RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PERINDOPRIL e AMLODIPINA DOC Generici 4 mg/5 mg compresse
PERINDOPRIL e AMLODIPINA DOC Generici 4 mg/10 mg compresse
PERINDOPRIL e AMLODIPINA DOC Generici 8 mg/5 mg compresse
PERINDOPRIL e AMLODIPINA DOC Generici 8 mg/10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 4 mg di perindopril tert-butilammina equivalente a 3,3 mg di perindopril e 5 mg di amlodipina equivalenti a 6,9 mg di amlodipina besilato.
Una compressa contiene 4 mg di perindopril tert-butilammina equivalente a 3,3 mg di perindopril e 10 mg di amlodipina equivalenti a 13,9 mg di amlodipina besilato.
Una compressa contiene 8 mg di perindopril tert-butilammina equivalente a 6,7 mg di perindopril e 5 mg di amlodipina equivalenti a 6,9 mg di amlodipina besilato.
Una compressa contiene 8 mg di perindopril tert-butilammina equivalente a 6,7 mg di perindopril e 10 mg di amlodipina equivalenti a 13,9 mg di amlodipina besilato.

Eccipiente con effetti noti:
ogni compressa contiene meno di 1 mmol (23mg) di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Le compresse di PERINDOPRIL e AMLODIPINA DOC Generici 4 mg/5 mg sono di colore da bianco a biancastro, ovali, biconvesse, 5 mm x 9mm e con inciso 4/5 su un lato.
Le compresse di PERINDOPRIL e AMLODIPINA DOC Generici 4 mg/10 mg sono di colore da bianco a biancastro, rettangolari, biconvesse, 8 mm di lato e con inciso 4/10 su un lato.
Le compresse di PERINDOPRIL e AMLODIPINA DOC Generici 8 mg/5 mg sono di colore da bianco a biancastro, triangolari, biconvesse, 9 mm di altezza e con inciso 8/5 su un lato.
Le compresse di PERINDOPRIL e AMLODIPINA DOC Generici 8 mg/10 mg sono di colore da bianco a biancastro, rotonde, biconvesse, 9 mm e con inciso 8/10 su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

I pazienti che sono già in trattamento con un altro medicinale contenente perindopril devono essere informati che il dosaggio di perindopril può essere espresso in modo diverso, anche se la quantità di perindopril è la stessa:
4 mg di perindopril tert-butilammina corrispondono a 3,3 mg di perindopril e 5 mg di perindopril arginina corrispondono a 3,4 mg di perindopril.
8 mg di perindopril tert-butilammina corrispondono a 6,7 mg di perindopril e 10 mg di perindopril arginina corrispondono a 6,8 mg di perindopril.

PERINDOPRIL e AMLODIPINA DOC Generici non deve essere utilizzato per la terapia iniziale. È raccomandata la titolazione individuale dei singoli componenti (cioè perindopril e amlodipina) prima di passare alla combinazione fissa. Si può considerare il passaggio diretto dalla monoterapia alla combinazione fissa, quando clinicamente appropriato.

Pazienti con danno renale e anziani (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)
L'eliminazione di perindopril è ridotta negli anziani e nei pazienti con insufficienza renale. Pertanto il consueto follow-up medico includerà il monitoraggio frequente della creatinina e del potassio.
PERINDOPRIL e AMLODIPINA DOC Generici può essere somministrato ai pazienti con Clcr ≥ 60ml/min. Per i pazienti con Clcr < 60ml/min la dose giornaliera raccomandata di perindopril tert-butilammina è 2 mg, dosaggio non disponibile con questa combinazione fissa.
Amlodipina usata a dosaggi analoghi in pazienti anziani e giovani è ugualmente ben tollerata. Nei pazienti anziani si raccomandano i dosaggi normalmente utilizzati, ma l'aumento di dosaggio va considerato con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).
Modificazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlate con il grado di compromissione renale.

Pazienti con compromissione epatica: vedere paragrafi 4.4 e 5.2
Non sono stati stabiliti dosaggi specifici per pazienti con compromissione epatica. Pertanto PERINDOPRIL e AMLODIPINA DOC Generici deve essere somministrato con cautela.

Popolazione pediatrica
PERINDOPRIL e AMLODIPINA DOC Generici non deve essere somministrato a bambini ed adolescenti in quanto, in questi ultimi, non sono state accertate l'efficacia e la tollerabilità del perindopril da solo o in associazione con amlodipina.

Modo di somministrazione
Uso orale.

4.3 Controindicazioni
- Ipersensibilità al perindopril o a qualunque altro ACE inibitore, all'amlodipina o a qualunque diidropiridina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Storia 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)
- Ipotensione grave
- Shock, incluso shock cardiogeno
- Ostruzione del tratto di efflusso ventricolare sinistro (es. stenosi aortica di grado elevato)
- Insufficienza cardiaca con instabilità emodinamica dopo infarto acuto del miocardio.
- L'uso concomitante di PERINDOPRIL e AMLODIPINA DOC Generici con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (GFR < 60 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
Tutte le avvertenze relative a ciascun componente, come sotto elencato, si devono applicare anche alla combinazione fissa di PERINDOPRIL e AMLODIPINA DOC Generici.

Interazioni
L'uso concomitante di PERINDOPRIL e AMLODIPINA DOC Generici con litio, diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5)

Perindopril
Duplice 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.

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

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

I pazienti con storia di angioedema non correlato all'assunzione di un ACE-inibitore possono essere maggiormente a rischio di comparsa di angioedema durante la somministrazione di un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.3).

Raramente è stato riportato angioedema intestinale nei pazienti in trattamento con ACE-inibitori. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi in assenza di precedente angioedema al viso e con livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema era stato diagnosticato tramite procedure che includevano TAC addominale o ecografia o la chirurgia e i sintomi si sono risolti dopo la sospensione dell'ACE-inibitore.

L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale di pazienti in trattamento con ACE-inibitori che presentano dolore addominale (vedere paragrafo 4.8).

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

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

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

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

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

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

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

Stenosi della valvola aortica e mitrale/cardiomiopatia ipertrofica
Come per gli altri ACE-inibitori, perindopril deve essere somministrato con cautela in pazienti con stenosi della valvola mitrale e ostruzione del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro quali la stenosi aortica o la cardiomiopatia ipertrofica.

Danno renale
Il regolare controllo del potassio e della creatinina fa parte della pratica medica corrente per i pazienti con danno renale (vedere paragrafo 4.8).

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

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

Differenze etniche
Gli ACE-inibitori provocano la comparsa di angioedema con maggiore frequenza nei pazienti neri rispetto ai pazienti non negri. Come altri ACE-inibitori, perindopril può essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa in pazienti neri rispetto ai pazienti non neri, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di ridotte concentrazioni di renina nella popolazione ipertesa nera.

Tosse
È stata riportata tosse con l'uso di ACE-inibitori. Questa tosse caratteristica è secca, persistente e si risolve alla sospensione del trattamento. La tosse indotta dagli ACE-inibitori deve essere tenuta in considerazione nella diagnosi differenziata della tosse.

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

Potassio sierico
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).
I fattori di rischio per la comparsa di iperkaliemia includono età (> 70 anni), diabete mellito, eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica, ipoaldosteronismo o altri farmaci associati ad un aumento del potassio plasmatico (es. eparina). L'iperkaliemia può indurre gravi aritmie, qualche volta fatali (vedere paragrafo 4.5).

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

Pazienti in emodialisi
Sono state riportate reazioni anafilattoidi in pazienti dializzati con membrane ad alto flusso e contemporaneamente trattati con un ACE inibitore. In questi pazienti occorre considerare l'impiego di un diverso tipo di membrana dializzante o di una diversa classe di antiipertensivi.

Amlodipina
Pazienti con compromissione epatica
Come per tutti i calcio antagonisti, l'emivita plasmatica di amlodipina è prolungata nei pazienti con funzionalità epatica compromessa. Il medicinale deve quindi essere somministrato con cautela in questi pazienti e con stretto monitoraggio degli enzimi epatici.

Pazienti con insufficienza cardiaca
I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela.
In uno studio clinico a lungo termine, controllato con placebo, in pazienti con insufficienza cardiaca di classe III e IV NYHA con eziologia non ischemica, amlodipina è stata associata a un maggior numero di casi di edema polmonare rispetto al placebo, benché senza significativo peggioramento dell'insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 5.1).

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione
Uso concomitante non raccomandato
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).

Diuretici risparmiatori di 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 verificare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori di 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 non è pertanto raccomandata (vedere paragrafo 4.4). 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 (grave neurotossicità) sono stati riscontrati durante la somministrazione concomitante di litio e ACE-inibitori. L’associazione di perindopril e litio non è raccomandata. Se l’associazione si dimostra necessaria, deve essere eseguito un accurato monitoraggio dei livelli plasmatici di litio (vedere paragrafo 4.4).

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

Succo di pompelmo
La somministrazione di amlodipina con pompelmo o con succo di pompelmo non è raccomandata in quanto la biodisponibilità in alcuni pazienti può aumentare e portare ad effetti ipotensivi accresciuti.

Tacrolimus
Esiste il rischio di aumentare i livelli ematici di tacrolimus quando co-somministrato con amlodipina. Per evitare la tossicità da tacrolimus, la somministrazione di amlodipina a pazienti trattati con tacrolimus richiede il monitoraggio dei livelli ematici di tacrolimus e l’aggiustamento della dose di tacrolimus se necessario.

Uso concomitante che richiede particolare attenzione
Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) incluso acido acetilsalicilico ≥ 3 g al giorno
Quando gli ACE-inibitori vengono somministrati contemporaneamente a medicinali antinfiammatori non steroidei (ad es. acido acetilsalicilico a regimi di dosaggio antinfiammatorio, inibitori delle COX-2 e FANS non selettivi), può verificarsi una attenuazione dell’effetto antipertensivo. L’uso concomitante di ACE-inibitori e di FANS può portare ad un maggiore rischio di un peggioramento della funzionalità renale, compresa possibile insufficienza renale acuta, e a un aumento del potassio sierico in particolare nei pazienti con preesistente insufficienza renale. Tale combinazione deve essere somministrata con cautela, in particolare nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l’inizio della terapia concomitante e in seguito periodicamente.

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

Inibitori del CYP3A4
L’uso concomitante di amlodipina con inibitori del CYP3A4 potenti o moderati (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell’esposizione all’amlodipina risultando in un aumento del rischio di ipotensione. Il significato clinico di queste variazioni

farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento del dosaggio.

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

Baclofene.
Potenziamento dell'effetto antiipertensivo. Controllo della pressione arteriosa e della funzione renale e adattamento della posologia dell'antiipertensivo, se necessario.

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.).

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

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

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

Beta-bloccanti utilizzati nell'insufficienza cardiaca (bisoprololo, carvedilolo, metoprololo)
Esiste il rischio di ipotensione e di indebolimento del cuore nei pazienti con insufficienza cardiaca, che sia latente o incontrollata (aumento dell'effetto inotropo negativo). Inoltre, i beta-bloccanti possono minimizzare il riflesso simpatico in caso di ripercussioni emodinamiche eccessive.

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

Corticosteroidi, tetracosactide
Riduzione dell'effetto antiipertensivo (ritenzione di acqua e sale da parte dei corticosteroidi).

Alfa-bloccanti (prazosina, alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina)
Aumentato effetto antiipertensivo ed aumentato rischio di ipotensione ortostatica.

Amifostina
Può potenziare l'effetto antiipertensivo dell'amlodipina.

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici
Aumentato effetto antiipertensivo e aumentato rischio di ipotensione ortostatica.

Simvastatina
La co-somministrazione di dosi multiple di amlodipina 10 mg con simvastatina 80 mg ha prodotto un incremento del 77% dell'esposizione a simvastatina, rispetto a quella ottenuta con simvastatina da sola. La dose di simvastatina nei pazienti in trattamento con amlodipina deve essere limitata a 20 mg al giorno.

Amlodipina in monoterapia è stata somministrata senza problemi di sicurezza insieme a diuretici tiazidici, beta-bloccanti, ACE inibitori, nitrati ad azione prolungata, nitroglicerina sublinguale, digossina, warfarin, atorvastatina, sildenafil, antiacidi (alluminio idrossido gel, magnesio idrossido, simeticone), cimetidina, medicinali antiinfiammatori non steroidei, antibiotici e ipoglicemizzanti orali.

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

4.6 Gravidanza e allattamento
Dati gli effetti dei singoli componenti di questa associazione sulla gravidanza e l'allattamento PERINDOPRIL e AMLODIPINA DOC Generici non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza. PERINDOPRIL e AMLODIPINA DOC Generici è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza.
PERINDOPRIL e AMLODIPINA DOC Generici non è raccomandato durante l'allattamento. Si deve quindi decidere se interrompere l'allattamento o interrompere PERINDOPRIL e AMLODIPINA DOC Generici considerando l'importanza di questa terapia per la madre.

Gravidanza
Perindopril

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

L'evidenza epidemiologica riguardante il rischio di teratogenicità in seguito all'esposizione agli ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.
In caso di gravidanza accertata, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa.
È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo e il terzo trimestre induce fetotossicità (diminuzione della funzione renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente monitorati per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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

Allattamento
Perindopril
Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di perindopril durante l'allattamento, PERINDOPRIL e AMLODIPINA DOC Generici 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.

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

Fertilità
Perindopril
Non è stato evidenziato alcun effetto sulla capacità riproduttiva o sulla fertilità.

Amlodipina
Non sono disponibili dati clinici sufficienti sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati riportati effetti indesiderati sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Non sono stati effettuati studi sugli effetti di perindopril/amlodipina sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando si guidano veicoli o si usa un macchinario, occorre tenere presente che possono occasionalmente manifestarsi capogiri o stanchezza.

Amlodipina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se i pazienti che assumono amlodipina soffrono di capogiri, cefalea, affaticamento, o nausea, la loro capacità di reazione può essere compromessa.

4.8 Effetti indesiderati

Durante il trattamento con perindopril o amlodipina somministrati separatamente, sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati, classificati in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA, secondo la seguente frequenza:
molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).
All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Effetti indesiderati**	**Frequenza**	
		Amlodipina	**Perindopril**
Patologie del sistema emolinfopoietico	Eosinofilia	-	Non comune*
	Leucopenia/neutropenia (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Molto raro
	Agranulocitosi o pancitopenia (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Molto raro
	Anemia emolitica in pazienti con una deficienza congenita di G-6PDH (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Diminuzione dell'emoglobina e dell'ematocrito	-	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazione allergica	Molto raro	-
Patologie endocrine	Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)	-	Raro
Patologie del metabolismo e della nutrizione	Iperglicemia	Molto raro	-
	Ipoglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	-	Non comune*
	Iponatremia	-	Non comune*
	Iperkaliemia (reversibile all'interruzione) (vedere paragrafo 4.4)	-	Non comune*
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Non comune	-
	Depressione	Non comune	Non comune
	Cambi dell'umore (inclusa ansia)	Non comune	Non comune
	Disturbi del sonno	-	Non comune
	Confusione	Raro	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza	Comune	Non comune*
	Capogiro	Comune	Comune
	Cefalea (soprattutto all'inizio del trattamento)	Comune	Comune
	Sincope	Non comune	Non comune*
	Tremore	Non comune	-
	Ipoestesia	Non comune	-
	Parestesia	Non comune	Comune
	Ipertonia	Molto raro	-
	Neuropatia periferica	Molto raro	-
	Vertigini	-	Comune
	Disturbi extrapiramidali	Non nota	-
Patologie dell'occhio	Disturbi della vista (inclusa diplopia)	Comune	Comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito	Non comune	Comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Comuni	Non comune*
	Angina pectoris	-	Molto raro
	Infarto del miocardio, forse secondario ad eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Molto raro
	Aritmia (incluse bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)	Non comune	Molto raro
Disturbi vascolari	Rossore	Comune	Raro
	Ipotensione (ed effetti correlati all'ipotensione)	Non comune	Comune
	Ictus forse secondario ad eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Vasculite	Molto raro	Non comune*
	Fenomeno di Raynaud	-	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Comune	Comune
	Rinite	Non comune	Molto raro
	Tosse	Non comune	Comune
	Broncospasmo	-	Non comune
	Polmonite eosinofila	-	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, nausea	Comune	Comune

	Vomito	Non comune	Comune
	Dispepsia	Comune	Comune
	Modifica delle abitudini intestinali (incluse diarrea e stipsi)	Comune	-
	Bocca secca	Non comune	Non comune
	Disgeusia	Non comune	Comune
	Diarrea, stipsi	-	Comune
	Pancreatite	Molto raro	Molto raro
	Gastrite	Molto raro	-
	Iperplasia gengivale	Molto raro	-
Patologie epatobiliari	Epatite, ittero colestatico	Molto raro	-
	Epatite citolitica o colestatica (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
	Innalzamento degli enzimi epatici ALT, AST (per lo più coerenti con colestasi)	Molto raro	Raro
	Aumento della bilirubina sierica	-	Raro
Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo	Edema di Quincke	Molto raro	-
	Angioedema di viso, estremità, labbra, mucose, lingua, glottide e/o laringe (vedere paragrafo4.4)	Molto raro	Non comune
	Eritema multiforme	Molto raro	Molto raro
	Orticaria	Non comune	Non comune
	Alopecia	Non comune	-
	Porpora	Non comune	-
	Alterazione della colorazione della pelle	Non comune	-
	Iperidrosi	Non comune	Non comune
	Prurito	Non comune	Comune
	Eruzione cutanea	Non comune	Comune
	Esantema	Non comune	-
	Pemfigo	-	Non comune*
	Sindrome di Stevens-Johnson	Molto raro	-
	Dermatite esfoliativa	Molto raro	-
	Reazioni di fotosensibilità	Molto raro	Non comune*
	Necrolisi epidermica tossica	Non nota	-
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Gonfiore alle caviglie	Comune	–
	Artralgia, mialgia	Non comune	Non comune*
	Crampi muscolari	Comune	Comune
	Mal di schiena	Non comune	–
Patologie renali e urinarie	Disturbi della minzione, nocturia, aumentata frequenza urinaria	Non comune	–
	Danno renale	–	Non comune
	Insufficienza renale acuta	–	Raro
	Anuria/Oliguria	-	Raro
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Impotenza	Non comune	Non comune
	Ginecomastia	Non comune	–
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema	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	Incremento ponderale	Non comune	–
	Decremento ponderale	Non comune	–
	Aumento dell'urea ematica e della creatinina sierica	–	Non comune*
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Cadute	–	Non comune*

** frequenza calcolata dagli studi clinici per le reazioni avverse derivate da report spontanei*

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 riportato all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio
Non vi sono informazioni sul sovradosaggio di PERINDOPRIL e AMLODIPINA DOC Generici nell'uomo.

Per l'amlodipina, l'esperienza di sovradosaggio intenzionale nell'uomo è limitata. Un ampio sovradosaggio può risultare in una forte vasodilatazione periferica con conseguente ipotensione sistemica prolungata. Qualunque ipotensione dovuta a sovradosaggio da amlodipina richiede supporto cardiologico in un'unità di terapia intensiva. Per il ripristino del tono vascolare e della pressione arteriosa, può essere di aiuto un vasocostrittore qualora non vi siano controindicazioni per il suo impiego. La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.
Raramente è stato segnalato edema polmonare non cardiogeno come conseguenza di un sovradosaggio di amlodipina che può manifestarsi con un esordio ritardato (24-48 ore dopo l'ingestione) e richiedere supporto ventilatorio. Le misure rianimatorie precoci (incluso il sovraccarico di liquidi) per mantenere la perfusione e la gittata cardiaca possono essere fattori precipitanti.
L'amlodipina non è dializzabile.

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: Agenti attivi sul sistema renina-angiotensina, ACE-inibitori e calcio-antagonisti, codice ATC: C09BB04.

Perindopril
Il perindopril è un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina I in angiotensina II (Angiotensin Converting Enzyme ACE). L'enzima di conversione, o chinasi, è un'esopeptidasi che consente la conversione dell'angiotensina I nell'agente vasocostrittore angiotensina II, e la degradazione della bradichinina, agente vasodilatatore, in un eptapeptide inattivo. L'inibizione dell'ACE provoca una riduzione dell'angiotensina II nel plasma, che conduce ad un aumento di attività della renina plasmatica (per inibizione del meccanismo di feedback negativo della liberazione di renina) ed una ridotta secrezione di aldosterone. Poiché l'ACE inattiva la bradichinina, l'inibizione dell'ACE determina altresì un aumento di attività del sistema callicreina-chinina a livello circolatorio e locale (e quindi anche un'attivazione del sistema delle prostaglandine). È possibile che tale meccanismo contribuisca alla riduzione della pressione arteriosa da parte degli ACE-inibitori e che sia parzialmente responsabile di certi effetti collaterali (es. tosse).

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

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

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

L'interruzione del trattamento non è accompagnata da fenomeni di rimbalzo.

Il perindopril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

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

Pazienti con coronaropatia stabile
Lo studio EUROPA è uno studio clinico multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo della durata di 4 anni. Dodicimiladuecentodiciotto (12218) pazienti di età superiore a 18 anni sono stati randomizzati a ricevere 8 mg di perindopril tert-butilammina (equivalente a 10 mg di perindopril arginina) (n=6110) o placebo (n=6108).
La popolazione in studio presentava coronaropatia senza evidenza di segni clinici di insufficienza cardiaca. Complessivamente il 90% dei pazienti aveva un pregresso infarto miocardico e/o una pregressa rivascolarizzazione coronarica. La maggior parte dei pazienti assumeva il farmaco in studio in aggiunta alla terapia convenzionale che includeva antiaggreganti piastrinici, ipolipemizzanti e beta-bloccanti.
Il principale criterio di efficacia era la combinazione di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e/o arresto cardiaco con rianimazione riuscita. Il trattamento con 8 mg di perindopril tert-butilammina (equivalente a 10 mg di perindopril arginina) una volta al giorno ha dimostrato una significativa riduzione assoluta dell'endpoint primario dell'1,9% (riduzione del rischio relativo del 20%, 95% CI [9,4; 28,6] – p<0,001).
In pazienti con anamnesi di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione, è stata osservata una riduzione assoluta dell'endpoint primario rispetto al placebo del 2,2%, corrispondente a un RRR del 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] – p<0,001).

Dati degli studi clinici sul duplice blocco del sistema renina-angiotensina- aldosterone (RAAS)
Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.
ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.
Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Amlodipina
L'amlodipina è un calcio antagonista e inibisce il flusso degli ioni calcio a livello della muscolatura liscia cardiaca e vascolare. Il meccanismo dell'azione antiipertensiva è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vascolare. Il meccanismo preciso in base al quale l'amlodipina allevia l'angina non è ancora stato completamente determinato, ma l'amlodipina riduce il carico ischemico totale in base ai seguenti due meccanismi d'azione:
1. L'amlodipina dilata le arteriole periferiche, riducendo pertanto la resistenza periferica totale (post-carico) contro la quale lavora il cuore. Poiché la frequenza cardiaca rimane stabile, questa riduzione del post-carico cardiaco riduce il consumo di energia miocardica e le richieste di ossigeno.
2. Il meccanismo d'azione dell'amlodipina probabilmente coinvolge anche la dilatazione delle arterie coronariche principali e delle arteriole coronariche. Questa dilatazione aumenta l'apporto di ossigeno al miocardio nei pazienti con angina di Prinzmetal.

Nei pazienti ipertesi, una somministrazione una volta al giorno determina riduzioni clinicamente significative della pressione arteriosa sia in clino che in ortostatismo nell'arco delle 24 ore.

Nei pazienti con angina, una somministrazione giornaliera di amlodipina aumenta il tempo totale di esercizio, il tempo all'insorgenza dell'angina, e il tempo necessario al sottoslivellamento di 1mm del segmento ST. Amlodipina riduce sia la frequenza degli attacchi di angina sia il consumo di compresse di nitroglicerina.
L'amlodipina non è stata associata ed eventi metabolici avversi né a modificazioni dei livelli dei lipidi plasmatici, ed è idonea all'uso nei pazienti con asma, diabete e gotta.

Uso in pazienti con insufficienza cardiaca
Studi emodinamici e studi clinici controllati sulla tolleranza all'esercizio in pazienti con scompenso cardiaco di classe NYHA II–IV hanno dimostrato che l'amlodipina non aggrava le loro condizioni cliniche per quanto riguarda la tolleranza all'esercizio, la frazione di eiezione ventricolare sinistra e la sintomatologia clinica.
Uno studio clinico controllato con placebo (PRAISE), disegnato per valutare pazienti con insufficienza cardiaca in classe NYHA III-IV in trattamento con digossina, diuretici e ACE inibitori, ha dimostrato che amlodipina non aumenta il rischio di mortalità o il rischio di mortalità e morbilità associate con insufficienza cardiaca.
In uno studio di follow up a lungo termine, controllato con placebo (PRAISE 2) in pazienti con insufficienza cardiaca di classe III e IV NYHA, in trattamento con amlodipina, senza sintomi clinici o riscontri obiettivi che suggerissero la presenza di malattia ischemica, in terapia con dosi fisse di ACE inibitori, digitale e diuretici, l'amlodipina non ha avuto

effetti sulla mortalità totale cardiovascolare. Nella stessa popolazione, amlodipina è stata associata ad un aumento di casi di edema polmonare.

Trattamento per la prevenzione dell'attacco cardiaco (ALLHAT)
Lo studio Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) è stato condotto allo scopo di confrontare le più innovative terapie farmacologiche (amlodipina o ACE-inibitore come terapie di prima linea) rispetto a quelle di un diuretico tiazidico nell'ipertensione da lieve a moderata.
Non c'è stata alcuna differenza significativa negli effetti cardiovascolari tra la terapia a base di amlodipina e la terapia a base di diuretico tiazidico.

Popolazione pediatrica
Uno studio su 268 bambini tra 6 e 17 anni con predominante ipertensione secondaria, in cui è stato confrontato il trattamento con amlodipina a dosi di 2.5 mg e 5.0 mg rispetto al placebo, ha mostrato che entrambe le dosi hanno ridotto la pressione sistolica significativamente di più del placebo. La differenza tra le due dosi non era statisticamente significativa.

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

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente perindopril/amlodipina in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'ipertensione e della coronaropatia stabile (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche
La velocità e l'entità dell'assorbimento del perindopril e dell'amlodipina da PERINDOPRIL e AMLODIPINA DOC Generici non sono significativamente differenti, rispettivamente, dalla velocità ed entità di assorbimento del perindopril e dell'amlodipina di formulazioni in compresse singole.

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

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

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

È stato dimostrato un rapporto lineare fra la dose di perindopril e la sua concentrazione plasmatica. Il volume di distribuzione è circa 0,2 l/kg per il perindoprilato libero. Il legame del perindoprilato alle proteine plasmatiche è del 20%, principalmente all'enzima di conversione dell'angiotensina, ma è concentrazione-dipendente. Il perindoprilato è eliminato attraverso le urine e l'emivita finale della frazione libera è di circa 17 ore, con il raggiungimento dello stato stazionario entro 4 giorni.

L'eliminazione del perindoprilato è ridotta nell'anziano, come pure nei pazienti con insufficienza cardiaca o renale (vedere paragrafo 4.2).

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

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

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

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

Uso nell'anziano: il tempo necessario per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina in pazienti anziani e in soggetti più giovani è simile. Nei pazienti anziani la clearance di amlodipina tende a diminuire causando aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione del farmaco.

Uso nei pazienti con insufficienza renale: la farmacocinetica dell'amlodipina non è significativamente influenzata in caso di danno renale.

Uso nei pazienti con compromissione della funzione epatica: sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con insufficienza epatica. I pazienti con insufficienza epatica hanno una clearance ridotta di amlodipina che risulta in una emivita più lunga e in un aumento dell'AUC di circa il 40-60%.

Popolazione pediatrica
Uno studio di farmacocinetica di popolazione è stato condotto su 74 bambini ipertesi tra 12 mesi e 17 anni (con 34 pazienti tra 6 e 12 anni e 28 pazienti tra 13 e 17 anni), che hanno ricevuto tra 1,25 e 20 mg di amlodipina somministrata una o due volte al giorno. Nei bambini tra 6 e 12 anni e negli adolescenti tra 13 e 17 anni, la tipica clearance orale (CL/F) era tra 22.5 e 27.4 L/h rispettivamente nei maschi e tra 16.4 e 21.3 L/h rispettivamente nelle femmine. È stata osservata ampia variabilità di esposizione tra gli individui osservati. I dati in bambini di età inferiore a 6 anni sono limitati.

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

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

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

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

Amlodipina
Carcinogenesi, mutagenesi
Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta, a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno dimostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i ratti pari a due volte la dose clinica massima di 10 mg su base mg/m2 raccomandata* e per i topi simile a tale dose) era vicina alla massima dose tollerata dai topi, ma non dai ratti. Studi sulla mutagenesi non hanno rilevato effetti collegati al farmaco né a livello genetico né cromosomico.

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

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

Perindopril/amlodipina
Esiste un rischio minimo di aumento della nota tossicità renale indotta da perindopril osservato con l'associazione fissa.

*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg

6. INFORMAZIONIFARMACEUTICHE
6.1 Elenco degli eccipienti
Sodio amido glicolato (tipo A)
Glicerolo dibeenato
Calcio idrogeno fosfato anidro
Trealosio diidrato
Cellulosa microcristallina
Ossido di magnesio
Crospovidone
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Blister alluminio/alluminio (Al/Al).

30 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
DOC Generici S.r.l.
Via Turati 40
20121 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
AIC 044161014 - 4 mg/5 mg compresse – 30 compresse in blister Al/Al
AIC 044161026 - 4 mg/10 mg compresse – 30 compresse in blister Al/Al
AIC 044161038 - 8 mg/5 mg compresse – 30 compresse in blister Al/Al
AIC 044161040 - 8 mg/10 mg compresse – 30 compresse in blister Al/Al

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Data della prima autorizzazione: Ottobre 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Luglio 2022