

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Perindopril Teva Generics 4 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Perindopril Teva Generics 4 mg compresse

Ogni compressa contiene:

4 mg di perindopril sale di tert-butilammina, equivalenti a 3,338 mg di perindopril.

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato.

Perindopril Teva Generics 4 mg

Ogni compressa contiene 72,28 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compressa da 4 mg: compressa bianca, oblunga, biconvessa con margini smussati e con linea di frattura su uno dei lati. Le compresse possono essere divise in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione:

Trattamento dell'ipertensione.

Insufficienza cardiaca:

Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.

Coronaropatia stabile:

Riduzione del rischio di eventi cardiaci in pazienti con anamnesi di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose deve essere individualizzata in base al profilo del paziente (vedere paragrafo 4.4) e alla risposta pressoria.

Ipertensione:

Perindopril può essere usato in monoterapia oppure in associazione con altre classi di farmaci antiipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

La dose iniziale raccomandata è 4 mg in un'unica somministrazione al mattino.

Nei pazienti con forte stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (in particolare ipertensione renovascolare, deplezione idrosalina, scompenso cardiaco o grave ipertensione) si può verificare una diminuzione eccessiva della pressione arteriosa in seguito all'assunzione della dose iniziale. In questa tipologia di pazienti si raccomanda di iniziare il trattamento alla dose di 2 mg e sotto controllo medico.

Dopo un mese di trattamento la dose può essere aumentata fino a 8 mg in un'unica somministrazione giornaliera.

Si può verificare ipotensione sintomatica dopo l'inizio di una terapia a base di perindopril; ciò è più probabile che si verifichi in pazienti trattati in concomitanza con diuretici.

Pertanto, si raccomanda cautela, dato che questi pazienti possono presentare deplezione idrosalina. Se possibile, il diuretico deve essere interrotto 2 o 3 giorni prima di iniziare il trattamento con perindopril (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti ipertesi in cui il diuretico non può essere sospeso, il trattamento con perindopril deve essere iniziato alla dose di 2 mg. La funzionalità renale e la potassiemia devono essere tenute sotto controllo. La dose di perindopril dovrà essere successivamente adattata in funzione della risposta pressoria. Se necessario, il trattamento diuretico può essere reintrodotta.

Nei pazienti anziani il trattamento deve essere iniziato alla dose di 2 mg, che, se necessario, può essere progressivamente aumentata a 4 mg dopo un mese di trattamento e quindi a 8 mg in base alla funzionalità renale (vedere la tabella sottostante).

Insufficienza cardiaca sintomatica:

Si raccomanda che il trattamento con perindopril, generalmente in associazione con un diuretico non risparmiatore di potassio e/o con digossina e/o con un beta-bloccante, sia istituito sotto stretto controllo medico alla dose iniziale consigliata di 2 mg assunti al mattino. Tale dose può essere aumentata, se tollerata, fino a 4 mg in un'unica assunzione giornaliera, con incrementi di 2 mg a intervalli non inferiori alle 2 settimane.

Gli aggiustamenti posologici devono avvenire in base alla risposta clinica individuale del paziente. Nell'insufficienza cardiaca grave e in altri pazienti considerati a rischio elevato (pazienti con funzionalità renale compromessa e che presentano una tendenza ad avere alterazioni elettrolitiche, pazienti trattati contemporaneamente con diuretici e/o con vasodilatatori), il trattamento deve essere iniziato sotto attento controllo medico (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica, per es. pazienti con deplezione salina con o senza iponatriemia, pazienti ipovolemici o pazienti in trattamento con dosi massive di diuretici, si deve procedere, ove possibile, a una correzione di tali fattori prima di iniziare la terapia con perindopril. La pressione arteriosa, la funzionalità renale e le concentrazioni plasmatiche di potassio devono essere controllate attentamente sia prima che durante il trattamento con perindopril (vedere paragrafo 4.4).

Coronaropatia stabile:

Il perindopril deve essere introdotto alla dose di 4 mg in un'unica somministrazione giornaliera per due settimane, quindi aumentato a 8 mg una volta al giorno in base alla funzionalità renale, fatto salvo che la dose di 4 mg sia ben tollerata.

Nei pazienti anziani devono essere somministrati 2 mg una volta al giorno per una settimana, quindi 4 mg/die nella settimana successiva, prima di aumentare la dose a 8 mg/die in base alla funzionalità renale (vedere Tabella 1 "Aggiustamento della dose nell'insufficienza renale"). La dose deve essere aumentata solo se la dose più bassa precedente viene ben tollerata.

Aggiustamento della dose nel danno renale:

Nei pazienti con danno renale la dose deve essere basata sulla clearance della creatinina come delineato nella sottostante tabella I:

Tabella 1: Aggiustamento della dose nella compromissione renale.

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose raccomandata
$Cl_{Cr} \geq 60$	4 mg/die
$30 < Cl_{Cr} < 60$	2 mg/die
$15 < Cl_{Cr} < 30$	2 mg a giorni alterni
pazienti emodializzati*, $Cl_{Cr} < 15$	2 mg il giorno della dialisi

* La clearance del perindoprilato con la dialisi è di 70 ml/min. Nei pazienti in emodialisi la dose deve essere somministrata dopo la dialisi.

Aggiustamento della dose nella compromissione epatica:

Nei pazienti affetti da compromissione epatica non è richiesto alcun adattamento della dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di perindopril nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. I dati attualmente disponibili sono descritti nella sezione 5.1, ma non è possibile formulare raccomandazioni sulla posologia.

Modo di somministrazione

Si raccomanda di assumere perindopril una volta al giorno, al mattino prima di un pasto.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a qualunque altro ACE inibitore;
- Anamnesi di angioedema associato a precedente terapia con ACE inibitori;
- Angioedema ereditario o idiopatico;
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6);
- L'uso concomitante di Perindopril Teva Generics con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Perindopril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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.

Coronaropatia stabile:

L'insorgenza di un episodio di angina pectoris instabile (maggiore o meno) durante il primo mese di trattamento con perindopril, richiede un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio prima che il trattamento possa essere continuato.

Ipotensione:

Gli ACE inibitori possono provocare un brusco calo della pressione arteriosa. In pazienti con ipertensione non complicata è stata osservata raramente ipotensione sintomatica, che si manifesta con maggiore probabilità in pazienti ipovolemici, per es. in seguito a un trattamento diuretico, un regime

alimentare a ridotto contenuto di sale, dialisi, diarrea o vomito, o affetti da grave ipertensione renino-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). Ipotensione sintomatica è stata osservata in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, associata o meno a insufficienza renale. Ciò è più probabile che avvenga in pazienti affetti da un'insufficienza cardiaca di grado severo, come rispecchiato dalla somministrazione di dosi elevate di diuretici dell'ansa, dall'iponatriemia o dalla compromissione renale funzionale. L'inizio del trattamento e gli adattamenti posologici devono essere accuratamente controllati nei pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8). Analoghe considerazioni valgono per i pazienti con cardiopatia ischemica o disturbi cerebrovascolari, nei quali un calo eccessivo della pressione arteriosa può causare infarto miocardico o un evento cerebrovascolare.

Se si presenta ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve essere somministrata soluzione fisiologica mediante infusione endovenosa. La comparsa di un'ipotensione 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 con pressione arteriosa normale o bassa, in seguito alla somministrazione di perindopril si può verificare un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa sistemica. Tale effetto è previsto e generalmente non costituisce motivo di sospensione del trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può rendersi necessaria una riduzione della posologia o l'interruzione del trattamento con perindopril.

Stenosi delle valvole 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 od 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.), la posologia iniziale del perindopril deve essere adattata in funzione della clearance della creatinina del paziente (vedere paragrafo 4.2) e successivamente in funzione della risposta del paziente al trattamento. In questi pazienti, un regolare controllo del potassio e della creatinina sierici rientrano nella pratica medica corrente (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica, l'ipotensione conseguente all'inizio della terapia con ACE inibitori può determinare un'ulteriore compromissione della funzionalità renale. In tale situazione è stata riferita insufficienza renale acuta, generalmente reversibile.

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria di un singolo rene trattati con ACE inibitori è stato osservato un aumento dell'azotemia e della creatinina sierica, generalmente reversibile all'arresto del trattamento. Ciò è probabile soprattutto in pazienti con insufficienza renale. La contemporanea presenza di ipertensione renovascolare aumenta il rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico con dosi ridotte e accuratamente titolate. Poiché il trattamento con diuretici può contribuire all'istaurarsi di quanto sopra descritto, durante le prime settimane di terapia con perindopril deve essere interrotta la somministrazione di diuretici e deve essere monitorata la funzionalità renale.

In alcuni pazienti ipertesi senza apparente malattia renovascolare pregressa, è stato riscontrato un aumento generalmente lieve e transitorio dell'azotemia e della creatinina sierica, soprattutto se il perindopril è stato somministrato in concomitanza a un diuretico. Ciò è più probabile che si verifichi in pazienti con preesistente compromissione della funzionalità renale. Potrebbero rendersi necessarie una riduzione della dose e/o una sospensione del diuretico e/o di perindopril.

Pazienti in emodialisi:

In pazienti in emodialisi con membrane ad alto flusso e in terapia con ACE inibitori sono state segnalate reazioni anafilattoidi. Per questi pazienti dovrebbe essere preso in considerazione l'impiego di un tipo diverso di membrane per dialisi o di una classe diversa di antiipertensivi.

Trapianto di rene:

Non vi sono esperienze sulla somministrazione di perindopril in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene.

Ipersensibilità/angioedema:

Raramente, in pazienti trattati con ACE inibitori, incluso il perindopril, è stato riscontrato un angioedema al volto, alle estremità, alle labbra, alle mucose, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe (vedere paragrafo 4.8). Ciò può verificarsi in qualunque momento durante la terapia. In questi casi, il perindopril deve essere immediatamente sospeso e il paziente tenuto sotto osservazione fino a completa risoluzione dei sintomi. Nel caso di edema limitato al volto e alle labbra, la condizione si è generalmente risolta in assenza di trattamento, sebbene gli antistaminici si siano rivelati utili per alleviare questi sintomi.

L'angioedema associato a un edema laringeo può essere fatale. Qualora vi sia un interessamento della lingua, della glottide o della laringe che possa provocare ostruzione delle vie aeree deve essere rapidamente adottata una terapia di emergenza. In tal caso si deve prevedere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere posto sotto stretto controllo fino a completa e definitiva scomparsa dei sintomi.

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina provocano angioedema con maggiore frequenza nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti di razza non nera.

Pazienti con anamnesi di angioedema non associato al trattamento con ACE inibitori possono presentare un rischio maggiore di comparsa di angioedema quando vengono trattati con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.3).

Raramente è stato segnalato angioedema intestinale in pazienti trattati con ACE inibitori. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non si è rilevata storia pregressa di angioedema del viso ed i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato tramite procedure che comprendevano lo scan CT addominale o l'ecografia oppure in occasione di intervento chirurgico ed i sintomi si sono risolti dopo aver interrotto l'ACE inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale di pazienti in terapia con ACE inibitori che presentano dolore addominale.

L'uso concomitante degli ACE-inibitori e di sacubitril/valsartan è controindicato in considerazione dell'aumento del rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di perindopril. Il trattamento con perindopril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (rigonfiamento delle vie aeree o della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5). Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente che sta già assumendo un ACE-inibitore.

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

Raramente, in pazienti in trattamento con ACE inibitori sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato sono stati segnalati casi di reazioni anafilattoidi a rischio di vita.

Queste reazioni possono essere prevenute sospendendo temporaneamente il trattamento con l'ACE inibitore prima di ogni aferesi.

Reazioni anafilattoidi durante trattamento di desensibilizzazione:

In pazienti in terapia con ACE inibitori sottoposti a un trattamento desensibilizzante (ad es. con il veleno di imenotteri) sono stati segnalati casi di reazioni anafilattoidi. Negli stessi pazienti tali reazioni sono state prevenute sospendendo temporaneamente il trattamento con ACE inibitori, ma sono ricomparse in seguito a riesposizione accidentale del paziente.

Insufficienza epatica:

Raramente, il trattamento con ACE inibitori è stato associato a una sindrome che ha inizio con ittero colestatico e progredisce fino a necrosi epatica fulminante e (talora) a 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 stretto controllo medico (vedere paragrafo 4.8).

Neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia/anemia:

In pazienti trattati con ACE inibitori sono stati segnalati casi di neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con funzionalità renale normale e in assenza di altri fattori di complicazione, raramente compare neutropenia. Il perindopril deve essere somministrato con estrema cautela a pazienti con collagenopatie, trattati con agenti immunosoppressori, con allopurinolo o procainamide, o che presentino una combinazione di questi fattori di complicazione, specialmente in presenza di antecedente compromissione renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in pochi casi non hanno risposto a una terapia antibiotica intensiva. Se questi pazienti vengono trattati con perindopril, si raccomanda di eseguire un controllo periodico della conta dei globuli bianchi e i pazienti devono essere istruiti a segnalare qualunque episodio di infezione (ad es. mal di gola, febbre). È stata segnalata occasionalmente l'insorgenza di anemia emolitica in pazienti con carenza congenita di G6-PD.

Etnia:

Gli ACE-inibitori provocano angioedema con maggiore frequenza nei pazienti di etnia nera rispetto ai pazienti di etnia non nera. 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 etnia non nera, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di ridotte concentrazioni di renina nella popolazione ipertesa di etnia nera.

Tosse:

Con l'uso di ACE inibitori è stata segnalata la comparsa di tosse. Caratteristicamente, questa tosse è secca, persistente e si risolve alla sospensione del trattamento. La tosse da ACE inibitori deve essere tenuta in considerazione nella 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, il perindopril può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria alla liberazione compensatoria di renina. Il trattamento deve essere interrotto un giorno prima dell'intervento. Se si verifica ipotensione ritenuta correlata a tale meccanismo, essa può essere corretta mediante espansione della volemia.

Potassio sierico:

In alcuni pazienti in terapia con ACE inibitori, perindopril incluso, è stato osservato un aumento del potassio sierico. I fattori di rischio per lo sviluppo di iperkaliemia includono insufficienza renale, deterioramento della funzionalità renale, età (> 70 anni), diabete mellito, ipoaldosteronismo, eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica.

Gli ACE-inibitori possono provocare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. Tuttavia, nei

pazienti con una funzione renale compromessa e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori del potassio, trimetoprim o cotrimoxazolo, noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo, e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina, si può verificare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5). L'iperkaliemia può causare gravi aritmie, talvolta fatali. Se l'uso concomitante dei farmaci sopra menzionati è ritenuto appropriato, si richiede cautela nel loro utilizzo e si raccomanda un controllo frequente del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti diabetici:

In pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o insulina, si deve tenere sotto stretto controllo la glicemia durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.5).

Litio:

L'associazione di litio e perindopril è generalmente sconsigliata (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza:

La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza.

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

Eccipienti

Lattosio

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

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Diuretici:

I pazienti in trattamento con diuretici, e specialmente quelli con deplezione salina e/o di volume, possono manifestare un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa dopo l'inizio della terapia con un ACE inibitore. La possibilità di effetti ipotensivi può essere diminuita sospendendo il diuretico o aumentando l'assunzione di liquidi e sale prima di iniziare una terapia con dosi basse e progressive di perindopril.

Diuretici risparmiatori del potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio. Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con perindopril si può sviluppare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio (come spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono determinare aumenti significativi del potassio sierico. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare perindopril in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimoxazolo (trimetoprim/sulfametoxazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore del potassio come l'amiloride. L'associazione di perindopril con i farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico.

Ciclosporina

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Eparina

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Litio:

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio sono stati riscontrati in seguito a somministrazione concomitante di litio e ACE inibitori. L'uso concomitante di tiazidici può aumentare ulteriormente il rischio di tossicità del litio, di per sé già elevato in corso di trattamento con ACE inibitori. L'uso di perindopril con il litio non è raccomandato ma, se la terapia di combinazione risulta necessaria, deve essere effettuato un accurato monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) incluso l'acido acetilsalicilico >3 g/die

Quando gli ACE inibitori sono somministrati contemporaneamente a farmaci antiinfiammatori non steroidei (cioè acido acetilsalicilico a regimi posologici antiinfiammatori, inibitori della COX-2 e FANS non selettivi) può verificarsi attenuazione dell'effetto antiipertensivo. L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumento del rischio di deterioramento della funzionalità renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta, ed un aumento del potassio sierico, specialmente in pazienti con ridotta funzionalità renale pre-esistente. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il controllo della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante e successivamente ad intervalli regolari.

Agenti antiipertensivi e vasodilatatori:

La somministrazione concomitante di questi farmaci può aumentare l'effetto ipotensivo del perindopril. La somministrazione contemporanea di nitroglicerina e altri nitrati o altri vasodilatatori può ridurre ulteriormente la pressione arteriosa.

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).

Agenti antidiabetici:

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e farmaci antidiabetici (insulina, ipoglicemizzanti orali) può provocare una eccessiva riduzione del glucosio nel sangue con rischio di ipoglicemia. La comparsa di tale fenomeno sembra essere più probabile durante le prime settimane di trattamento combinato e in pazienti con danno renale.

Acido acetilsalicilico, trombolitici, beta-bloccanti, nitrati:

Il perindopril può essere somministrato contemporaneamente ad acido acetilsalicilico (se usato come trombolitico), trombolitici, beta- bloccanti e/o nitrati.

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici:

La somministrazione concomitante di ACE inibitori e taluni anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici può provocare una ulteriore diminuzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

Simpaticomimetici:

Gli agenti simpaticomimetici possono ridurre l'efficacia antiipertensiva degli ACE inibitori.

Oro:

Reazioni nitritoidi (i cui sintomi comprendono vampate alla faccia, nausea, vomito ed ipotensione) sono state segnalate raramente in pazienti in terapia con oro iniettabile (sodio aurotiomalato) e contemporanea terapia con ACE inibitori, incluso il perindopril.

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema

L'uso concomitante di ACE-inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato poiché aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del 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)

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza:

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, 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 ed il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi l'esposizione al perindopril 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 seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento:

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

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

Perindopril Teva Generics non ha un'influenza diretta sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari, ma in alcuni pazienti possono verificarsi reazioni individuali correlate all'ipotensione, in particolare all'inizio del trattamento o in associazione con altri farmaci antiipertensivi.

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

4.8 Effetti indesiderati

Durante il trattamento con perindopril sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati che sono stati classificati in base alla frequenza come:

Molto comuni ($\geq 1/10$)
Comuni ($\geq 1/100$ to $<1/10$)
Non comuni ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$)
Rari ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$)
Molto rari ($<1/10,000$)
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Riduzione dell'emoglobina e dell'ematocrito, trombocitopenia, leucopenia/neutropenia, e casi di agranulocitosi o pancitopenia sono stati segnalati molto raramente. In pazienti con carenza congenita di G-6PDH, sono stati segnalati casi molto rari di anemia emolitica (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non nota: ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Disturbi psichiatrici:

Non comuni: disturbi dell'umore o del sonno.

Patologie del sistema nervoso:

Comuni: cefalea, capogiro, vertigini e parestesia.

Molto rari: confusione

Patologie dell'occhio:

Comuni: disturbi visivi

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Comuni: tinnito

Patologie cardiache:

Molto rari: aritmia, angina pectoris, infarto miocardico, possibilmente secondari a eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)

Patologie vascolari:

Comuni: ipotensione ed effetti correlati all'ipotensione

Molto rari: ictus, possibilmente secondario ad eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)

Non nota: vasculite, fenomeno di Raynaud

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Comuni: tosse, dispnea

Non comuni: broncospasmo

Molto rari: polmonite eosinofila, rinite.

Patologie gastrointestinali:

Comuni: nausea, vomito, dolore addominale, disgeusia, dispepsia, diarrea e stipsi

Non comuni: bocca secca

Molto rari: pancreatite, angioedema intestinale.

Patologie epatobiliari:

Molto rari: epatite, sia citolitica che colestatica (vedere paragrafo 4.4)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comuni: eruzione cutanea, prurito

Non comuni: angioedema del volto, delle estremità, delle labbra, delle mucose, della lingua, della glottide e/o della laringe, orticaria (vedere paragrafo 4.4)

Rari: aggravamento della psoriasi

Molto rari: eritema multiforme

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Comuni: crampi muscolari

Patologie renali e urinarie:

Non comuni: insufficienza renale

Molto rari: insufficienza renale acuta.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comuni: impotenza

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comuni: astenia

Non comuni: sudorazione

Esami diagnostici:

Aumenti dell'azotemia e della creatinina sierica e iperkaliemia reversibile alla sospensione del trattamento si possono manifestare specialmente in presenza di insufficienza renale, insufficienza cardiaca grave e ipertensione renovascolare. In rari casi è stato segnalato un aumento dell'attività degli enzimi epatici e dei livelli di bilirubina sierica.

Studi clinici:

Durante il periodo randomizzato dello studio EUROPA sono stati indagati soltanto gli eventi avversi gravi. Pochi pazienti hanno subito eventi avversi gravi: 16 (0,3%) dei 6122 pazienti trattati con perindopril e 12 (0,2 %) dei 6107 pazienti trattati con placebo. Nei pazienti trattati con perindopril è stata osservata ipotensione in 6 soggetti, angioedema in 3 soggetti e arresto cardiaco improvviso in 1 paziente. Il numero di pazienti che si è ritirato dallo studio per tosse, ipotensione o altri fenomeni di intolleranza al perindopril è risultato più alto rispetto al placebo, vale a dire rispettivamente il 6,0% (n=366) rispetto al 2,1% (n=129).

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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili dati clinici limitati relativi al sovradosaggio negli esseri umani. I sintomi associati al sovradosaggio con ACE inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, alterazione degli elettroliti, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse.

In caso di sovradosaggio si consiglia 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 endovenosa di

angiotensina II e/o di catecolamine. Il perindopril può essere rimosso dal circolo generale 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 nel siero e le concentrazioni della creatinina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE inibitori, non associati
Codice ATC: C09A A04

Il perindopril è un inibitore dell'enzima di conversione (ACE) dell'angiotensina I in angiotensina II. L'enzima di conversione o chinasi, è un'esopectidasi che consente la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, agente vasoconstrictore, e la degradazione della bradichinina, agente vasodilatatore, in un eptapeptide inattivo. L'inibizione dell'ACE provoca una diminuzione dell'angiotensina II nel plasma, che causa un aumento di attività della renina plasmatica (per inibizione del meccanismo di feedback negativo della liberazione di renina) e a una ridotta secrezione di aldosterone. Poiché l'ACE inattiva la bradichinina, l'inibizione dell'ACE determina altresì un aumento di attività del sistema callicreina-chinina a livello circolatorio e locale (e quindi anche una attivazione delle prostaglandine). È probabile che tale meccanismo contribuisca alla riduzione della pressione arteriosa da parte degli ACE inibitori e che sia parzialmente responsabile di alcuni dei loro effetti collaterali (per es. tosse). Il perindopril agisce attraverso il suo metabolita attivo, il perindoprilato. Gli altri metaboliti non mostrano inibizione dell'attività dell'ACE *in vitro*.

Iperensione

Il perindopril è attivo a tutti gli stadi dell'ipertensione: leggera, moderata, grave; è stata osservata una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica in clinostatismo e in ortostatismo. Il perindopril riduce le resistenze vascolari periferiche provocando una riduzione della pressione arteriosa. Di conseguenza, si verifica un aumento del flusso sanguigno periferico, senza alcun effetto sulla frequenza cardiaca.

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

L'effetto antiipertensivo massimo sopraggiunge 4-6 ore dopo somministrazione singola e l'efficacia antiipertensiva si mantiene per almeno 24 ore: l'efficacia intermedia è compresa tra l'87 e il 100% dell'effetto massimo.

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

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

Il perindopril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

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

L'aggiunta di un diuretico tiazidico determina una sinergia di tipo additivo. L'associazione di un ACE inibitore e di un tiazidico riduce inoltre il rischio di ipokaliemia indotta dal trattamento diuretico.

Insufficienza cardiaca

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

Gli studi condotti in pazienti affetti da insufficienza cardiaca hanno evidenziato:

- una riduzione della pressione di riempimento ventricolare sinistro e destro,
- una diminuzione delle resistenze vascolari periferiche totali,
- un aumento della portata cardiaca e un miglioramento dell'indice cardiaco.

In studi di confronto, la prima somministrazione di 2 mg di perindopril in pazienti affetti da insufficienza cardiaca da lieve a moderata non ha comportato alcuna riduzione significativa della pressione arteriosa rispetto al placebo.

Pazienti con coronaropatia stabile

Lo studio EUROPA era uno studio clinico multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto nell'arco di 4 anni.

I pazienti randomizzati al perindopril 8 mg (n=6110) o al placebo (n=6108) sono stati dodicimiladuecentodiciotto (12.218), tutti di maggiore età.

La popolazione dello studio era affetta da coronaropatia senza tuttavia mostrare segni clinici di insufficienza cardiaca. Nel complesso, il 90% dei pazienti riferiva all'anamnesi un infarto miocardico e/o pregressa rivascolarizzazione coronaria. La maggior parte dei pazienti ha ricevuto il farmaco oggetto dello studio in aggiunta alla terapia convenzionale, che comprende antiaggreganti piastrinici, agenti ipolipemizzanti e beta-bloccanti.

Il principale criterio per misurare l'efficacia era l'endpoint composito di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non letale e/o arresto cardiaco con rianimazione riuscita. Il trattamento con perindopril 8 mg una volta al dì ha indotto una riduzione assoluta significativa nell'endpoint primario dell'1,9% (riduzione del rischio relativo del 20%, CI 95% [9,4; 28,6] – p<0,001).

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

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

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

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

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

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

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

Uso pediatrico

La sicurezza e l'efficacia di perindopril nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite.

In uno studio clinico in aperto e non comparativo su 62 bambini ipertesi di età compresa tra 2 e 15 anni con una velocità di filtrazione glomerulare >30 ml/min/1,73 m², i pazienti hanno ricevuto perindopril ad una dose media di 0,07 mg/kg. La dose è stata individualizzata in base al profilo del paziente e alla risposta della pressione arteriosa fino ad una dose massima di 0,135 mg/kg/die.

59 pazienti hanno completato il periodo di tre mesi e 36 pazienti hanno completato il periodo di estensione dello studio, cioè sono stati seguiti per almeno 24 mesi (durata media dello studio: 44 mesi).

Le pressioni arteriose sistolica e diastolica sono rimaste stabili dall'inclusione all'ultima valutazione in pazienti precedentemente trattati con altri trattamenti antipertensivi, e sono diminuite nei pazienti naïve.

Più del 75% dei bambini aveva le pressioni arteriose sistolica e diastolica inferiori al 95° percentile all'ultima valutazione.

La sicurezza è stata coerente con il profilo di sicurezza noto del perindopril.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione per via orale, l'assorbimento del perindopril è rapido e il picco di concentrazione è completo entro 1 ora. La biodisponibilità è del 65-70%.

Circa il 20% della quantità totale di perindopril assorbito è convertito in perindoprilato, il metabolita attivo. In aggiunta al perindoprilato attivo, il perindopril produce 5 metaboliti tutti inattivi. L'emivita plasmatica del perindopril è di 1 ora. Il picco di concentrazione plasmatica del perindoprilato viene raggiunto in 3-4 ore.

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

Il volume di distribuzione del perindoprilato libero è di circa 0,2 l/kg. Il legame con le proteine è modesto (il legame del perindoprilato all'enzima di conversione dell'angiotensina è inferiore al 30%), ma dipendente dalla concentrazione.

Il perindoprilato è eliminato con le urine e l'emivita della frazione libera è di circa 3-5 ore. La dissociazione del perindoprilato legato all'enzima di conversione dell'angiotensina conduce ad una emivita "effettiva" di eliminazione di 25 ore. Dopo somministrazione ripetuta, lo stato stazionario viene raggiunto entro 4 giorni.

Non è stato osservato accumulo di perindopril in seguito a somministrazioni ripetute.

L'eliminazione del perindoprilato è ridotta nell'anziano, come pure nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale. Nell'insufficienza renale è auspicabile un aggiustamento della posologia in funzione del grado di compromissione (clearance della creatinina).

Il perindoprilato viene rimosso dalla circolazione tramite dialisi; la sua clearance è di 70 ml/min.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità cronica orale condotti su ratti e scimmie, l'organo bersaglio è stato il rene, con danno reversibile.

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

In studi di tossicità sulla 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 mostrato di provocare effetti indesiderati sulla fase avanzata dello sviluppo del feto. Nei roditori e nel coniglio tali effetti hanno condotto alla morte del feto e ad anomalie congenite (lesioni renali) come pure ad un aumento della mortalità peri- e post-natale.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato,
Cellulosa microcristallina (E460),
Sodio idrogeno carbonato,

Biossido di silice colloidale anidra,
Magnesio stearato (E572).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nel contenitore originale al fine di proteggere dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione blister in PVC/PE/PVDC/Al contenente 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 o 100 compresse in scatola di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzione particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO ratiopharm GmbH, Graf-Arco Strasse 3 – 89079 Ulm (Germania)

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

4 mg compresse 7 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC n. 037805013
4 mg compresse 10 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC n. 037805025
4 mg compresse 14 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC n. 037805037
4 mg compresse 20 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC n. 037805049
4 mg compresse 28 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC n. 037805052
4 mg compresse 30 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC n. 037805064
4 mg compresse 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC n. 037805076
4 mg compresse 60 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC n. 037805088
4 mg compresse 90 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC n. 037805090
4 mg compresse 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL AIC n. 037805102

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 giugno 2009

Data del rinnovo più recente: 09 Dicembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO