

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PERINDOPRIL E AMLODIPINA TEVA 5 mg/5 mg compresse
PERINDOPRIL E AMLODIPINA TEVA 5 mg/10 mg compresse
PERINDOPRIL E AMLODIPINA TEVA 10 mg/5 mg compresse
PERINDOPRIL E AMLODIPINA TEVA 10 mg/10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di perindopril tosilato equivalente a 3,4 mg di perindopril convertito *in situ* in perindopril sodio e 6,935 mg di amlodipina besilato equivalente a 5 mg di amlodipina.

Ogni compressa contiene 5 mg di perindopril tosilato equivalente a 3,4 mg di perindopril convertito *in situ* in perindopril sodio e 13,87 mg di amlodipina besilato equivalente a 10 mg di amlodipina.

Ogni compressa contiene 10 mg di perindopril tosilato equivalente a 6,8 mg di perindopril convertito *in situ* in perindopril sodio e 6,935 mg di amlodipina besilato equivalente a 5 mg di amlodipina.

Ogni compressa contiene 10 mg di perindopril tosilato equivalente a 6,8 mg di perindopril convertito *in situ* in perindopril sodio e 13,87 mg di amlodipina besilato equivalente a 10 mg di amlodipina.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 41,672 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa contiene 41,672 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa contiene 83,344 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa contiene 83,344 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

(5 mg/5 mg) Compresa ovale di colore bianco, biconvessa, con l'indicazione "5/5" impressa su un lato e liscia sull'altro.

Dimensioni: circa 4,3 mm di larghezza e 8,1 mm di lunghezza.

(5 mg/10 mg) Compresa biconvessa di colore bianco, di forma quadrata, con l'indicazione "5/10" impressa su un lato e liscia sull'altro.

Dimensioni: circa 6,2 mm di larghezza e 6,2 mm di lunghezza.

(10 mg/5 mg) Compresa biconvessa rotonda di colore bianco, con l'indicazione "10/5" impressa su un lato e liscia sull'altro.

Dimensioni: circa 6,9 mm di diametro.

(10 mg/10 mg) Compresa biconvessa rotonda di colore bianco, con l'indicazione "10/10" impressa su un lato e liscia sull'altro.

Dimensioni: circa 8 mm di diametro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

PERINDOPRIL E AMLODIPINA TEVA è indicato come terapia sostitutiva per il trattamento dell'ipertensione essenziale e/o della malattia coronarica stabile in pazienti già controllati con l'associazione di perindopril e amlodipina, somministrata contemporaneamente allo stesso dosaggio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Se è richiesta una modifica della posologia, è possibile modificare la dose dell'associazione di perindopril e amlodipina o prendere in considerazione di eseguire una titolazione individuale con un'associazione libera.

Popolazioni speciali

Danno renale e anziani (vedere i paragrafi 4.4 e 5.2)

L'eliminazione del perindoprilato è ridotta negli anziani e nei pazienti con insufficienza renale. Pertanto il consueto follow-up medico includerà il monitoraggio frequente della creatinina e del potassio.

L'associazione di perindopril e amlodipina può essere somministrata ai pazienti con $\text{Clcr} \geq 60 \text{ ml/min}$ e non è idonea per i pazienti con $\text{Clcr} < 60 \text{ ml/min}$. In questi pazienti si raccomanda di eseguire una titolazione individuale della dose con i singoli componenti.

Amlodipina usata a dosaggi analoghi in pazienti anziani e giovani è ugualmente ben tollerata. Nei pazienti anziani si raccomandano i dosaggi normalmente utilizzati, e l'aumento del dosaggio deve essere considerato con cautela. Modificazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlate al grado di compromissione renale. Amlodipina non è dializzabile.

L'uso concomitante di perindopril con aliskiren è controindicato nei pazienti con compromissione renale ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Compromissione epatica (vedere i paragrafi 4.4 e 5.2)

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

Popolazione pediatrica

L'associazione di perindopril e amlodipina non deve essere somministrata a bambini e adolescenti in quanto in questi ultimi non sono state accertate l'efficacia e la tollerabilità del perindopril e dell'amlodipina in associazione (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Uso orale.

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità alle sostanze attive o a qualunque altro ACE-inibitore, o derivati diidropiridinici, o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1,
- Anamnesi di angioedema associato a precedente terapia con ACE-inibitori,
- Angioedema ereditario o idiopatico,
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere i paragrafi 4.4 e 4.6),
- Ipotensione grave,
- Shock, incluso shock cardiogeno,
- Ostruzione dell'efflusso ventricolare sinistro (es. stenosi aortica di grado elevato),
- Insufficienza cardiaca con instabilità emodinamica dopo infarto miocardico acuto.
- L'uso concomitante di perindopril e di prodotti contenenti con aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito o compromissione renale ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere i paragrafi 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Relative a perindopril

Ipersensibilità/Angioedema:

Un angioedema al volto, alle estremità, alle labbra, alle membrane mucose, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe è stato raramente segnalato in pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso il perindopril (vedere paragrafo 4.8). Questo può verificarsi in qualsiasi momento durante la terapia. In questi casi, l'associazione di perindopril e amlodipina deve essere sospesa immediatamente e un monitoraggio appropriato deve essere iniziato e continuato sino alla completa risoluzione dei sintomi. Nei casi in cui l'edema era limitato al volto e alle labbra, la condizione si è in genere risolta senza trattamento, benché gli antistaminici siano stati utili per dare sollievo dai sintomi.

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

I pazienti che assumono una terapia concomitante con inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono essere esposti a un rischio maggiore di angioedema (ad es. gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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

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

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

Reazioni anafilattoidi durante desensibilizzazione:

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

Neutropenia/Agranulocitosi/Trombocitopenia/Anemia:

Neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia sono state riportate in pazienti in trattamento con ACE-inibitori. In pazienti con funzione renale nella norma e senza altri fattori complicanti, la neutropenia si verifica raramente. Il perindopril deve essere somministrato con estrema cautela nei pazienti con malattie vascolari del collagene, in terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo o procainamide, o con una combinazione di questi fattori complicanti, specialmente con una pre-esistente compromissione della funzionalità renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi che, in pochi casi, non hanno risposto ad una terapia antibiotica intensiva. Se il perindopril viene usato in questi pazienti, è

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

Gravidanza:

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

Ipotensione:

Gli ACE-inibitori possono provocare una caduta della pressione arteriosa. Raramente si osserva ipotensione sintomatica in pazienti con ipertensione non complicata ed è più probabile che si manifesti in pazienti ipovolemici, ad es. in seguito a un trattamento diuretico, ad un regime alimentare a ridotto contenuto di sale, a dialisi, a diarrea o vomito, o affetti da grave ipertensione renina-dipendente (vedere i paragrafi 4.5 e 4.8). In pazienti ad alto rischio di ipotensione sintomatica, la pressione arteriosa, la funzionalità renale e i livelli sierici di potassio devono essere monitorati attentamente durante il trattamento con l'associazione di perindopril e amlodipina.

Analoghe considerazioni valgono per i pazienti con cardiopatia ischemica o disturbi cerebrovascolari nei quali un'eccessiva caduta della pressione arteriosa può portare ad un infarto miocardico o ad accidente cerebrovascolare.

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

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e pressione arteriosa normale o bassa, l'uso del perindopril può causare un'ulteriore abbassamento della pressione arteriosa sistemica. Questo è un effetto previsto e normalmente non richiede l'interruzione del trattamento. Qualora l'ipotensione diventasse sintomatica, potrebbe essere necessaria una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento con perindopril.

Stenosi della valvola aortica e mitrale/cardiomiopatia ipertrofica:

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

Danno renale:

Nei casi di danno renale (clearance della creatinina < 60 ml/min) è raccomandata una titolazione individuale della dose dei singoli componenti (vedere paragrafo 4.2).

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

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in presenza di un rene unico trattati con ACE-inibitori, è stato osservato un aumento del tasso ematico di urea e della creatinina sierica, generalmente reversibile con interruzione del trattamento. Ciò è molto probabile nei pazienti con insufficienza renale. La contemporanea presenza di ipertensione renovascolare aumenta il rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale. In alcuni pazienti ipertesi senza apparente malattia renovascolare pregressa è stato riscontrato un aumento generalmente lieve e transitorio del tasso ematico di urea e della creatinina sierica, soprattutto quando il perindopril è stato somministrato in concomitanza ad un diuretico. Ciò può verificarsi con maggiore probabilità nei pazienti con preesistente danno renale. Potrebbero essere necessarie una riduzione della dose e/o la sospensione del diuretico e/o di perindopril.

Insufficienza epatica:

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

Etnia:

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

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

Tosse:

A seguito di somministrazione di ACE-inibitori è stata riportata la comparsa di tosse. Solitamente si tratta di tosse non produttiva, persistente, che si risolve dopo la sospensione del trattamento. La tosse indotta dagli ACE-inibitori deve essere tenuta in considerazione nell'ambito della diagnosi differenziale della tosse.

Intervento chirurgico/anestesia:

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

Iperkaliemia:

Sono stati osservati aumenti del potassio sierico in alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso perindopril. I fattori di rischio per la comparsa di iperkaliemia includono insufficienza renale, peggioramento della funzione renale, età (> 70 anni), diabete mellito, ipoaldosteronismo, eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio o i pazienti che assumono altri farmaci associati ad un aumento del potassio sierico (ad es. eparina, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo). L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, in particolare in pazienti con compromissione della funzione renale, può provocare un aumento significativo del potassio sierico. L'iperkaliemia può indurre aritmie gravi, talvolta fatali. Qualora l'uso concomitante del perindopril e degli agenti summenzionati venga considerato appropriato, questi devono essere usati con cautela e con un frequente monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti diabetici:

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

Trapianto renale:

Non vi sono esperienze circa la somministrazione di perindopril a pazienti che hanno subito un recente trapianto renale.

Pazienti in emodialisi:

Sono state riferite reazioni anafilattoidi in pazienti dializzati con membrane ad alto flusso e trattati contemporaneamente con un ACE-inibitore. In questi pazienti occorre considerare l'utilizzo di un tipo diverso di membrana per dialisi o di una diversa classe di agenti antipertensivi.

Coronaropatia stabile:

Se durante il primo mese di trattamento con perindopril si manifesta un episodio di angina pectoris instabile (maggiore o no), deve essere effettuata un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio prima di continuare il trattamento.

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa

l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

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

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

Relative all'amlodipina:

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

Uso in pazienti con insufficienza cardiaca:

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela.

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

Compromissione epatica:

L'emivita plasmatica di amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono maggiori in pazienti con funzionalità epatica compromessa; per questi pazienti non sono stati stabiliti specifici dosaggi. Amlodipina deve quindi essere inizialmente assunta al dosaggio più basso ed usata con cautela sia all'inizio del trattamento che all'aumentare del dosaggio. Nei pazienti con compromissione epatica grave può essere necessario un graduale aggiustamento del dosaggio e un attento monitoraggio.

Anziani:

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

Danno renale:

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

Relative all'associazione di perindopril e amlodipina

Tutte le avvertenze relative a ciascun singolo componente, come sopra elencati, devono essere ritenute applicabili anche all'associazione fissa di perindopril e amlodipina.

Precauzioni d'impiego

Eccipienti:

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

Interazioni

L'uso concomitante dell'associazione di perindopril e amlodipina con litio, diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio o dantrolene è sconsigliata (vedere paragrafo 4.5).

L'uso di perindopril in associazione con aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito o insufficienza renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Relative al perindopril

Controindicato (vedere paragrafo 4.3)

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

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

Uso concomitante non raccomandato:

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio:

Sebbene il potassio sierico rimanga solitamente all'interno dei limiti, in alcuni pazienti trattati con perindopril si può verificare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori di potassio (ad esempio spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono comportare significativi aumenti del potassio sierico. Pertanto, l'associazione di perindopril con i farmaci sopra menzionati non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Se è prescritto l'uso concomitante di questi farmaci per la presenza di ipokaliemia documentata, gli stessi devono essere assunti con cautela e con un frequente monitoraggio del potassio sierico.

Litio:

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche del litio e della tossicità (neurotossicità grave) sono stati riscontrati durante la somministrazione concomitante di litio e ACE-inibitori. L'associazione di perindopril e litio non è raccomandata. Se l'associazione si dimostra necessaria, deve essere eseguito un accurato monitoraggio dei livelli plasmatici di litio (vedere paragrafo 4.4).

Estramustina:

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

Racecadotril:

È noto che gli ACE inibitori (ad es. perindopril) possono causare angioedema. Questo rischio può essere aumentato quando usati in concomitanza con racecadotril (un medicinale utilizzato per il trattamento della diarrea acuta).

Inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

I pazienti che assumono una terapia con inibitori di mTOR possono essere esposti a un maggiore rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo):

I pazienti che assumono cotrimossazolo concomitante (trimetoprim/sulfametossazolo) possono essere esposti a un maggiore rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).

Uso concomitante che richiede particolare attenzione:

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

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

Antidiabetici (insulina, sulfonamidi ipoglicemizzanti):

La somministrazione di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina può aumentare l'effetto ipoglicemico nei pazienti diabetici che ricevono insulina o sulfamidici ipoglicemizzanti. La comparsa di episodi ipoglicemici è molto rara (si ha probabilmente un miglioramento della tolleranza al glucosio con una risultante riduzione del fabbisogno di insulina).

Uso concomitante da tenere sotto sorveglianza:

Diuretici:

I pazienti in trattamento con diuretici e specialmente quelli con deplezione di volume e/o sali, possono manifestare una riduzione eccessiva della pressione arteriosa dopo l'inizio di una terapia con ACE-inibitori. La comparsa di effetti ipotensivi può essere diminuita sospendendo il diuretico, espandendo la volemia o aumentando l'assunzione di sale prima di iniziare una terapia con il perindopril, a dosi basse e progressive.

Simpaticomimetici:

I simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antiipertensivi degli ACE-inibitori.

Oro:

In pazienti in terapia con oro iniettabile (aurotiomalato di sodio) e concomitante terapia con ACE-inibitori, incluso il perindopril, sono state riportate raramente reazioni nitritoidi (i sintomi includono iperemia del viso, nausea, vomito ed ipotensione).

Relative all'amlodipina

Uso concomitante non raccomandato:

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

Uso concomitante che richiede particolare attenzione:

Induttori del CYP3A4: al momento della somministrazione concomitante di induttori noti del CYP3A4, la concentrazione plasmatica di amlodipina può variare. Pertanto, deve essere monitorata la pressione sanguigna e deve essere valutato un possibile aggiustamento della dose sia durante sia dopo la somministrazione di farmaci concomitanti, in particolare con forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, *Hypericum perforatum*).

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

La claritromicina è un inibitore del CYP3A4. Sussiste un aumento del rischio di ipotensione nei pazienti che ricevono claritromicina con amlodipina. Si raccomanda di tenere i pazienti sotto stretta osservazione quando l'amlodipina viene co-somministrata con claritromicina.

Uso concomitante da tenere sotto sorveglianza:

Gli effetti di diminuzione della pressione arteriosa di amlodipina si sommano agli effetti di diminuzione della pressione arteriosa degli altri farmaci con proprietà antiipertensive.

Altre associazioni:

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

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

Simvastatina:

La somministrazione concomitante di dosi multiple di 10 mg di amlodipina con 80 mg di simvastatina ha comportato un aumento del 77% dell'esposizione a simvastatina rispetto a simvastatina assunta da sola. Limitare la dose di simvastatina nei pazienti trattati con amlodipina a 20 mg al giorno.

Tacrolimus:

Sussiste un rischio di aumento dei livelli di tacrolimus nel sangue quando co-somministrato con amlodipina. Al fine di evitare la 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 ove appropriato.

Relative all'associazione di perindopril e amlodipina

Uso concomitante che richiede particolare attenzione:

Baclofene. Potenziamiento dell'effetto antipertensivo. Controllo della pressione arteriosa e della funzione renale e adattamento della posologia dell'antipertensivo se necessario.

Uso concomitante da tenere sotto sorveglianza:

- Agenti antipertensivi (quali beta-bloccanti) e vasodilatatori.
- L'uso concomitante di questi agenti può aumentare gli effetti ipotensivi del perindopril e dell'amlodipina.
L'uso concomitante di nitroglicerina ed altri nitrati o vasodilatatori può ridurre ulteriormente la pressione arteriosa e deve pertanto essere preso in considerazione con cautela.
- Corticosteroidi, tetracosactide: riduzione dell'effetto antipertensivo (ritenzione di acqua e sale da parte dei corticosteroidi).
- Alfa-bloccanti (prazosina, alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina): aumentato effetto antipertensivo ed aumentato rischio di ipotensione ortostatica.
- Amifostina: può potenziare l'effetto antipertensivo dell'amlodipina.
- Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici: aumentato effetto antipertensivo e aumentato rischio di ipotensione ortostatica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Dati gli effetti dei singoli componenti di questa associazione sulla gravidanza e l'allattamento:

L'associazione di perindopril e amlodipina non è raccomandata durante il primo trimestre di gravidanza.

L'associazione di perindopril e amlodipina è controindicata nel secondo e nel terzo trimestre di gravidanza.

L'associazione di perindopril e amlodipina non è raccomandata durante l'allattamento. Si deve quindi decidere se interrompere l'allattamento o interrompere l'associazione di perindopril e amlodipina tenendo in considerazione l'importanza di questa terapia per la madre.

Gravidanza:

Relative al perindopril

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

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

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

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

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

Relative all'amlodipina

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

Negli studi sugli animali sono stati osservati effetti di tossicità riproduttiva in seguito a somministrazione di dosi elevate (vedere paragrafo 5.3). L'uso in gravidanza è raccomandato solo se non esiste un'alternativa più sicura e quando il disturbo comporta rischi importanti per la madre e per il feto.

Allattamento al seno:

Relative al perindopril

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

Relative all'amlodipina

L'amlodipina viene escreta nel latte materno. La percentuale della dose materna ricevuta dal neonato è stata stimata con un intervallo interquartile del 3 - 7%, con un massimo del 15%. L'effetto dell'amlodipina sui neonati non è noto. La decisione di continuare/interrompere l'allattamento al seno o continuare/interrompere la terapia con amlodipina deve essere effettuata tenendo in considerazione i benefici dell'allattamento per il neonato e i benefici della terapia con amlodipina per la madre.

Fertilità:

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

a) Riassunto del profilo di sicurezza

Perindopril

Il profilo di sicurezza di perindopril è in linea con il profilo di sicurezza degli ACE inibitori:

Gli eventi avversi più frequenti riportati nei trial clinici e osservati sono: capogiri, mal di testa, parestesia, vertigini, disturbi visivi, tinnito, ipotensione, tosse, dispnea, dolore addominale, costipazione, diarrea, disgeusia, dispepsia, nausea, vomito, prurito, eruzioni cutanee, crampi muscolari, e astenia.

Amlodipina

Le reazioni avverse più comunemente riportate durante il trattamento sono sonnolenza, capogiri, mal di testa, palpitazioni, vampate di calore, dolore addominale, nausea, gonfiore alle caviglie, edema e affaticamento.

b) Tabulazione degli effetti indesiderati

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

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$); frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza	
		Amlodipina	Perindopril
Patologie del sistema emolinfopoietico	Eosinofilia	-	Non comune*
	Leucopenia/neutropenia (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Molto raro
	Agranulocitosi o pancitopenia (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Molto raro
	Anemia emolitica in pazienti con una deficienza congenita di G-6PDH (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Diminuzione dell'emoglobina e dell'ematokrito	-	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazione allergiche	Molto raro	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperglicemia	Molto raro	-
	Ipoglicemia (vedere i paragrafi 4.4 e 4.5)	-	Non comune*
	Iponatriemia	-	Non comune*
	Iperkaliemia, reversibile alla sospensione (vedere paragrafo 4.4)	-	Non comune*
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Non comune	-
	Cambiamenti dell'umore (inclusa ansia)	Non comune	Non comune
	Depressione	Non comune	-
	Disturbi del sonno	-	Non comune
	Confusione	Raro	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza (specialmente all'inizio del trattamento)	Comune	Non comune
	Capogiri (specialmente all'inizio del trattamento)	Comune	Comune
	Cefalea (specialmente all'inizio del trattamento)	Comune	Comune
	Disgeusia	Non comune	Comune
	Tremore	Non comune	-
	Ipoestesia Parestesia	Non comune Non comune	- Comune
	Sincope	Non comune	Non comune*
	Ipertonia	Molto raro	-
	Neuropatia periferica	Molto raro	-
	Disturbo extrapiramidale	Non nota	-
	Vertigini	-	Comune
Patologie dell'occhio	Disturbi della visione (inclusa diplopia)	Non comune	Comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito	Non comune	Comune

Classificazione per sistemi ed organi secondo	Effetti indesiderati	Frequenza	
		Amlodipina	Perindopril
Patologie cardiache	Palpitazioni	Comune	Non comune*
	Angina pectoris	-	Molto raro
	Infarto miocardico, probabilmente secondario ad un'eccessiva ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Molto raro
	Aritmia (incluse bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)	Molto raro	Molto raro
	Tachicardia	-	Non comune*
Patologie vascolari	Vampate	Comune	-
	Ipotensione (ed effetti correlati all'ipotensione)	Non comune	Comune
	Ictus in qualche modo secondario ad un'eccessiva ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Vasculite	Molto raro	Non comune*
	Fenomeno di Raynaud		Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Non comune	Comune
	Rinite	Non comune	Molto raro
	Tosse	Molto raro	Comune
	Broncospasmo	-	Non comune
	Polmonite eosinofila	-	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Iperplasia gengivale	Molto raro	-
	Dolore addominale, nausea	Comune	Comune
	Vomito	Non comune	Comune
	Dispepsia	Non comune	Comune
	Abitudini intestinali alterate	Non comune	-
	Bocca secca	Non comune	Non comune
	Diarrea, costipazione	Non comune	Comune
	Pancreatite	Molto raro	Molto raro
	Gastrite	Molto raro	-
Disgeusia	-	Comune	
Patologie epatobiliari	Epatite, ittero	Molto raro	-
	Epatite citolitica o colestatica (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Aumento degli enzimi epatici (nella maggior parte dei casi dovuto a colestasi)	Molto raro	-
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Edema di Quincke	Molto raro	-
	Angioedema di volto, estremità, labbra, membrane mucose, lingua, glottide e/o laringe (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Non comune
	Eritema multiforme	Molto raro	Molto raro
	Alopecia	Non comune	-
	Porpora	Non comune	-
	Alterazione del colore della pelle	Non comune	-

Classificazione per sistemi ed organi secondo	Effetti indesiderati	Frequenza	
		Amlodipina	Perindopril
	Iperidrosi	Non comune	Non comune
	Prurito	Non comune	Comune
	Eruzione cutanea, esantema	Non comune	Comune
	Orticaria	Molto raro	Non comune
	Sindrome di Stevens-Johnson	Molto raro	-
	Necrolisi epidermica tossica	Non nota	-
	Dermatite esfoliativa	Molto raro	-
	Fotosensibilità	Molto raro	Non comune*
	Aggravamento della psoriasi	-	Raro
	Pemfigoide	-	Non comune*
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Gonfiore alle caviglie	Comune	-
	Artralgia, mialgia	Non comune	Non comune*
	Crampi muscolari	Non comune	Comune
	Mal di schiena	Non comune	-
Patologie renali e urinarie	Disturbi della minzione, nicturia, aumentata frequenza urinaria	Non comune	-
	Compromissione renale	-	Non comune
	Compromissione renale acuta	-	Molto raro
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Impotenza	Non comune	Non comune
	Ginecomastia	Non comune	-
	Disfunzione erettile	-	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema	Comune	Non comune*
	Affaticamento	Comune	-
	Dolore toracico	Non comune	Non comune*
	Astenia	Non comune	Comune
	Dolore	Non comune	-
	Malessere	Non comune	Non comune*
	Piressia	-	Non comune*
Esami diagnostici	Incremento ponderale, decremento ponderale	Non comune	-
	Aumento dei livelli di bilirubina sierica e degli enzimi epatici	-	Raro
	Aumento dell'urea ematica e della creatinina sierica (vedere paragrafo 4.4)	-	Non comune*
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Collasso	-	Non comune*

**Frequenza calcolata da studi clinici per effetti indesiderati rivelati da segnalazione spontanea*

Informazioni aggiuntive relative ad amlodipina

Sono stati riportati casi eccezionali di sindrome extrapiramidale con l'assunzione di bloccanti dei canali del calcio.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Non vi sono informazioni sul sovradosaggio dell'associazione di perindopril e amlodipina nell'uomo.

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

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

Trattamento: un'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio da amlodipina richiede un attivo supporto cardiovascolare comprendente il monitoraggio frequente della funzione cardiaca e respiratoria, l'elevazione degli arti inferiori ed un'attenzione al volume dei fluidi circolanti e della diuresi. Per il ripristino del tono vascolare e della pressione arteriosa, può essere di aiuto un vasocostrittore qualora non vi siano controindicazioni per il suo impiego. La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

La lavanda gastrica può essere utile in alcuni casi. È stato dimostrato che la somministrazione di carbone vegetale a volontari sani fino a due ore dopo l'assunzione di 10 mg di amlodipina riduce in maniera significativa l'assorbimento di amlodipina.

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

Per il perindopril, sono disponibili dati clinici limitati relativi al sovradosaggio nell'uomo. I sintomi associati al sovradosaggio di ACE-inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, alterazioni degli elettroliti, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse.

In caso di sovradosaggio si raccomanda il trattamento con un'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Se si manifesta ipotensione, il paziente deve essere posizionato come in caso di shock. Se disponibile, può inoltre essere preso in considerazione il trattamento con un'infusione di angiotensina II e/o di catecolamine. Il perindopril può essere rimosso dalla circolazione sistemica con l'emodialisi (vedere paragrafo 4.4). L'impiego di un pacemaker è indicato in caso di bradicardia resistente alla terapia. Si devono controllare continuamente i segni vitali, gli elettroliti del siero e le concentrazioni della creatinina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina; ACE-inibitori e calcioantagonisti, codice ATC: C09BB04.

Perindopril:

Meccanismo di azione

Il perindopril è un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina I in angiotensina II (Angiotensin Converting Enzyme, ACE). L'enzima di conversione, o chinasi, è un'eso-peptidasi che consente la conversione dell'angiotensina I nell'agente vasocostrittore angiotensina II e la degradazione della bradichinina, agente vasodilatatore, in un eptapeptide inattivo. L'inibizione dell'ACE provoca una

riduzione dell'angiotensina II nel plasma, che conduce ad un aumento dell'attività della renina plasmatica (per inibizione del meccanismo di feedback negativo del rilascio di renina) e ad una ridotta secrezione di aldosterone. Poiché l'ACE inattiva la bradichinina, l'inibizione dell'ACE determina altresì un aumento dell'attività del sistema callicreina-chinina a livello circolatorio e locale (e quindi anche un'attivazione del sistema delle prostaglandine). È possibile che tale meccanismo contribuisca alla riduzione della pressione arteriosa da parte degli ACE-inibitori e che sia parzialmente responsabile di alcuni effetti collaterali (es. tosse).

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

Effetti farmacodinamici

Iperensione:

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

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

Il flusso sanguigno renale di regola aumenta, mentre la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) rimane generalmente invariata.

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

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

L'interruzione del trattamento non è accompagnata da fenomeni di rimbalzo (*rebound*).

Il perindopril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

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

Pazienti con coronaropatia stabile:

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

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

La popolazione in studio presentava coronaropatia senza evidenza di segni clinici di insufficienza cardiaca. Complessivamente il 90% dei pazienti aveva un infarto pregresso miocardico e/o una pregressa rivascolarizzazione coronarica. La maggior parte dei pazienti assumeva il farmaco in studio in aggiunta alla terapia convenzionale che includeva antiaggreganti piastrinici, ipolipemizzanti e beta-bloccanti.

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

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

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

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VANEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

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

Amlodipina:

Meccanismo di azione

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

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

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

Effetti farmacodinamici

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

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

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

Pazienti affetti da coronaropatia (CAD):

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

Questi risultati indicano che il trattamento con amlodipina è stato associato ad un numero inferiore di ospedalizzazioni per angina e di procedure di rivascularizzazione in pazienti affetti da coronaropatia.

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

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

Uso in pazienti con insufficienza cardiaca:

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

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

In uno studio di follow up a lungo termine controllato con placebo (PRAISE 2) su amlodipina condotto in pazienti con insufficienza cardiaca di classe III e IV NYHA senza sintomi clinici o riscontri obiettivi che suggerissero la presenza di malattia ischemica, in terapia con dosi fisse di ACE-inibitori, digitale e diuretici, l'impiego di amlodipina non ha avuto effetti sulla mortalità cardiovascolare totale. Nella stessa popolazione, amlodipina è stata associata ad un aumento di casi di edema polmonare.

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

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

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

L'endpoint primario era la combinazione di CHD fatale o infarto miocardico non fatale. Non c'è stata alcuna differenza significativa nell'endpoint primario tra la terapia a base di amlodipina e la terapia a base

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

Popolazione pediatrica (di età superiore ai 6 anni)

In uno studio condotto su 268 bambini di età compresa tra i 6 e i 17 anni affetti prevalentemente da ipertensione arteriosa secondaria, il confronto di una dose di 2,5 mg e di 5,0 mg di amlodipina rispetto al placebo ha dimostrato che entrambe le dosi hanno ridotto la pressione arteriosa sistolica in modo significativamente maggiore rispetto al placebo. La differenza tra le due dosi non è stata statisticamente significativa.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Perindopril:

Assorbimento

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

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

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

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

Distribuzione

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

Eliminazione

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

Popolazioni speciali

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

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

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

Amlodipina:

Assorbimento, distribuzione, legame con le proteine plasmatiche

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

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

Biotrasformazione/eliminazione

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

Anziani

Il tempo necessario per raggiungere le concentrazioni plasmatiche di picco di amlodipina in pazienti anziani e in soggetti più giovani è simile. Nei pazienti anziani la *clearance* di amlodipina tende a diminuire causando aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione del farmaco. Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia sono stati rilevati aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione sovrapponibili a quelli previsti per la popolazione di pazienti presa in esame.

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

Uno studio di farmacocinetica per questa popolazione è stato condotto su 74 bambini ipertesi di età compresa tra 1 e 17 anni (34 pazienti di età compresa tra i 6 e i 12 anni e 28 pazienti di età compresa tra i 13 e i 17 anni) trattati con amlodipina tra 1,25 e 20 mg somministrata una volta o due volte al giorno. Nei bambini tra i 6 e i 12 anni e negli adolescenti tra i 13 e i 17 anni la clearance orale tipica (CL/F) è stata rispettivamente di 22,5 e 27,4 L/h nei maschi e di 16,4 e 21,3 L/h nelle femmine. E' stata osservata una grande variabilità nell'esposizione tra i singoli soggetti. I dati relativi ai bambini di età inferiore ai 6 anni sono limitati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Perindopril:

Negli studi di tossicità orale cronica (ratti e scimmie), l'organo bersaglio è il rene, con danno reversibile. Non è stata osservata mutagenicità negli studi eseguiti in vitro o in vivo.

In studi di tossicità della riproduzione (ratti, topi, conigli e scimmie) non sono stati evidenziati segni di embriotossicità o teratogenicità. Tuttavia, la classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina ha dimostrato di provocare effetti indesiderati sullo sviluppo tardivo del feto che hanno condotto alla morte del feto e a difetti congeniti nei roditori e nei conigli: sono state osservate lesioni renali e un aumento della mortalità peri- e post-natale.

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

Amlodipina:

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

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

Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta, a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno dimostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i ratti pari a due volte* la dose clinica massima raccomandata nell'uomo di 10 mg su base mg/m² e per i topi simile a tale dose massima raccomandata) era vicina alla massima dose tollerata dai topi ma non dai ratti.

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

* Calcolata su un paziente del peso di 50 kg

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio bicarbonato
Povidone K 30 (E1201)
Lattosio monoidrato
Amido di mais
Cellulosa microcristallina (E460)
Sodio amido glicolato (di tipo A)
Magnesio stearato (E572)
Calcio idrogeno fosfato anidro

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo prodotto medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione relativamente alla temperatura.

Conservare il contenitore ben chiuso per proteggerlo dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore in PP di colore bianco opaco con tappo in PE di colore bianco opaco con inserto di dissecante (gel di silice), dotato di riduttore di flusso in polietilene antimanomissione.

5mg/5mg: confezioni da 10, 30, 50, 60, 90, 100 e 120 (60x2) compresse

5mg/10mg, 10mg/5mg, 10mg/10mg: confezioni da 30, 50, 60, 90, 100 e 120 (60x2) compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l.
Piazzale Luigi Cadorna, 4
20123 – Milano
Italia

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

042569210 - "5 Mg/5 Mg Compresse" 10 Compresse In Flacone PP
042569018 - "5 Mg/5 Mg Compresse" 30 Compresse In Flacone PP
042569020 - "5 Mg/5 Mg Compresse" 50 Compresse In Flacone PP
042569032 - "5 Mg/5 Mg Compresse" 60 Compresse In Flacone PP
042569044 - "5 Mg/5 Mg Compresse" 90 Compresse In Flacone PP
042569057 - "5 Mg/5 Mg Compresse" 100 Compresse In Flacone PP
042569069 - "5 Mg/10 Mg Compresse" 30 Compresse In Flacone PP
042569071 - "5 Mg/10 Mg Compresse" 50 Compresse In Flacone PP
042569083 - "5 Mg/10 Mg Compresse" 60 Compresse In Flacone PP
042569095 - "5 Mg/10 Mg Compresse" 90 Compresse In Flacone PP
042569107 - "5 Mg/10 Mg Compresse" 100 Compresse In Flacone PP
042569119 - "10 Mg/5 Mg Compresse" 30 Compresse In Flacone PP
042569121 - "10 Mg/5 Mg Compresse" 50 Compresse In Flacone PP
042569133 - "10 Mg/5 Mg Compresse" 60 Compresse In Flacone PP
042569145 - "10 Mg/5 Mg Compresse" 90 Compresse In Flacone PP
042569158 - "10 Mg/5 Mg Compresse" 100 Compresse In Flacone PP
042569160 - "10 Mg/10 Mg Compresse" 30 Compresse In Flacone PP
042569172 - "10 Mg/10 Mg Compresse" 50 Compresse In Flacone PP
042569184 - "10 Mg/10 Mg Compresse" 60 Compresse In Flacone PP
042569196 - "10 Mg/10 Mg Compresse" 90 Compresse In Flacone PP
042569208 - "10 Mg/10 Mg Compresse" 100 Compresse In Flacone PP
042569222 - "5 mg/5 mg compresse" 120 Compresse in Flacone PP
042569234 - "5 mg/10 mg compresse" 120 Compresse in Flacone PP
042569246 - "10 mg/5 mg compresse" 120 Compresse In Flacone PP
042569259 - "10 mg/10 mg compresse" 120 Compresse In Flacone PP

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 dicembre 2014

Data del rinnovo più recente: 03 febbraio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2019