stati randomizzati in un gruppo

trattato con 8 mg di perindopril *tert*-butilamina (equivalenti a 10 mg di perindopril arginina) (n = 6.110), o in un gruppo trattato con placebo (n = 6.108).

La popolazione sottoposta allo studio aveva evidenza di malattia coronarica senza evidenza di segni clinici di insufficienza cardiaca. Complessivamente, il 90% dei pazienti aveva avuto un precedente infarto del miocardio e/o una precedente rivascolarizzazione coronarica. La maggior parte dei pazienti ha ricevuto il medicinale in studio in aggiunta alla terapia convenzionale, incluso gli inibitori piastrinici, ipolipemizzanti e beta-bloccanti.

Il principale criterio di efficacia è stata la combinazione di mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale e/o arresto cardiaco con rianimazione ad esito positivo. Il trattamento con 8 mg di perindopril *tert*-butilamina (equivalente a 10 mg di perindopril arginina) una volta al giorno, ha comportato una significativa riduzione assoluta dell'endpoint primario dell'1,9% (riduzione del rischio relativo del 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - p < 0.001).

Nei pazienti con una storia di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione, è stata osservata una riduzione assoluta del 2,2%, rispetto al placebo, corrispondente ad una RRR del 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] - p < 0,001) nell'endpoint primario".

#### Altro: duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Due grossi studi randomizzati e controllati, ONTARGET (*ONgoing Telmisartan ALone* ed in combinazione con *Ramipril Globale Endpoint Trial*) e VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*), hanno esaminato l'uso, in combinazione, di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto su pazienti con una storia di malattia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito di tipo 2 accompagnato da evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto su pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno mostrato alcun significativo effetto benefico rispetto ad eventi renali e/o cardiovascolari e di mortalità, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, lesione renale acuta e/o ipotensione, rispetto alla monoterapia. Date le loro simili proprietà farmacodinamiche, questi risultati sono rilevanti anche per altri ACE-inibitori e bloccanti dei recettori dell'angiotensina II.

ACE-inibitori e bloccanti dei recettori dell'angiotensina II non devono quindi essere impiegati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) è stato uno studio volto a verificare il beneficio ottenibile dall'aggiunta di aliskiren ad una terapia standard con un ACE-inibitore o un bloccante del recettore dell'angiotensina II, in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus erano entrambi numericamente più frequenti nel gruppo trattato con aliskiren rispetto al gruppo trattato con placebo e gli eventi avversi ed eventi avversi gravi relativi (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati più frequentemente osservati nel gruppo trattato con aliskiren rispetto al gruppo trattato con placebo.

### **Amlodipina:**

Nei pazienti con ipertensione, una dose giornaliera determina una riduzione clinicamente significativa della pressione sanguigna in entrambe le posizioni, supina e in piedi, per tutto l'arco delle 24 ore. A causa della lenta insorgenza d'azione, l'ipotensione acuta non è una caratteristica tipica della somministrazione dell'amlodipina.

Nei pazienti con angina, la somministrazione di amlodipina, una volta al giorno, aumenta il tempo totale di azione, il tempo di insorgenza di un attacco anginoso, ed il tempo di comparsa del tempo di depressione del tratto ST a 1 mm, e diminuisce sia la frequenza degli attacchi anginosi, sia il consumo di compresse a base di nitroglicerina.

Il trattamento con amlodipina non si associa ad alcun evento metabolico avverso indesiderato o ad alterazioni dei lipidi plasmatici, ed è idoneo per l'impiego in pazienti affetti da asma, diabete e gotta.

#### *Uso in pazienti affetti da malattia coronarica (CAD)*

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

#### **Incidenza dei risultati clinici significativi nello studio CAMELOT**

Risultati	Tasso di eventi Amlopidina vs. Placebo		Enalapril	Rapporto Rischio (95% CI)	di Valore P
	Amlopidina	Placebo			
<u>Endpoint primario</u>					
Eventi cardiovascolari avversi	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54- 0,88)	0,003
<u>Singole componenti</u>					
Rivascolarizzazione e coronarica	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54- 0,98)	0,03

Ospedalizzazione per angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41- 0,82)	0,002
IM non fatale	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37- 1,46)	0,37
Ictus o TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19- 1,32)	0,15
Decesso per cause cardiovascolari	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48- 12,7)	0,27
Ospedalizzazione per ICC	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14- 2,47)	0,46
Arresto cardiaco rianimato	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Malattia vascolare periferica di nuova insorgenza	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

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

#### Usa nei pazienti con insufficienza cardiaca

In studi emodinamici ed in studi clinici controllati basati su prove d'esercizio fisico in pazienti affetti da insufficienza cardiaca di classe II-IV (secondo la classificazione NYHA), amlodipina non ha determinato alcun deterioramento clinico, in base a quanto rilevato in seguito alla valutazione della tolleranza allo sforzo, della frazione di eiezione del ventricolo sinistro e della sintomatologia clinica.

Uno studio controllato verso placebo (PRAISE) svolto al fine di valutare i pazienti con insufficienza cardiaca di classe III-IV (secondo la classificazione NYHA), in trattamento con digossina, diuretici e ACE-inibitori, ha mostrato che nei pazienti con insufficienza cardiaca, amlodipina non ha portato ad un aumento del rischio di mortalità o combinazione di mortalità e morbilità.

In uno studio di "follow-up" a lungo termine, controllato con placebo (PRAISE-2) con amlodipina, in pazienti con insufficienza cardiaca di classe III e IV (secondo la classificazione NYHA), senza sintomi clinici o obiettive evidenze o di sottesa malattia ischemica, a dosi stabili di ACE-inibitori, digitale e diuretici, amlodipina non ha avuto effetto sulla mortalità cardiovascolare totale. Nella stessa popolazione amlodipina è stata associata ad un aumento dei casi di edema polmonare.

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

Uno studio clinico di mortalità-morbilità, randomizzato, in doppio cieco, denominato *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT), è stato condotto per mettere a confronto le due più recenti terapie farmacologiche: amlodipina 2,5-10 mg/die (bloccante dei canali del calcio) o lisinopril 10-40 mg/die (ACE-inibitore) come terapie di prima linea, rispetto al trattamento con il diuretico-tiazidico clortalidone 12,5-25 mg/die, nell'ipertensione di grado da lieve a moderato.

In totale sono stati randomizzati 33.357 pazienti ipertesi di età uguale o maggiore a 55 anni, che sono stati seguiti mediamente per 4,9 anni. I pazienti presentavano almeno un fattore di rischio aggiuntivo di cardiopatia coronarica, inclusi:

pregresso infarto del miocardio o ictus (più di 6 mesi prima dell'arruolamento) o altra malattia cardiovascolare aterosclerotica documentata (complessivamente 51,5%), diabete di tipo 2 (36,1%), C-HDL < 35 mg/dl (11,6%), ipertrofia del ventricolo sinistro diagnosticata mediante elettrocardiogramma o ecocardiografia (20,9%), attualmente fumatore (21,9%).

L' "endpoint primario" consisteva in una combinazione di cardiopatia coronarica fatale o infarto del miocardio non fatale. Non è stata osservata alcuna differenza significativa nell' "endpoint primario" tra la terapia a base di amlodipina e quella a base di clortalidone: RR 0,98, IC 95% (0,90-1,07) p = 0,65. Tra gli "endpoint secondari", l'incidenza di insufficienza cardiaca (una delle componenti dell' "endpoint" cardiovascolare composto) è stata significativamente più elevata nel gruppo trattato con amlodipina rispetto al gruppo clortalidone (10,2% vs 7,7%, RR: 1,38, IC 95% [1,25-1,52] p < 0,001). Tuttavia, non è stata osservata alcuna differenza nella mortalità per tutte le cause, tra la terapia a base di amlodipina e quella a base di clortalidone (RR: 0,96, IC 95% [0,89-1,02] p = 0,20).

#### Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati relativi alla utilizzazione di Stapressial nei bambini.

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha concesso per Stapressial una deroga specifica di prodotto, per tutti i sottogruppi di popolazione pediatrica per il trattamento delle patologie ischemiche/coronariche, ipertensione e colesterolo elevato (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

In uno studio di interazione tra farmaci condotto in soggetti sani, la co-somministrazione di 40 mg di atorvastatina, 10 mg di perindopril arginina e 10 mg di amlodipina, ha determinato un aumento del 23% dell'AUC di atorvastatina, dato non clinicamente significativo. La concentrazione massima di perindopril è risultata aumentata di circa il 19%, ma la farmacocinetica del perindoprilato, il metabolita attivo, è rimasta inalterata. La velocità ed il grado di assorbimento di amlodipina quando co-somministrata con atorvastatina e perindopril non erano significativamente differenti dalla velocità e dal grado di assorbimento di amlodipina quando assunta da sola.

### ***Atorvastatina:***

#### Assorbimento

Atorvastatina è rapidamente assorbita dopo somministrazione orale; le massime concentrazioni plasmatiche ( $C_{max}$ ) si raggiungono entro 1 o 2 ore. Il grado di assorbimento aumenta in proporzione alla dose di atorvastatina. Dopo somministrazione orale, le compresse rivestite con film di atorvastatina sono biodisponibili al 95% - 99%, se comparate con la soluzione orale. La biodisponibilità assoluta di atorvastatina è di circa il 12% e la disponibilità sistemica dell'attività inibitoria della HMG-CoA reduttasi è di circa il 30%. La

bassa disponibilità sistemica è attribuita alla clearance presistemica a livello della mucosa gastroenterica e/o al metabolismo epatico di primo passaggio.

### Distribuzione

Il volume medio di distribuzione di atorvastatina è di circa 381 l. Atorvastatina è legata alle proteine plasmatiche per un valore pari al  $\geq 98\%$ .

### Biotrasformazione

Atorvastatina è metabolizzata dal citocromo P450 3A4 a derivati orto- e para-idrossilati e vari prodotti di beta-ossidazione. Oltre alle vie descritte, questi prodotti sono ulteriormente metabolizzati attraverso la glucuronidazione. *In vitro*, l'inibizione della HMG-CoA reduttasi da parte dei metaboliti orto- e para-idrossilati è equivalente a quella di atorvastatina. Circa il 70% dell'attività inibitoria circolante di HMG-CoA reduttasi è attribuita ai metaboliti attivi.

### Eliminazione

Atorvastatina viene eliminata principalmente nella bile dopo metabolismo epatico e/o extraepatico. Tuttavia, atorvastatina non sembra subire un significativo ricircolo enteroepatico. L'emivita di eliminazione plasmatica media di atorvastatina nell'uomo è di circa 14 ore. Per effetto dei metaboliti attivi, l'emivita dell'attività di inibizione di HMG-CoA reduttasi è di circa 20 - 30 ore.

### Popolazioni speciali

*Pazienti anziani:* Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono più elevate nei soggetti anziani sani, rispetto ai giovani adulti, mentre gli effetti sui lipidi sono paragonabili a quelli osservati nelle popolazioni di pazienti più giovani.

*Sesso:* Le concentrazioni di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi nella donna differiscono da quelle negli uomini (donne: valore di  $C_{max}$  più elevato di circa il 20% e valore di AUC inferiore del 10% circa). Queste differenze non hanno significato clinico, cosa che sta ad indicare che non vi sono differenze clinicamente significative circa gli effetti sui lipidi, tra uomini e donne.

*Insufficienza renale:* La malattia renale non influenza le concentrazioni plasmatiche o gli effetti sui lipidi di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi.

*Insufficienza epatica:* Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi risultano notevolmente aumentati (circa 16 volte la  $C_{max}$  e circa 11 volte la AUC), in pazienti con malattia epatica alcolica cronica (Child-Pugh B).

*Polimorfismo SLOC1B1:* La captazione epatica di tutti gli inibitori della HMG-CoA reduttasi, inclusa atorvastatina, coinvolge il trasportatore OATP1B1. Nei pazienti con polimorfismo SLOC1B1 vi è il rischio di una maggiore esposizione all'atorvastatina, che può portare ad un aumento del rischio di rhabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4). Il polimorfismo del gene che codifica OATP1B1 (SLOC1B1 c.521CC) è associato ad un'esposizione all'atorvastatina (AUC) 2,4 volte maggiore rispetto a soggetti che non hanno questa variante del genotipo (c.521TT). Una captazione epatica di atorvastatina, geneticamente alterata, è possibile anche in questi pazienti. Sono sconosciute le possibili conseguenze relative all'efficacia.

### **Perindopril:**

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di perindopril è rapido ed il picco di concentrazione viene raggiunto entro 1 ora. L'emivita plasmatica di perindopril è di 1 ora.

### Biotrasformazione

Perindopril è un pro-farmaco. Il 27% della dose somministrata di perindopril raggiunge il circolo ematico come perindoprilato, il suo metabolita attivo. Oltre a perindoprilato attivo, perindopril produce altri cinque metaboliti, tutti inattivi. Il picco di concentrazione plasmatica di perindoprilato viene raggiunto entro 3-4 ore.

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

### Linearità

È stata dimostrata una relazione lineare tra la dose di perindopril e la sua esposizione plasmatica.

### Distribuzione

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

### Eliminazione

Perindoprilato viene eliminato con le urine e l'emivita terminale della frazione non legata è di circa 17 ore, con conseguente stato stazionario (*steady-state*) entro 4 giorni.

### Popolazioni speciali

*Pazienti anziani:* l'eliminazione di perindoprilato è ridotta nei pazienti anziani, ed anche nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale.

*Pazienti con danno renale:* in caso di insufficienza renale, è opportuno un adattamento della dose in funzione del grado di compromissione (clearance della creatinina).

La clearance da dialisi di perindoprilato è pari a 70 ml/min.

*Pazienti con cirrosi:* la cinetica di perindopril viene modificata nei pazienti con cirrosi epatica: la clearance epatica della molecola madre è ridotta della metà. Tuttavia, la quantità di perindoprilato formatasi non viene ridotta e, pertanto, non è richiesto alcun adeguamento del dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

## **Amlodipina:**

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche, amlodipina è ben assorbita con il picco dei livelli ematici tra 6-12 ore, dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta è stata stimata essere tra il 64 e 80%. La

biodisponibilità di amlodipina non è influenzata dall'assunzione di cibo.

#### Distribuzione

Il volume di distribuzione è di circa 21 l/kg. Studi *in vitro* hanno dimostrato che circa il 97,5% di amlodipina in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

#### Biotrasformazione ed eliminazione

L'emivita di eliminazione plasmatica terminale è di circa 35-50 ore ed è coerente con la somministrazione del dosaggio una volta al giorno. Amlodipina è ampiamente metabolizzata dal fegato a metaboliti inattivi, con il 10% del composto originario ed il 60% dei metaboliti escreti nelle urine.

#### Popolazioni speciali

*Pazienti con compromissione epatica:* Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con compromissione epatica. Pazienti con insufficienza epatica hanno una ridotta clearance di amlodipina, con conseguente emivita più lunga e un aumento di AUC di circa il 40-60%.

*Pazienti anziani:* il tempo necessario per raggiungere il picco delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina è simile in soggetti anziani e giovani. Nei pazienti anziani la clearance di amlodipina tende ad essere ridotta con conseguente aumento di AUC e dell'emivita di eliminazione. In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, gli aumenti di AUC e dell'emivita di eliminazione, sono risultati, così come previsto relativamente alla fascia di età del gruppo di pazienti in studio.

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

Non sono stati eseguiti studi preclinici con Stapressial.

#### **Atorvastatina:**

*Tossicologia riproduttiva ed effetto sulla fertilità:* Esistono evidenze provenienti da studi sperimentali condotti sugli animali che gli inibitori della HMG-CoA reduttasi possono influire sullo sviluppo di embrioni o feti. In ratti, conigli e cani, atorvastatina non ha avuto effetti sulla fertilità e non è risultata teratogena. Tuttavia, a dosi tossiche per la madre, in ratti e conigli è stata osservata tossicità fetale. Durante l'esposizione delle madri ad alte dosi di atorvastatina, lo sviluppo di prole di ratto è risultato ritardato e la sopravvivenza post-natale è risultata ridotta. Nei ratti, esiste evidenza di trasferimento placentare. Nei ratti, le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina sono simili a quelle presenti nel latte. Non è noto se atorvastatina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano.

*Cancerogenesi, mutagenesi:* Atorvastatina è risultata negativa per il potenziale mutageno e clastogenico in una serie di 4 test *in vitro* ed 1 test *in vivo*. Atorvastatina non è risultata essere cancerogena nei ratti, ma, nei topi, alte dosi (risultante in un valore di 6-11 volte la AUC 0-24h raggiunta nell'uomo alla dose massima raccomandata), hanno mostrato adenomi epatocellulari nei maschi e carcinomi epatocellulari nelle femmine.

#### **Perindopril:**

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

*Tossicologia riproduttiva ed effetto sulla fertilità:* Studi di tossicologia riproduttiva (ratti, topi, conigli e scimmie) non hanno mostrato segni di embriotossicità o teratogenicità. Tuttavia, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, come effetto di classe, hanno mostrato capacità di indurre effetti avversi sullo sviluppo del feto in fase avanzata, con conseguente morte fetale e difetti congeniti in roditori e conigli: sono state osservate lesioni renali ed un aumento della mortalità peri- e post-natale. La fertilità non è stata compromessa nei maschi o nelle femmine di ratto.

*Cancerogenesi, mutagenesi:* Non è stata osservata mutagenicità, nè *in vitro* nè *in vivo*. Non è stata osservata carcinogenicità negli studi a lungo termine condotti su ratti e topi.

### **Amlodipina:**

*Tossicologia riproduttiva:* Studi di riproduzione su ratti e topi, effettuati con dosi circa 50 volte superiori alla dose massima raccomandata per l'uomo, basata sul rapporto mg/kg, hanno mostrato un ritardo nella data del parto, una durata prolungata del parto ed una diminuzione della sopravvivenza dei cuccioli.

*Compromissione della fertilità:* Non c'è stato alcun effetto sulla fertilità nei ratti trattati con amlodipina (maschi trattati per 64 giorni e femmine trattate per 14 giorni prima dell'accoppiamento), a dosi fino a 10 mg/kg/die (8 volte\* la dose massima di 10 mg raccomandata nell'uomo, su base mg/m<sup>2</sup>). In un altro studio sul ratto, in cui ratti maschi sono stati trattati con amlodipina basolato per 30 giorni ad una dose paragonabile alla dose nell'uomo espressa in mg/kg, sono stati trovati livelli plasmatici ridotti dell'ormone follicolo-stimolante e del testosterone, una diminuzione della densità dello sperma e del numero di spermatozoi maturi e delle cellule di Sertoli.

*Cancerogenesi, mutagenesi:* Ratti e topi trattati con amlodipina somministrata con la dieta per due anni, a concentrazioni calcolate per fornire i livelli di dosaggio giornaliero di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno mostrato alcuna evidenza di cancerogenicità. La dose più elevata (per i topi dosi simili a, e per i ratti due volte\* la dose clinica massima di 10 mg raccomandata, su base mg/m<sup>2</sup>) è vicina alla dose massima tollerata per i topi, ma non per i ratti.

Studi di mutagenicità non hanno evidenziato effetti correlati al medicinale, a livello sia di geni che di cromosomi.

\*basato su un paziente di 50 kg di peso

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa:*

Lattosio monoidrato

Calcio carbonato (E170)

Idrossipropilcellulosa (E463)

Sodio amido glicolato (tipoA)

Cellulosa microcristallina (E460)

Maltodestrina

Magnesio stearato (E572)

*Rivestimento della compressa:*

Glicerolo (E422)

Ipromellosa (E464)

Macrogol 6000

Magnesio stearato (E572)

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido giallo (E172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni

Le compresse sono stabili per 10 giorni dopo l'apertura del contenitore di polipropilene da 10 compresse (disponibile solo per il dosaggio 10/5/5 mg).

Le compresse sono stabili per 30 giorni dopo l'apertura del contenitore di polipropilene da 30 compresse.

Le compresse sono stabili per 100 giorni dopo l'apertura del contenitore di polietilene ad alta densità da 100 compresse.

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

Contenitore in polipropilene (PP): Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Contenitore in polietilene ad alta densità (HDPE) (per tutti i dosaggi eccetto 40/10/10 mg): Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Contenitore HDPE (dosaggio da 40/10/10 mg): Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

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

10 compresse rivestite con film, in contenitore di polipropilene, chiuso con tappo in LDPE (disponibile solo per il dosaggio 10/5/5 mg). Il tappo contiene un essiccante. Il contenitore della compressa da 10/5/5 mg è provvisto di un riduttore di flusso in LDPE.

30 compresse rivestite con film, in contenitore di polipropilene, chiuso con tappo in LDPE. Il tappo contiene un essiccante. Il contenitore della compressa da 10/5/5 mg è provvisto di un riduttore di flusso in LDPE.

100 compresse rivestite con film, in contenitore di polietilene ad alta densità con un tappo a vite in polipropilene. Il tappo a vite contiene un essiccante. Il contenitore contiene capsule di essiccante.

Confezioni da 10, 30, 90 (3 contenitori da 30 compresse) o 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessun requisito speciale per lo smaltimento.

## **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**

043432160 - 10mg/5mg/5mg, compresse rivestite con film - 10 Compresse in Contenitore In PP

043432018 - 10mg/5mg/5mg, compresse rivestite con film - 30 Compresse In Contenitore In PP

043432020 - 10mg/5mg/5mg, compresse rivestite con film - 90 Compresse In 3 Contenitori In PP

043432032 - 10mg/5mg/5mg, compresse rivestite con film - 100 Compresse In Contenitore In HDPE

043432044 - 20mg/5mg/5mg, compresse rivestite con film - 30 Compresse In Contenitore In PP

043432057 - 20mg/5mg/5mg, compresse rivestite con film - 90 Compresse In 3 Contenitori In PP

043432069 - 20mg/5mg/5mg, compresse rivestite con film - 100 Compresse In Contenitore In HDPE

043432071 - 20mg/5mg/10mg, compresse rivestite con film - 30 Compresse In Contenitore In PP

043432083 - 20mg/5mg/10mg, compresse rivestite con film - 90 Compresse In 3 Contenitori In PP

043432095 - 20mg/5mg/10mg, compresse rivestite con film - 100 Compresse In Contenitore In HDPE

043432107 - 20mg/10mg/10mg, compresse rivestite con film - 30 Compresse In Contenitore In PP

043432119 - 20mg/10mg/10mg, compresse rivestite con film - 90 Compresse In 3 Contenitori In PP

043432121 - 20mg/10mg/10mg, compresse rivestite con film - 100 Compresse In Contenitore In HDPE

043432133 - 40mg/10mg/10mg, compresse rivestite con film - 30 Compresse

In Contenitore In PP

043432145 - 40mg/10mg/10mg, compresse rivestite con film - 90 Compresse

In 3 Contenitori In PP

043432158 - 40mg/10mg/10mg, compresse rivestite con film - 100 Compresse

In Contenitore In HDPE

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 08 aprile 2016

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco