

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dalneva 4 mg/5 mg compresse  
Dalneva 4 mg/10 mg compresse  
Dalneva 8 mg/5 mg compresse  
Dalneva 8 mg/10 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### Dalneva 4 mg/5 mg compresse

Ogni compressa contiene 4 mg di perindopril tert-butilamina (pari a 3,34 mg di perindopril) e 5 mg di amlodipina (come besilato).

#### Dalneva 4 mg/10 mg compresse

Ogni compressa contiene 4 mg di perindopril tert-butilamina (pari a 3,34 mg di perindopril) e 10 mg di amlodipina (come besilato).

#### Dalneva 8 mg/5 mg compresse

Ogni compressa contiene 8 mg di perindopril tert-butilamina (pari a 6,68 mg di perindopril) e 5 mg di amlodipina (come besilato).

#### Dalneva 8 mg/10 mg compresse

Ogni compressa contiene 8 mg di perindopril tert-butilamina (pari a 6,68 mg di perindopril) e 10 mg di amlodipina (come besilato).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

#### Dalneva 4 mg/5 mg compresse

Compresse da bianche a quasi bianche, rotonde, lievemente biconvesse con i bordi smussati, incise con il marchio U 1 su un lato della compressa. Diametro: approssimativamente 7 mm.

#### Dalneva 4 mg/10 mg compresse

Compresse da bianche a quasi bianche, a forma di capsula, biconvesse con linea di incisione su un lato. Le compresse sono incise con il marchio U su un lato della compressa e il marchio 2 sull'altro lato della linea di incisione. Dimensioni: approssimativamente 12,5 mm x 5,5 mm. La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

#### Dalneva 8 mg/5 mg compresse

Compresse da bianche a quasi bianche, rotonde, biconvesse con i bordi smussati, incise con il marchio U 3 su un lato della compressa. Diametro: approssimativamente 9 mm.

#### Dalneva 8 mg/10 mg compresse

Compresse da bianche a quasi bianche, rotonde, biconvesse con i bordi smussati e linea di incisione su un lato. Le compresse sono incise con il marchio U su un lato della compressa e il marchio 4 sull'altro lato della linea di incisione. Diametro: approssimativamente 9 mm. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Dalneva è indicato come terapia di sostituzione per il trattamento dell'ipertensione essenziale e/o per la coronaropatia arteriosa stabile in pazienti già controllati con perindopril e amlodipina somministrati in concomitanza agli stessi livelli di dose.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

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

Se è necessario un cambiamento della dose, i singoli componenti in associazione libera devono essere titolati individualmente.

#### *Pazienti con compromissione renale e pazienti anziani (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)*

Negli anziani e nei pazienti con compromissione renale l'eliminazione del perindoprilato è ridotta. Pertanto, l'abituale follow-up medico includerà un frequente monitoraggio della creatinina e del potassio.

Dalneva può essere somministrato in pazienti con clearance della creatinina  $\geq 60$  ml/min e non è adatto a pazienti con clearance della creatinina  $< 60$  ml/min. In questi pazienti si raccomanda una titolazione individuale della dose con i singoli componenti.

I cambiamenti nelle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlate al grado di compromissione renale.

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

Non è stato stabilito un regime di dose per i pazienti con compromissione epatica. Pertanto, Dalneva deve essere somministrato con cautela.

Non sono state stabilite raccomandazioni sul dosaggio in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata; pertanto la scelta della dose deve essere prudente e deve iniziare al livello più basso dell'intervallo di dose (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Per trovare la dose iniziale ottimale e la dose di mantenimento dei 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 in caso di grave insufficienza epatica. L'amlodipina deve essere iniziata alla dose più bassa e titolata lentamente nei pazienti con grave insufficienza epatica.

#### *Popolazione pediatrica*

Dalneva non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti poiché l'efficacia e la tollerabilità di perindopril in monoterapia o in associazione con amlodipina non sono state stabilite nei bambini e negli adolescenti.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

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

### 4.3 Controindicazioni

#### *Legate al perindopril*

- Ipersensibilità al perindopril o ad un qualsiasi altro ACE inibitore
- Anamnesi di angioedema associato ad una precedente terapia con ACE inibitori
- Angioedema ereditario o idiopatico
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)

- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Dalneva non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- Trattamenti extracorporei che portano al contatto del sangue con superfici caricate negativamente (vedere paragrafo 4.5).
- Stenosi significativa renale bilaterale dell'arteria o stenosi dell'arteria in un singolo rene funzionante (vedere paragrafo 4.4).

#### *Legate ad amlodipina*

- Grave ipotensione
- Ipersensibilità all'amlodipina o ad una qualsiasi altra diidropiridina
- Shock, incluso shock cardiogenico
- Ostruzione del tratto di deflusso del ventricolo sinistro (ad es. stenosi aortica di grado elevato)
- Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto miocardico acuto.

#### *Legate a Dalneva*

Tutte le controindicazioni legate a ciascun componente singolo, come elencate sopra, devono applicarsi anche all'associazione fissa di *Dalneva*.

- Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.
- L'uso concomitante di Dalneva con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

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

#### *Legate al perindopril*

##### *Avvertenze speciali*

##### *Ipersensibilità/Angioedema*

In pazienti trattati con ACE inibitori, incluso perindopril, è stato riferito raramente angioedema del volto, delle estremità, delle labbra, delle mucose, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere paragrafo 4.8), che può manifestarsi in qualsiasi momento nel corso della terapia. In questi casi, Dalneva deve essere immediatamente sospeso e deve essere iniziato un adeguato monitoraggio, che deve essere continuato fino alla completa remissione dei sintomi. In quei casi in cui il gonfiore sia limitato al volto e alle labbra la condizione generalmente si risolve senza trattamento, anche se gli antistaminici sono stati utili nel dare sollievo ai sintomi.

L'angioedema associato a edema laringeo può essere fatale. Laddove vi è coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, che può causare ostruzione delle vie aeree, deve essere immediatamente somministrata terapia di emergenza, che può includere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere tenuto sotto stretto controllo medico fino a completa e confermata remissione dei sintomi.

I pazienti con un'anamnesi di angioedema non correlato alla terapia con ACE inibitori possono essere a rischio maggiore di angioedema durante il trattamento con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.3).

In pazienti trattati con ACE inibitori è stato riferito raramente angioedema intestinale. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea e vomito); in alcuni casi non c'era stato precedente angioedema facciale e i livelli di esterasi C-1 erano normali. L'angioedema veniva diagnosticato tramite procedure incluso TC addominale, o ecografia o in chirurgia e i sintomi si sono risolti dopo l'interruzione dell'ACE inibitore.

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 con inibitori NEP (per es. racecadotril), inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (come 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.

L'edema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziata dei pazienti in terapia con ACE inibitori che presentano dolore addominale (vedere paragrafo 4.8).

#### *Reazioni anafilattoidi durante l'afesi delle lipo-proteine ad bassa densità (LDL)*

Raramente i pazienti trattati con ACE inibitori durante afesi delle lipo-proteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato hanno manifestato reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Queste reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE inibitori prima di ciascuna afesi.

#### *Reazioni anafilattoidi durante desensibilizzazione*

I pazienti trattati con ACE inibitori durante il trattamento con desensibilizzazione (ad es. veleno di imenotteri) hanno manifestato reazioni anafilattoidi. Negli stessi pazienti, queste reazioni sono state evitate quando gli ACE inibitori venivano temporaneamente sospesi, ma sono ricomparse in caso di somministrazione accidentale.

#### *Neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia/anemia*

In pazienti trattati con ACE inibitori sono state riferite neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. In pazienti con funzione renale normale e nessun altro fattore di complicazione, la neutropenia si verifica raramente. Perindopril deve essere usato con estrema cautela in pazienti con malattia vascolare del collagene, in terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo o procainamide, o un'associazione di questi fattori di complicazione, in particolare se vi è una preesistente compromissione della funzione renale.

Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato gravi infezioni, che in pochi casi non hanno risposto a terapia antibiotica intensiva. Se perindopril viene usato in questi pazienti, si consiglia il monitoraggio periodico del numero di globuli bianchi e i pazienti devono essere avvertiti di riferire qualsiasi segni 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 paragrafi 4.3 e 4.6).

#### *Iperensione renovascolare*

Vi è un aumentato rischio di ipotensione e insufficienza renale quando i pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria in un singolo rene funzionante vengono trattati con ACE inibitori (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con diuretici può rivelarsi un fattore che contribuisce. La perdita della funzionalità renale può verificarsi solo con piccoli cambiamenti nella creatinina sierica anche nei pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale.

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

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

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

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

#### *Aldosteronismo primario*

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

#### *Precauzioni per l'uso*

##### *Ipotensione*

Gli ACE inibitori possono causare un calo improvviso della pressione. Raramente si osserva ipotensione sintomatica in pazienti ipertesi senza complicazioni ed è più probabile che si manifesti in pazienti con deplezione di volume ad es, per terapia diuretica, dieta a restrizione di sali, dialisi, diarrea o vomito, o che soffrono di grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). In pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica, durante il trattamento con Dalneva si devono monitorare da vicino la pressione sanguigna, la funzione renale e il potassio sierico.

Considerazioni simili si possono applicare ai pazienti con cardiopatia ischemica o malattia cerebrovascolare nei quali l'eccessiva caduta nella pressione sanguigna potrebbe causare un infarto miocardico o un accidente cerebrovascolare.

Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve essere trattato con infusione endovenosa di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). Una risposta ipotensiva transitoria non è una controindicazione per la somministrazione di dosi ulteriori, che possono essere di solito somministrate senza difficoltà una volta che la pressione sanguigna sia aumentata dopo l'espansione del volume.

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

Come per gli altri ACE inibitori, perindopril deve essere somministrato con cautela in pazienti con stenosi della valvola mitrale e ostruzione del deflusso del ventricolo sinistro quali stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

##### *Compromissione renale*

In caso di compromissione renale (clearance della creatinina <60 ml/min) si raccomanda una titolazione della dose individuale con i singoli componenti (vedere paragrafo 4.2).

Per i pazienti con compromissione renale il monitoraggio di routine del potassio e della creatinina sono parte della normale pratica medica (vedere paragrafo 4.8).

In alcuni pazienti con stenosi renale bilaterale o stenosi dell'arteria di rene singolo, che sono stati trattati con ACE inibitori, sono stati osservati aumenti dell'urea ematica e della creatinina sierica, solitamente reversibili con l'interruzione della terapia. Questo è probabile soprattutto in pazienti con insufficienza renale. Se è presente anche ipertensione reno-vascolare c'è un aumento del rischio di grave ipotensione e insufficienza renale. Alcuni pazienti ipertesi senza apparente malattia vascolare renale preesistente hanno sviluppato aumenti dell'urea ematica e della creatinina sierica, solitamente minori e transitori, in particolare quando perindopril è stato somministrato in concomitanza con un diuretico. Ciò accade con maggiore probabilità in pazienti con compromissione renale preesistente.

##### *Compromissione epatica*

Raramente, gli ACE inibitori sono stati associati ad una sindrome che inizia con ittero colestatico e progredisce fino a necrosi epatica fulminante e (a volte) morte. Il meccanismo di questa sindrome non è stato compreso. I pazienti trattati con ACE inibitori che sviluppano itterizia o aumenti marcati di enzimi epatici devono interrompere gli ACE inibitori e ricevere un appropriato follow-up (vedere paragrafo 4.8).

### *Differenze etniche*

Gli ACE inibitori causano una percentuale più elevata di angioedema nei pazienti neri rispetto ai pazienti non neri. Come per altri ACE inibitori, il perindopril può essere meno efficace nella riduzione della pressione del sangue nei pazienti neri rispetto ai pazienti non neri, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di stati di bassa renina nella popolazione ipertesa nera.

### *Tosse*

Con l'uso degli ACE inibitori è stata riferita tosse. La tosse è di solito non produttiva, persistente e si risolve con l'interruzione della terapia. La tosse indotta da ACE inibitori deve essere considerata come parte della diagnosi differenziale della tosse.

### *Chirurgia/anestesia*

Nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore o durante l'anestesia con agenti che producono ipotensione, il Dalvea può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria al rilascio compensatorio di renina. Il trattamento deve essere interrotto un giorno prima della chirurgia. Se si verifica ipotensione e si ritiene che sia dovuta a questo meccanismo, può essere corretta con espansione del volume.

### *Potassio sierico*

Gli ACE-inibitori possono provocare iperpotassiemia 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, di età > 70 anni, eventi intercorrenti di diabete mellito in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori di potassio o quei pazienti che assumono altri medicinali associati all'aumento del potassio sierico (per es. eparina, trimetoprim o cotrimossazolo, noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo) e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina, si può verificare iperpotassiemia. L'iperpotassiemia può causare serie e talvolta fatali aritmie. 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).

### *Pazienti diabetici*

Nei pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o insulina, durante il primo mese di trattamento con ACE inibitori deve essere monitorato da vicino il controllo glicemico (vedere paragrafo 4.5).

### *Legati ad amlodipina*

#### Precauzioni per l'uso

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

### *Pazienti con funzionalità epatica compromessa*

L'emivita di amlodipina è prolungata e i valori di AUC sono maggiori nei pazienti con funzionalità epatica compromessa; non è stato stabilito un dosaggio raccomandato. Il trattamento con amlodipina deve pertanto iniziare al livello più basso dell'intervallo di dosaggio e deve essere prestata attenzione sia all'inizio del trattamento che al momento dell'aumento della dose. Nei pazienti con severa insufficienza epatica devono essere richiesti una titolazione a basso dosaggio e un attento monitoraggio.

### *Pazienti con insufficienza cardiaca*

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela.

In uno studio a lungo termine controllato con placebo in pazienti con grave insufficienza cardiaca (classe NYHA III e IV) l'incidenza di edema polmonare riportata era maggiore nel gruppo trattato con

amlodipina rispetto al gruppo trattato con placebo. I bloccanti dei canali del calcio, inclusa amlodipina, devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, poiché questi possono aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e mortalità.

#### *Pazienti con insufficienza renale*

L'amlodipina può essere utilizzata in alcuni pazienti a dosi normali. I cambiamenti delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlati con il grado di insufficienza renale. L'amlodipina non è dializzabile.

#### *Pazienti anziani*

Nei pazienti anziani l'aumento della dose deve avvenire con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### *Legate a Dalneva*

Tutte le avvertenze legate ai singoli componenti, come sopra elencate, devono essere prese in considerazione anche per la combinazione fissa di Dalneva.

#### Precauzioni per l'uso

##### *Interazioni*

L'uso concomitante di Dalneva con litio, diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

##### *Sodio*

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

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

#### *Legate al perindopril*

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

#### Medicinali che inducono iperpotassiemia

Alcuni medicinali o classi terapeutiche possono aumentare il verificarsi di iperpotassiemia: aliskiren, sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, FANS, eparine, agenti immunosoppressori quali ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim e combinazione a dose fissa con sulfametossazolo (co-trimossazolo). La combinazione di questi medicinali aumenta il rischio di iperkaliemia.

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

##### *Aliskiren*

Nei pazienti diabetici o con insufficienza renale, aumenta il rischio di iperkaliemia, il peggioramento della funzionalità renale e la morbilità e mortalità cardiovascolare.

##### *Trattamenti extracorporei*

Trattamenti extracorporei che portano al contatto di sangue con superfici caricate negativamente come dialisi o emofiltrazione con certe membrane ad alto flusso (per es. membrane di poliacrilonitrile) e aferesi di lipoproteine a bassa densità con destrano solfato a causa dell'aumentato rischio di gravi reazioni anafilattoidi (vedere paragrafo 4.3). Se è richiesto tale trattamento, si deve prendere in considerazione l'uso di un diverso tipo di membrana per dialisi o di una classe diversa di antipertensivo.

#### *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'inibizione concomitante di neprilisina (NEP) e ACE può causare un aumento del rischio di angioedema.

#### *Uso concomitante non raccomandato (vedere paragrafo 4.4)*

##### *Aliskiren*

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

##### *Terapia concomitante con ACE-inibitore e bloccante del recettore dell'angiotensina*

È stato riportato in letteratura che in pazienti con malattia aterosclerotica accertata, insufficienza cardiaca o diabete con danno dell'organo finale, la terapia concomitante con ACE-inibitore e bloccante del recettore dell'angiotensina è associata a una più alta frequenza di ipotensione, sincope, iperkaliemia e peggioramento della funzione renale (inclusa insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente del sistema renina-angiotensina-aldosterone. Il doppio blocco (per es. combinando un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II) deve essere limitato a casi individuali definiti con un attento monitoraggio della funzionalità renale, dei livelli di potassio e della pressione sanguigna.

##### *Estramustina*

Rischio di aumento degli effetti avversi quali edema angioneurotico (angioedema).

##### *Co-trimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)*

I pazienti che assumono contemporaneamente il co-trimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo) possono essere a maggior rischio di ipercaliemia (vedere paragrafo 4.4).

##### *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 iperpotassiemia (potenzialmente letale) specialmente in associazione a insufficienza renale (effetto additivo iperpotassico). 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 cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo), 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.

Per l'utilizzo dello spironolattone nell'insufficienza cardiaca vedere di seguito.

##### *Ciclosporina*

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

##### *Eparina*

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

##### *Litio*

Sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità (neurotossicità grave) durante l'uso concomitante di ACE-inibitori. La combinazione di perindopril con litio non è raccomandata. Se la combinazione si rivela necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4).



### Uso concomitante che richiede particolare attenzione

#### *Agenti antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemici orali)*

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e medicinali antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti orali) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante con rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno sembra che si verifichi più probabilmente durante le prime settimane di trattamento combinato e nei pazienti con insufficienza renale.

#### *Diuretici risparmiatori di potassio*

I pazienti con diuretici, ed in particolare con una deplezione di sale o 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 ridotta dall'interruzione del diuretico, aumentando il volume o l'assunzione di sale prima di iniziare la terapia con dosi basse e progressive di perindopril.

*Nell'ipertensione arteriosa*, quando una precedente terapia diuretica può aver causato deplezione di sale/volume, il diuretico deve essere interrotto prima di iniziare l'ACE-inibitore, nel qual caso può essere successivamente reintrodotta un diuretico risparmiatore di potassio o l'ACE-inibitore deve essere iniziato con un basso dosaggio e progressivamente aumentato.

*Nell'insufficienza cardiaca congestizia trattata con diuretici*, l'ACE-inibitore deve essere iniziato ad un dosaggio molto basso, possibilmente dopo aver ridotto il dosaggio del diuretico non risparmiatore di potassio associato.

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

#### *Diuretici risparmiatori di potassio (eplerenone, spironolattone)*

Con eplerenone o spironolattone a dosi comprese tra 12,5 mg e 50 mg al giorno e con basse dosi di ACE inibitori:

Nel trattamento dell'insufficienza cardiaca di classe II-IV (NYHA) con una frazione di eiezione <40% e precedentemente trattati con ACE inibitori e diuretici dell'ansa, rischio di iperkaliemia, potenzialmente letale, specialmente in caso di inosservanza delle raccomandazioni di prescrizione su questa combinazione.

Prima di iniziare la combinazione, verificare l'assenza di iperkaliemia e compromissione renale.

E' raccomandato un attento monitoraggio della kalaemia e della creatinemia nel primo mese di trattamento una volta alla settimana all'inizio e, successivamente, mensilmente.

#### *Racecadotril*

Gli ACE-inibitori (per es. perindopril) sono noti per causare angioedema. Questo rischio può essere elevato quando usati in concomitanza con racecadotril (un medicinale usato per la diarrea acuta).

#### *Inibitori di mTOR (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus)*

I pazienti che assumono una terapia concomitante con inibitori di mTOR possono essere maggiormente a rischio di sviluppare angioedema (vedere paragrafo 4.4).

#### *Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) incluso acido acetilsalicilico $\geq 3$ g/die*

Quando gli ACE inibitori vengono somministrati simultaneamente con farmaci antinfiammatori non steroidei (ad es. acido acetilsalicilico a regimi di dose antinfiammatorie, inibitori della COX-2 e FANS non selettivi), può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzionalità renale, inclusa possibile compromissione renale acuta ed un aumento del potassio sierico, in particolare in

pazienti con preesistente funzionalità renale scarsa. La combinazione deve essere somministrata con cautela, in particolare negli 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 successivamente a intervalli regolari.

#### Uso concomitante da prendere in considerazione

##### *Gliptine (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine)*

Aumento del rischio di angioedema, a causa della diminuita attività della dipeptidil peptidasi IV (DPP-IV) da parte della gliptina, in pazienti trattati in concomitanza con un ACE-inibitore.

##### *Simpaticomimetici*

Gli agenti simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antipertensivi degli ACE inibitori.

##### *Oro*

Reazioni nitroidi (i cui sintomi includono rossore del volto, nausea, vomito e ipotensione) sono state riferite raramente in pazienti in terapia con oro iniettabile (sodio aurotiomalato) e terapia concomitante con ACE inibitori incluso perindopril.

##### *Legati ad amlodipina*

#### Uso concomitante non raccomandato:

##### *Dantrolene (infusione)*

Negli animali, fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare si osservano in associazione con iperpotassiemia dopo la somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperpotassiemia, si raccomanda che la co-somministrazione di bloccanti dei canali del calcio, come amlodipina sia evitato nei pazienti a rischio di ipertermia maligna e nella gestione della ipertermia maligna.

#### Uso concomitante che richiede particolare attenzione

##### *Inibitori di CYP3A4*

L'uso concomitante di amlodipina con inibitori forti o moderati di CYP3A4 (inibitori delle proteasi, azolo, antifungini, macrolidi come eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) possono aumentare significativamente l'esposizione ad amlodipina determinando un aumento del rischio di ipotensione. La trasposizione di queste variazioni farmacocinetiche può essere maggiormente pronunciata negli anziani. Pertanto sono richiesti monitoraggio clinico ed adattamento della dose.

##### *Induttori di CYP3A4*

In caso di co-somministrazione di induttori noti del CYP3A4, la concentrazione plasmatica di amlodipina può variare. Pertanto, la pressione sanguigna deve essere monitorata e la regolazione della dose deve essere considerata sia durante che dopo il trattamento concomitante, in particolare con induttori potenti del CYP3A4 (per es. rifampicina, *Hypericum perforatum*).

#### Uso concomitante da tenere in considerazione

L'effetto di abbassamento della pressione sanguigna di amlodipina si aggiunge agli effetti di abbassamento della pressione sanguigna di altri medicinali con proprietà antiipertensive.

##### *Tracolumus*

C'è il rischio di aumento dei livelli ematici di tacrolimus quando co-somministrato con amlodipina, ma il meccanismo farmacocinetico di questa interazione non è del tutto chiaro. Al fine di evitare la tossicità da tacrolimus, la somministrazione di amlodipina in un paziente trattato con tacrolimus richiede il monitoraggio dei livelli ematici di tacrolimus ed un adattamento della dose di tacrolimus quando opportuno.

### *Clarithromicina*

La claritromicina è un inibitore del CYP3A4. C'è un aumentato rischio di ipotensione nei pazienti che assumono claritromicina con amlodipina. E' raccomandata una attenta osservazione dei pazienti quando amlodipina viene co-somministrata con la claritromicina.

### *Inibitori di mTOR (target della rapamicina nei mammiferi)*

Gli inibitori di mTOR come sirolimus, temsirolimus e everolimus sono substrati del CYP3A. L'amlodipina è un debole inibitore del CYP3A. Con l'uso concomitante di inibitori mTOR, l'amlodipina può aumentare l'esposizione degli inibitori mTOR.

### *Ciclosporina*

Non sono stati condotti studi di interazione farmacologica con ciclosporina e amlodipina in volontari sani o altre popolazioni ad eccezione dei pazienti con trapianto renale, in cui sono stati osservati aumenti variabili della concentrazione di valle (media 0% - 40%) della ciclosporina. Occorre prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli di ciclosporina nei pazienti con trapianto renale su amlodipina, e deve essere eseguita necessariamente una riduzione della dose di ciclosporina.

### *Simvastatina*

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

### Altre associazioni

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

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata in quanto la biodisponibilità può essere aumentata in alcuni pazienti con conseguente aumento degli effetti di riduzione della pressione arteriosa.

### *Legati a Dalneva*

#### Uso concomitante che richiede particolare attenzione

Baclofen: Potenziamento dell'effetto antipertensivo. Monitoraggio della pressione sanguigna e della funzionalità renale e aggiustamento della dose dell'antipertensivo se necessario.

#### Uso concomitante da prendere in considerazione

- Agenti antipertensivi (come i beta-bloccanti) e vasodilatatori
- Uso concomitante di questi agenti può aumentare gli effetti ipotensivi del perindopril e amlodipina.
- Uso concomitante con nitroglicerina e altri nitrati o altri vasodilatatori può ulteriormente ridurre la pressione sanguigna e pertanto deve essere considerato con cautela.
- Corticosteroidi, tetracosactide: riduzione dell'effetto antipertensivo (sale e ritenzione idrica dovuta a corticosteroidi).
- Alfabloccanti (prazosina, alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina): aumento dell'effetto antipertensivo e aumento del rischio di ipotensione ortostatica.
- Amifostina: può potenziare l'effetto antipertensivo di amlodipina.
- Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici: aumento dell'effetto antipertensivo e aumento del rischio di ipotensione ortostatica.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

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

durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza.

Dalneva non è raccomandato durante l'allattamento. Pertanto deve essere presa una decisione se interrompere l'allattamento o interrompere Dalneva tenendo conto dell'importanza di questa terapia per la madre.

## Gravidanza

### *Legate al perindopril*

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 2° e 3° trimestre di gravidanza (vedi paragrafi 4.3 e 4.4)

L'evidenza epidemiologica riguardo il rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione agli ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza, non è stata conclusiva; comunque, non si può escludere un piccolo aumento del rischio. Le pazienti che intendono programmare una gravidanza devono passare a trattamenti anti-ipertensivi alternativi, che possiedano un comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che il proseguimento della terapia con ACE inibitori non sia considerata essenziale. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, deve essere intrapresa una terapia alternativa. È noto che negli esseri umani, l'esposizione ad una terapia di ACE inibitori durante il secondo e terzo trimestre induce fetotossicità (diminuita funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nella ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia). (Vedere paragrafo 5.3). Se si fosse verificata un'esposizione ad ACE inibitori a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati di madri che hanno assunto ACE inibitori devono essere posti sotto attenta osservazione per l'ipotensione (vedi paragrafi 4.3 e 4.4).

### *Legati ad amlodipina*

Nell'uomo, la sicurezza di amlodipina durante la gravidanza non è stata stabilita.

I dati su un numero limitato di gravidanze esposte non indica che amlodipina o altri antagonisti del recettore del calcio abbiano effetti dannosi sulla salute del feto. Tuttavia, può esserci il rischio di parto prolungato. Negli studi animali, a dosi elevate è stata osservata tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'uso in gravidanza è raccomandato solo se non esistono alternative più sicure e quando la malattia stesa comporta un rischio maggiore per la madre e per il feto.

## Allattamento

### *Legate al perindopril*

Poiché non sono disponibili informazioni sull'uso di perindopril durante l'allattamento, Dalneva non è raccomandato ed è preferibile ricorrere a trattamenti alternativi con profilo di sicurezza meglio stabilito durante l'allattamento, specialmente quando si allatta un neonato o un neonato pretermine.

### *Legate ad amlodipina*

L'amlodipina è escreta nel latte umano. La proporzione della dose materna ricevuta dal bambino è stata stimata con un intervallo interquartile del 3-7%, con un massimo del 15%. L'effetto di amlodipina sui bambini non è noto.

Si deve prendere una decisione se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con amlodipina tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio della terapia con amlodipina per la madre.

## Fertilità

### *Legate al perindopril*

Non ci sono effetti sulla capacità riproduttiva o sulla fertilità.

### *Legate ad amlodipina*

In alcuni pazienti trattati con bloccanti dei canali del calcio sono stati riportati alterazioni biochimiche reversibili nella testa degli spermatozoi. I dati clinici sono insufficienti per quanto riguarda il potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati riscontrati effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di Dalneva sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando si guida o si usano macchinari si deve tenere in considerazione la possibile occasionale insorgenza di capogiri o stanchezza.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### a. Riepilogo del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate con perindopril e amlodipina somministrate separatamente sono: edema, sonnolenza, vertigini, mal di testa (specialmente all'inizio del trattamento), disgeusia, parestesia, deficit visivo (inclusa diplopia), tinnito, vertigini, palpitazioni, vampate di calore, ipotensione (ed effetti correlati all'ipotensione), dispnea, tosse, dolore addominale, nausea, vomito, dispepsia, abitudini intestinali alterate, diarrea, stitichezza, prurito, eruzione cutanea, esantema, gonfiore alle articolazioni (gonfiore alle caviglie), spasmi muscolari, affaticamento, astenia.

### b. Elenco tabulato delle reazioni avverse:

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante il trattamento con perindopril o amlodipina somministrati separatamente e classificati secondo la classificazione MedDRA per classe di organi e in base alle seguenti classi di frequenza:

- Molto comune ( $\geq 1/10$ )
- Comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ )
- Non comune ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )
- Raro ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )
- Molto raro ( $< 1/10.000$ )
- Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

<b>Sistema MedDRA per classe d'organo</b>	<b>Effetti indesiderati</b>	<b>Frequenza</b>	
		<b>Amlodipina</b>	<b>Perindopril</b>
Infezioni ed infestazioni	Rinite	Non comune	Molto raro
Patologie del sistema emolinfopoietico	Eosinofilia	-	Non comune*
	Leucopenia/neutropenia (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Molto raro
	Agranulocitosi o pancitopenia (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Molto raro
	Anemia emolitica in pazienti con una deficienza congenita di G-6PDH (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro

Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Molto raro	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4 e 4.5)	-	Molto raro*
	Iperkaliemia, reversibile alla sospensione (vedere paragrafo 4.4)	-	Non comune*
	Iponatriemia	-	Non comune*
	Iperglicemia	Molto raro	-
Disturbi psichiatrici	Insomnia	Non comune	-
	Cambiamenti d'umore (inclusa ansia)	Non comune	Non comune
	Depressione	Non comune	-
	Disturbi del sonno	-	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza (specialmente all'inizio del trattamento)	Comune	-
	Capogiri (specialmente all'inizio del trattamento)	Comune	Comune
	Cefalea (specialmente all'inizio del trattamento)	Comune	Comune
	Disgeusia	Non comune	Comune
	Tremore	Non comune	-
	Ipoestesia	Non comune	-
	Parestesia	Non comune	Comune
	Sincope	Non comune	Non comune
	Stato confusionale	Raro	Molto raro
	Ipertonia	Molto raro	-
		Molto raro	-
	Neuropatia periferica		
	Evento cerebrovascolare probabilmente secondario ad eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
Sindrome extrapiramidale	Non nota	-	
Patologie dell'occhio	Disturbi visivi	Comune	Comune
	Diplopia	Comune	-
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito	Non comune	Comune
	Vertigini	-	Comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Comune	Non comune*
	Tachicardia	-	Non comune*
	Angina pectoris (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Infarto miocardico, possibilmente secondario ad eccessiva ipotensione in pazienti a rischio elevato (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Molto raro
	Aritmia (inclusa bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)	Non comune	Molto raro
Patologie vascolari	Vampate	Comune	-
	Ipotensione (ed effetti correlati all'ipotensione)	Non comune	Comune
	Vasculite	Molto raro	Non comune*
	Fenomeno di Raynaud	-	Non noto
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Comune	Comune
	Tosse	Non comune	Comune
	Broncospasmo	-	Non comune
	Polmonite eosinofila	-	Molto raro

Patologie gastrointestinali	Iperplasia gengivale	Molto raro	-
	Dolore addominale	Comune	Comune
	Nausea	Comune	Comune
	Vomito	Non comune	Comune
	Dispepsia	Comune	Comune
	Alterazione delle abitudini intestinali	Comune	-
	Secchezza delle fauci	Non comune	Non comune
	Diarrea	Comune	Comune
	Costipazione	Comune	Comune
	Pancreatite	Molto raro	Molto raro
	Gastrite	Molto raro	-
Patologie epatobiliari	Epatite, ittero	Molto raro	-
	Epatite sia citolitica o colestatica (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Enzimi epatici aumentati (per lo più coerenti con colestasi)	Molto raro	-
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Edema di Quincke	Molto raro	-
	Angioedema del volto, delle estremità, delle labbra, delle mucose, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Non comune
	Eritema multiforme	Molto raro	Molto raro
	Alopecia	Non comune	-
	Porpora	Non comune	-
	Scolorimento della pelle	Non comune	-
	Iperidrosi	Non comune	Non comune
	Prurito	Non comune	Comune
	Rash, esantema	Non comune	Comune
	Orticaria (vedere paragrafo 4.4)	Non comune	Non comune
	Reazione di fotosensibilità	Molto raro	Non comune*
	Pemfigoide	-	Non comune*
	Aggravamento della psoriasi	-	Raro
	Sindrome di Stevens-Johnson	Molto raro	-
	Dermatite esfoliativa	Molto raro	-
Necrolisi epidermica tossica	Non nota	-	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Gonfiore articolare (gonfiore alle caviglie)	Comune	-
	Artralgia	Non comune	Non comune*
	Mialgia	Non comune	Non comune*
	Crampi muscolari	Comune	Comune
	Mal di schiena	Non comune	-
Patologie renali e urinarie	Disturbo della minzione, nicturia, pollachiuria	Non comune	-
	Compromissione renale	-	Non comune
	Insufficienza renale acuta	-	Molto raro
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile	Non comune	Non comune
	Ginecomastia	Non comune	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema	Molto comune	-
	Edema periferico	-	Non comune*
	Affaticamento	Comune	-
	Dolore toracico	Non comune	Non comune*
	Astenia	Comune	Comune
	Dolore	Non comune	-

	Malessere	Non comune	Non comune*
	Piressia	-	Non comune*
Esami diagnostici	Aumento di peso, perdita di peso	Non comune	-
	Aumento dell'urea ematica	-	Non comune*
	Aumento della creatinina sierica	-	Non comune*
	Aumento della bilirubina sierica	-	Raro
	Aumento degli enzimi epatici	-	Raro
	Diminuzione dell'emoglobina ed ematocrito	-	Molto raro
Lesioni, avvelenamento e complicanze procedurali	Caduta	-	Non comune*

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

Sono stati segnalati casi di SIADH con altri ACE inibitori. La SIADH può essere considerata una complicanza molto rara ma possibile associata alla terapia con ACE-inibitori incluso perindopril.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non ci sono informazioni sul sovradosaggio con Dalneva nell'uomo.

Per amlodipina, l'esperienza con il sovradosaggio intenzionale nell'uomo è limitata. Un sovradosaggio elevato può causare eccessiva vasodilatazione periferica con conseguente ipotensione sistemica marcata e probabilmente prolungata. Qualsiasi ipotensione dovuta a sovradosaggio con amlodipina richiede il monitoraggio nell'unità di terapia intensiva. Può essere utile un vaso-costrittore per restaurare il tono vascolare e la pressione sanguigna, a patto che non vi siano controindicazioni al suo uso. Può essere di beneficio il calcio gluconato per via endovenosa per invertire gli effetti del blocco del canale del calcio.

Amlodipina non è dializzabile.

Per il perindopril, sono disponibili dati limitati sul sovradosaggio nell'uomo. I sintomi associati al sovradosaggio di ACE inibitori possono includere ipotensione, shock circolatorio, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiri, ansia e tosse.

Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio è l'infusione endovenosa di normale soluzione salina. Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione da shock. Se disponibile, può essere preso in considerazione il trattamento con infusione di angiotensina II e/o catecolamine per endovena. Il perindopril può essere rimosso dalla circolazione sistemica tramite emodialisi (vedere paragrafo 4.4). La terapia con pacemaker è indicata per la bradicardia resistente al trattamento. I segni vitali, gli elettrolitici sierici e le concentrazioni sieriche di creatinina devono essere continuamente monitorati.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina, ACE inibitori e bloccanti del canale del calcio, codice ATC: C09BB04.



### *Perindopril*

Il perindopril è un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina I in angiotensina II (ACE). L'enzima di conversione, o chinasi, è un esopeptidasi che consente la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, che è un vaso-costrittore, e causa la degradazione della bradichinina, un vasodilatatore, in un eptapeptide inattivo. L'inibizione di ACE causa una riduzione dell'angiotensina II nel plasma, che porta ad un aumento dell'attività della renina plasmatica (tramite inibizione del feedback negativo del rilascio di renina) e riduce la secrezione di aldosterone. Poiché l'ACE inattiva la bradichinina, l'inibizione di ACE causa inoltre un aumento dell'attività dei sistemi chinina-callicreina circolanti e locali (e dunque l'attivazione del sistema della prostaglandina). È possibile che questo meccanismo contribuisca all'azione ipotensiva degli ACE inibitori ed è parzialmente responsabile di alcuni dei loro effetti collaterali (ad es. tosse).

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

### Ipertensione:

Il perindopril è attivo in tutti i gradi di ipertensione: lieve, moderata, grave; si osserva una riduzione della pressione sanguigna sistolica e diastolica sia in posizione supina che in piedi.

Perindopril riduce la resistenza vascolare periferica, portando ad una riduzione della pressione sanguigna. Di conseguenza, il flusso sanguigno periferico aumenta, senza effetto sulla velocità cardiaca.

Di norma aumenta il flusso sanguigno renale, mentre la velocità di filtrazione glomerulare (GFR) resta inalterata.

L'attività antipertensiva è massima tra le 4 e 6 ore dopo singola dose e si mantiene per almeno 24 ore: gli effetti di valle sono circa l'87-100% degli effetti al picco.

La riduzione della pressione sanguigna avviene rapidamente. Nei pazienti che rispondono, la normalizzazione si raggiunge entro un mese e persiste senza insorgenza di tachifilassi.

L'interruzione del trattamento non conduce ad un effetto rebound.

Perindopril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

Nell'uomo, è stato confermato che perindopril mostra proprietà vasodilatatorie. Aumenta l'elasticità delle grandi arterie e riduce il rapporto media:lumen delle piccole arterie.

### Pazienti con coronaropatia arteriosa stabile:

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

Dodicimila duecento diciotto (12.218) pazienti al di sopra dei 18 anni sono stati randomizzati a 8 mg di perindopril tert-butilamina (pari a 10 mg di perindopril arginina) (n=6110) o al placebo (n=6108). La popolazione in studio aveva evidenza di malattia arteriosa coronarica senza evidenza di segni clinici di insufficienza cardiaca. In totale, il 90% dei pazienti aveva un pregresso infarto miocardico e/o una precedente rivascolarizzazione coronarica. La maggior parte dei pazienti assumeva il farmaco in studio insieme ad una terapia convenzionale che includeva inibitori piastrinici, agenti ipolipemizzanti e betabloccanti.

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Amlodipina*

Amlodipina è un calcio antagonista e inibisce l'influsso degli ioni del calcio nel muscolo liscio cardiaco e vascolare. Il meccanismo dall'azione antipertensiva è dovuto a un effetto rilassante diretto sul muscolo vascolare liscio. Il meccanismo preciso attraverso il quale amlodipina allevia l'angina non è stato pienamente compreso ma viene determinato dalle sue seguenti azioni:

1. Amlodipina dilata le arteriole periferiche e pertanto riduce la resistenza periferica totale (post-carico) contro la quale lavora il cuore. Questo scarico del cuore riduce il consumo di energia miocardica e le necessità di ossigeno.
2. Il meccanismo di azione di amlodipina comporta probabilmente la dilatazione delle principali arterie coronariche e delle arteriole coronariche. Questa dilatazione aumenta l'apporto di ossigeno al miocardio nei pazienti con attacco di angina di Prinzmetal.  
Nei pazienti con ipertensione, una dose una volta al giorno fornisce riduzioni clinicamente significative di pressione sanguigna (sia in posizione supina che in piedi) per un intervallo di 24 ore.

Nei pazienti con angina, la somministrazione una volta al giorno di amlodipina aumenta il tempo totale di esercizio, il tempo all'insorgenza dell'angina, e il tempo alla depressione del segmento ST 1mm. Amlodipina riduce sia la frequenza degli attacchi di angina e il consumo di compresse di gliceriltrinitrato.

Amlodipina non è stata associata ad alcun effetto avverso metabolico o cambiamento dei lipidi plasmatici ed è adatta per l'uso in pazienti con asma, diabete e gotta.

Lo studio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) è stato condotto per comparare terapie farmacologiche più nuove (amlodipina o un ACE inibitore di prima linea) a quella con diuretici tiazidici, nell'ipotensione da lieve a moderata. Non ci sono state differenze significative nei risultati cardiovascolari tra la terapia con amlodipina e quella con il

diuretico tiazidico.

### Popolazione pediatrica

In uno studio su 268 bambini di età 6-17 anni con ipertensione principalmente secondaria, il confronto di una dose di 2,5 mg e 5,0 mg di amlodipina con placebo, ha mostrato che entrambe le dosi hanno ridotto la pressione sanguigna sistolica più significativamente del placebo. La differenza tra le due dosi non era statisticamente significativa.

Gli effetti a lungo termine di amlodipina sulla crescita, pubertà e sviluppo generale non sono stati studiati. L'efficacia a lungo termine di amlodipina in terapia nell'infanzia per ridurre la morbilità e la mortalità nell'età adulta non è stata stabilita.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La velocità e l'entità dell'assorbimento di perindopril e amlodipina da Dalneva non sono significativamente diversi dalla velocità e l'entità dell'assorbimento di perindopril e amlodipina da compresse in formulazione individuale.

### *Perindopril*

#### Assorbimento

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di perindopril è rapido e il picco della concentrazione è raggiunto entro 1 ora. L'emivita plasmatica di perindopril è pari a 1 ora.

Perindopril è un pro farmaco. Il 27% della dose somministrata di perindopril raggiunge il flusso ematico come metabolita attivo perindoprilato. In aggiunta al perindoprilato attivo, il perindopril produce cinque metaboliti, tutti inattivi. La concentrazione plasmatica di perindoprilato viene raggiunta entro 3-4 ore.

Poiché l'ingestione di cibo riduce la conversione di perindoprilato, e quindi la biodisponibilità, perindopril deve essere somministrato oralmente in dose giornaliera al mattino prima di un pasto.

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

#### Distribuzione

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

#### Eliminazione

Il perindoprilato viene eliminato nelle urine e l'emivita terminale della frazione non legata è di circa 17 ore e raggiunge lo stato stazionario entro 4 giorni.

#### Anziani, insufficienza cardiaca, insufficienza renale

L'eliminazione di perindoprilato è ridotta negli anziani e anche nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale (vedere paragrafo 4.2). Pertanto, il consueto follow-up medico deve includere il frequente monitoraggio della creatinina e del potassio.

#### Insufficienza epatica

La clearance della dialisi del perindopril è pari a 70 ml/min.

La cinetica del perindopril è modificata in pazienti con cirrosi: la clearance epatica della molecola madre è dimezzata. Tuttavia la quantità di perindoprilato formata non è ridotta e pertanto non è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### *Amlodipina*

#### Assorbimento, distribuzione, legame alle proteine plasmatiche

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche, amlodipina è ben assorbita con livelli plasmatici massimi tra 6-12 ore dopo la dose. La biodisponibilità assoluta è stata stimata tra 64 e 80%. Il volume di distribuzione è di circa 21 l/kg. Studi *in vitro* hanno dimostrato che circa il 97,5% dell'amlodipina circolante si lega alle proteine plasmatiche.

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

#### Biotrasformazione/Eliminazione

L'emivita terminale di eliminazione plasmatica è di circa 35-50 ore ed è coerente con il dosaggio una volta al giorno.

Amlodipina viene ampiamente metabolizzata dal fegato in metaboliti inattivi. Circa il 60% della dose somministrata viene escreta nelle urine, il 10% come amlodipina immodificata.

#### Anziani

Il tempo per raggiungere il picco delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina è simile nei soggetti anziani e nei più giovani. Nei pazienti anziani la clearance dell'amlodipina tende ad essere ridotta con conseguente aumento dell'AUC e dell'emivita di eliminazione del medicinale. Nei pazienti con insufficienza cardiaca, gli aumenti nell'AUC e nell'emivita di eliminazione erano come previsti per il gruppo di età dei pazienti studiati.

#### Insufficienza renale

Sono disponibili dati clinici molto limitati sulla somministrazione di amlodipina in pazienti con insufficienza epatica. I pazienti con insufficienza epatica hanno una riduzione della clearance di amlodipina con conseguente emivita più lunga e un aumento dell'AUC di circa il 40-60%.

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

#### Perindopril

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

In studi *in vitro* e *in vivo* non è stata osservata alcuna mutagenicità.

Studi di tossicità riproduttiva (ratti, topi, conigli e scimmie) non hanno mostrato segni di tossicità per l'embrione o di teratogenicità. Tuttavia gli inibitori di conversione dell'angiotensina, come classe, hanno dimostrato di indurre effetti avversi sullo sviluppo tardo del feto, con morte fetale e effetti congeniti nei roditori e nei conigli: sono state osservate lesioni renali e un aumento di mortalità peri- e post-natale.

Non è stato osservato potenziale cancerogeno in studi a lungo termine nei ratti e nei topi. La fertilità non è risultata compromessa né nei maschi né nelle femmine di ratto.

#### Amlodipina

##### Potenziale cancerogeno, mutagenicità, compromissione della fertilità

I ratti e topi trattati con amlodipina nella dieta per due anni a concentrazioni calcolate per fornire livelli di dose giornaliera di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die non mostrano evidenza di potenziale cancerogeno. La dose più elevata (per i topi, e simili, e per i ratti due volte la dose clinica massima raccomandata di 10 mg su base mg/m<sup>2</sup>) era vicina alla dose massima tollerata per i topi ma non per i ratti.

Studi di mutagenicità non hanno rivelato effetti legati al farmaco a livello del gene o del cromosoma.

Studi di tossicità riproduttiva hanno mostrato che i calcio antagonisti inducono gli effetti embriotossici e/o teratogeni in diverse specie, principalmente come malformazioni scheletriche distali.

Non c'è stato 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 (8 volte\* la dose massima raccomandata nell'uomo di 10 mg su base mg/m<sup>2</sup>). In un altro studio sul ratto in cui i ratti

maschi venivano trattati con amlodipina besilato per 30 giorni a dosi comparabili con la dose nell'uomo basata su mg/kg, sono stati riscontrati livelli plasmatici ridotti di ormoni follicolo-stimolanti e testosterone così come riduzioni nella densità di spermatozoi e nel numero di spermatidi maturi e cellule di Sertoli.

Studi di riproduzione nel ratto e nel topo hanno dimostrato ritardo nel parto, prolungamento del travaglio e ridotta sopravvivenza dei cuccioli a dosi circa 50 volte la dose massima raccomandata nell'uomo su base mg/kg.

\*Basata su un paziente con 50 kg di peso.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio idrogeno carbonato  
Cellulosa microcristallina (E460)  
Amido di mais pregelatinizzato  
Sodio amido glicolato (tipo A)  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato (E470b)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce e dall'umidità.  
Questo medicinale non richiede alcuna condizione speciale di temperatura di conservazione.

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

Blister (OPA/Al/PVC//foglio di alluminio): 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 e 100 compresse, in una scatola di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

AIC n. 040094017 - "4mg/5mg compresse" 5 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 040094029 - "4mg/5mg compresse" 7 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094031 - "4mg/5mg compresse" 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094043 - "4mg/5mg compresse" 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094056 - "4mg/5mg compresse" 20 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094068 - "4mg/5mg compresse" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094070 - "4mg/5mg compresse" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094082 - "4mg/5mg compresse" 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094094 - "4mg/5mg compresse" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094106 - "4mg/5mg compresse" 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094118 - "4mg/10mg compresse" 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094120 - "4mg/10mg compresse" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094132 - "4mg/10mg compresse" 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094144 - "4mg/10mg compresse" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094157 - "4mg/10mg compresse" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094169 - "4mg/10mg compresse" 20 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094171 - "4mg/10mg compresse" 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094183 - "4mg/10mg compresse" 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094195 - "4mg/10mg compresse" 7 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094207 - "4mg/10mg compresse" 5 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094219 - "8mg/5mg compresse" 5 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094221 - "8mg/5mg compresse" 7 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094233 - "8mg/5mg compresse" 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094245 - "8mg/5mg compresse" 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094258 - "8mg/5mg compresse" 20 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094260 - "8mg/5mg compresse" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094272 - "8mg/5mg compresse" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094284 - "8mg/5mg compresse" 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094296 - "8mg/5mg compresse" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094308 - "8mg/5mg compresse" 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094310 - "8mg/10mg compresse" 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094322 - "8mg/10mg compresse" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094334 - "8mg/10mg compresse" 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094346 - "8mg/10mg compresse" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094359 - "8mg/10mg compresse" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094361 - "8mg/10mg compresse" 20 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094373 - "8mg/10mg compresse" 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094385 - "8mg/10mg compresse" 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094397 - "8mg/10mg compresse" 7 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094409 - "8mg/10mg compresse" 5 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094411 - "4mg/5mg compresse" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094423 - "4mg/10mg compresse" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094435 - "8mg/5mg compresse" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 040094447 - "8mg/10mg compresse" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

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

Data della prima autorizzazione: 17/04/2012

Data dell'ultimo rinnovo:9/02/2018

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