

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. REAPTAN 5 mg/5 mg compresse. REAPTAN 5 mg/10 mg compresse. REAPTAN 10 mg/5 mg compresse. REAPTAN 10 mg/10 mg compresse. 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA. Una compressa contiene 3,395 mg di perindopril equivalente a 5 mg di perindopril arginina e 6,935 mg di amlodipina besilato equivalente a 5 mg di amlodipina. Una compressa contiene 3,395 mg di perindopril equivalente a 5 mg di perindopril arginina e 13,870 mg di amlodipina besilato equivalente a 10 mg di amlodipina. Una compressa contiene 6,790 mg di perindopril equivalente a 10 mg di perindopril arginina e 6,935 mg di amlodipina besilato equivalente a 5 mg di amlodipina. Una compressa contiene 6,790 mg di perindopril equivalente a 10 mg di perindopril arginina e 13,870 mg di amlodipina besilato equivalente a 10 mg di amlodipina. Eccipienti: lattosio monoidrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. 3. FORMA FARMACEUTICA. Compressa. Compressa di colore bianco, di forma allungata, con l'indicazione 5/5 impressa su un lato e con  sull'altro. Compressa di colore bianco, di forma quadrata con l'indicazione 5/10 impressa su un lato e con  sull'altro. Compressa di colore bianco, di forma triangolare con l'indicazione 10/5 impressa su un lato e con  sull'altro. Compressa di colore bianco, di forma rotonda con l'indicazione 10/10 impressa su un lato e con  sull'altro. 4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche. Reaptan 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. Uso orale. Una compressa al giorno come dose singola, da assumere preferibilmente al mattino e comunque prima di un pasto. L'associazione in dose fissa non è idonea per la terapia iniziale. Se è richiesta una modifica della posologia, si può modificare la dose di Reaptan o prendere in considerazione di eseguire un aggiustamento individuale con una associazione libera. *Pazienti con compromissione renale e anziani (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).* L'eliminazione del perindoprilato è ridotta negli anziani e nei pazienti con insufficienza renale. Pertanto il consueto follow-up medico includerà il monitoraggio frequente della creatinina e del potassio. Reaptan può essere somministrato ai pazienti con $Cl_{cr} \geq 60$ ml/min e non è idoneo per i pazienti con $Cl_{cr} < 60$ ml/min. In questi pazienti si raccomanda di eseguire un aggiustamento individuale della dose con i monocomposti. 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 è stato stabilito un regime posologico per i pazienti con compromissione epatica. Pertanto Reaptan deve essere somministrato con cautela. *Bambini e adolescenti.* Reaptan non deve essere somministrato a bambini ed adolescenti in quanto, in questi ultimi, non sono state accertate l'efficacia e la tollerabilità del perindopril e dell'amlodipina, da soli o in associazione. 4.3 Controindicazioni. RELATIVE AL PERINDOPRIL. - Ipersensibilità al perindopril o a qualunque altro ACE inibitore, - Anamnesi di angioedema associato a precedente terapia con ACE-inibitori, - Angioedema ereditario o idiopatico, - Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere i paragrafi 4.4 e 4.6). RELATIVE ALL'AMLODIPINA. - Ipertensione grave, - Ipersensibilità all'amlodipina o a qualche altra diidropiridina, - Shock, incluso shock cardiogeno, - Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (es. stenosi aortica di grado elevato), - Angina pectoris instabile (escluso angina di Prinzmetal), - Insufficienza cardiaca conseguente ad infarto miocardico acuto (durante i primi 28 giorni). RELATIVE A REAPTAN. Tutte le controindicazioni relative a ciascun componente, come sopra elencato, si devono applicare anche all'associazione a dose fissa di Reaptan. - Ipersensibilità a uno qualsiasi degli eccipienti. 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego. Tutte le avvertenze relative a ciascun componente, come sotto elencato, si devono applicare anche all'associazione in dose fissa di Reaptan. RELATIVE AL PERINDOPRIL. *Avvertenze speciali. Ipersensibilità/Angioedema.* Un angioedema al volto, alle estremità, alle labbra, alle membrane mucose, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe è stato raramente segnalato in pazienti trattati con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, incluso il perindopril (vedere paragrafo 4.8); ciò può verificarsi in qualsiasi momento durante la terapia. In questi casi, il trattamento con Reaptan 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'angioedema associato ad un edema laringeo può essere fatale. Nel caso di edema alla lingua, alla glottide o alla laringe, che può provocare l'ostruzione delle vie aeree, deve essere prontamente instaurata una terapia di emergenza. Essa può comprendere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento delle vie aeree pervie. Il paziente deve essere tenuto sotto stretto controllo medico fino alla completa e mantenuta risoluzione dei sintomi. I pazienti con una anamnesi di angioedema non legato all'assunzione di un ACE-inibitore potrebbero essere maggiormente a rischio di comparsa di angioedema durante la somministrazione di un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.3). Raramente è stato segnalato angioedema intestinale nei pazienti in trattamento con ACE-inibitori. Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi in assenza di un'anamnesi di angioedema precedente del viso e i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato tramite procedure che includevano TAC addominale o ecografia o con 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. Il perindopril deve essere somministrato con estrema cautela nei pazienti con malattie vascolari del collagene, in terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo o procainamide, o con una combinazione di questi fattori complicanti, specialmente se una 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 il perindopril viene usato in questi pazienti, è consigliabile eseguire controlli periodici della conta leucocitaria e questi pazienti devono essere avvertiti di segnalare immediatamente qualsiasi segno di infezione (ad es. mal di gola, febbre). *Gravidanza.* La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6). *Precauzioni d'impiego. 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 Reaptan. 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.* Al pari degli altri ACE-inibitori, il perindopril deve essere somministrato con cautela in pazienti con stenosi della valvola mitrale e ostruzione del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro quali la cardiomiopatia ipertrofica. *Compromissione renale.* Nei casi di insufficienza renale (clearance della creatinina < 60 ml/min) è raccomandata una titolazione individualizzata della dose con i monocomposti (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti con insufficienza renale, un regolare controllo del potassio e della creatinina fanno parte della pratica medica corrente (vedere paragrafo 4.8). In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria 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 progressiva 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 compromissione 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 debbono sospendere l'ACE-inibitore ed essere posti sotto appropriato controllo medico (vedere paragrafo 4.8). *Razza.* Gli ACE-inibitori provocano la comparsa di angioedema con maggiore frequenza nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti di altre razze. Al pari di altri ACE-inibitori, il perindopril può essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa in pazienti di razza nera rispetto ai pazienti di altre razze, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di ridotte concentrazioni di renina nella popolazione ipertesa di razza nera. *Tosse.* A seguito di somministrazione di ACE-inibitori è stata riportata la comparsa di tosse. Questa tosse caratteristica è secca, persistente e si risolve alla sospensione del trattamento. La tosse indotta dagli ACE-inibitori deve essere tenuta in considerazione nel porre diagnosi differenziate di tosse. *Intervento chirurgico/anestesia.* In pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore o in corso di anestesia con agenti che provocano ipotensione, Reaptan 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. *Iperkaliemia.* In alcuni pazienti in terapia con ACE-inibitori, perindopril incluso, è stato segnalato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di potassio. I fattori di rischio per la comparsa di iperkaliemia includono insufficienza renale, peggioramento della funzione renale, età (> 70 anni), diabete mellito, eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e concomitante uso di diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio o i pazienti che assumono altri farmaci associati ad un aumento del potassio plasmatico (es. eparina). L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o di sostituti del sale contenenti potassio, in particolare in pazienti con compromissione della funzione renale, possono provocare un aumento significativo del potassio plasmatico. L'iperkaliemia può indurre gravi aritmie, qualche volta fatali. Se l'uso concomitante del perindopril e dei farmaci sopra menzionati è ritenuto appropriato, devono essere usati con cautela e con un frequente monitoraggio del potassio plasmatico (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). RELATIVE ALL'AMLODIPINA. *Precauzioni d'impiego. Pazienti con insufficienza epatica.* Come con tutti i calcio-antagonisti, l'emivita plasmatica dell'amlodipina è maggiore nei pazienti con una ridotta funzionalità epatica. Il farmaco deve quindi essere somministrato con cautela in questo tipo di pazienti, con un attento monitoraggio degli enzimi epatici. *Pazienti con insufficienza cardiaca.* I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela. In uno studio a lungo termine con l'amlodipina controllato con placebo (PRAISE-2) in pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA III e IV di eziologia non ischemica, l'amlodipina è stata associata a un aumento delle segnalazioni di edema polmonare nonostante non vi fosse nessuna differenza significativa in termini di incidenza di un peggioramento dell'insufficienza cardiaca rispetto al placebo (vedere paragrafo 5.1). RELATIVE A REAPTAN. Tutte le avvertenze relative a ciascun singolo componente, sopra elencate, devono essere ritenute applicabili all'associazione fissa Reaptan. *Precauzioni d'impiego. Eccipienti.* Il prodotto contiene lattosio; pertanto i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, sindrome di malassorbimento di glucosio-galattosio o deficienza di Lapp lattasi, non devono assumere questo medicinale. *Interazioni.* L'associazione di Reaptan e litio, diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio, o dantrolene è sconsigliata (vedere paragrafo 4.5). 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione. RELATIVE AL PERINDOPRIL. *Uso concomitante non raccomandato. Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio.* Sebbene il potassio sierico rimanga solitamente all'interno dei limiti, in alcuni pazienti trattati con perindopril si può verificare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori di potassio (ad esempio spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono comportare significativi aumenti del potassio sierico. Pertanto, l'associazione di perindopril con questi

farmaci non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Se è prescritto l'uso concomitante di questi farmaci per la presenza di ipokaliemia documentata, gli stessi devono essere assunti con cautela e con un frequente monitoraggio del potassio sierico. **Litio.** Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche 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). **Usa concomitante che richiede particolare attenzione.** **Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inclusa aspirina >3 g al giorno.** Quando gli ACE-inibitori vengono somministrati contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (ad es. acido acetilsalicilico a regimi di dosaggio antinfiammatorio, inibitori delle COX-2 e FANS non selettivi), può verificarsi una attenuazione dell'effetto antiipertensivo. 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, sulfonamidi ipoglicemizzanti).** La somministrazione di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) può indurre 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). **Usa concomitante da tenere sotto sorveglianza.** **Diuretici.** I pazienti in trattamento con diuretici e specialmente quelli con deplezione di volume e/o sali, possono manifestare una riduzione eccessiva della pressione arteriosa dopo l'inizio di una terapia con ACE-inibitori. La comparsa di effetti ipotensivi può essere diminuita sospendendo il diuretico, espandendo la volemia o aumentando l'assunzione di sale prima di iniziare una terapia con il perindopril, a dosi basse e progressive. **Simpaticomimetici.** I simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antiipertensivi degli ACE-inibitori. **Oro.** In pazienti in terapia con sali d'oro iniettabili (aurotiomato di sodio) e concomitante terapia con ACE-inibitori, incluso il perindopril sono state riportate raramente reazioni nitritoidi (i sintomi includono iperemia del viso, nausea, vomito ed ipotensione). **RELATIVE ALL'AMLODIPINA.** **Usa concomitante non raccomandato.** Dantrolene (infusione): negli animali, sono state osservate fibrillazioni ventricolari letali in seguito alla somministrazione del verapamil e del dantrolene per via ev. Per estrapolazione, l'associazione di amlodipina e dantrolene deve essere evitata. **Usa concomitante che richiede particolare attenzione.** Induttori del CYP3A4 (rifampicina, *hypericum perforatum*, anticonvulsivanti ad esempio carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, fosfenitoina, primidone): la somministrazione concomitante di questi farmaci può condurre a concentrazioni plasmatiche ridotte di amlodipina a causa di un aumento del metabolismo epatico dell'amlodipina provocata da questi induttori. Usare cautela quando si associa amlodipina e induttori del CYP3A4, se necessario procedere ad un aggiustamento della posologia dell'amlodipina. Inibitori del CYP3A4 (itraconazolo, ketoconazolo): la somministrazione concomitante può aumentare la concentrazione plasmatica dell'amlodipina e di conseguenza i suoi effetti avversi. Quando si associa l'amlodipina all'itraconazolo o al ketoconazolo si deve procedere con cautela e se necessario procedere la posologia dell'amlodipina deve essere aggiustata. **Usa concomitante da tenere sotto sorveglianza.** Beta-bloccanti usati nell'insufficienza cardiaca (bisoprololo, carvedilolo, metoprololo): rischio di ipotensione, debolezza cardiaca in pazienti con insufficienza cardiaca, sia latente sia non controllata (aggiunta di un effetto inotropo negativo). Il beta-bloccante può inoltre minimizzare il riflesso simpatico in caso di eccessiva ripercussione emodinamica. **Altre associazioni.** In monoterapia, l'amlodipina è stata somministrata con sicurezza insieme a diuretici tiazidici, beta-bloccanti, ACE-inibitori, nitrati a lunga durata d'azione, nitroglicerina sublinguale, digossina, warfarin, atorvastatina, sildenafil, farmaci antiacidi (gel di alluminio idrossido, magnesio idrossido, dimeticone), cimetidina, farmaci antinfiammatori non steroidei, antibiotici ed agenti ipoglicemizzanti orali. Infatti, studi specifici condotti con alcuni farmaci non hanno dimostrato nessuna influenza sull'amlodipina: - la contemporanea somministrazione di amlodipina e cimetidina non altera la farmacocinetica dell'amlodipina; - quando il sildenafil e l'amlodipina sono stati usati in associazione, ciascun farmaco ha esercitato singolarmente il proprio effetto di riduzione della pressione; - succo di pompelmo: la somministrazione contemporanea di 240 ml di succo di pompelmo con una dose orale singola di 10 mg di amlodipina in 20 volontari sani non ha avuto alcun effetto significativo sulla farmacocinetica dell'amlodipina. Inoltre, studi specifici condotti con alcuni farmaci hanno dimostrato che l'amlodipina non ha alcuna influenza sui loro parametri farmacocinetici: - atorvastatina: la somministrazione contemporanea di dosi multiple di 10 mg di amlodipina con 80 mg di atorvastatina non ha sostanzialmente modificato i parametri farmacocinetici della atorvastatina allo stato stazionario; - digossina: la somministrazione contemporanea di amlodipina e digossina non ha cambiato i livelli sierici o la clearance renale della digossina in volontari normali; - warfarin: in volontari maschi sani, la somministrazione contemporanea dell'amlodipina non ha alterato significativamente gli effetti del warfarin sul tempo di protrombina. La somministrazione contemporanea di amlodipina e warfarin non ha modificato il tempo di protrombina del warfarin; - ciclosporina: studi farmacocinetici con la ciclosporina hanno dimostrato che l'amlodipina non altera in misura significativa la farmacocinetica della ciclosporina. **Usa concomitante che richiede particolare attenzione.** Baclofene. Potenzia l'effetto antiipertensivo. Controllo della pressione arteriosa e della funzione renale e adattamento della posologia dell'antiipertensivo se necessario. **Usa concomitante da tenere sotto sorveglianza.** - Agenti antiipertensivi (quali beta-bloccanti) e vasodilatatori: l'uso concomitante di questi agenti può aumentare gli effetti ipotensivi del perindopril e dell'amlodipina. L'uso concomitante di nitroglicerina ed altri nitrati o vasodilatatori può ridurre ulteriormente la pressione arteriosa e deve pertanto essere preso in considerazione con cautela. - Corticosteroidi, tetracosactide: riduzione dell'effetto 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. **4.6 Gravidanza e allattamento.** Dati gli effetti dei singoli componenti di questa associazione sulla gravidanza e l'allattamento Reaptan non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza. Reaptan è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza. Reaptan non è raccomandato durante l'allattamento. Si deve quindi decidere se interrompere l'allattamento o interrompere Reaptan considerando l'importanza di questa terapia per la madre. **Gravidanza.** RELATIVO AL PERINDOPRIL. L'uso di ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di ACE inibitori è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). L'evidenza epidemiologica riguardante il rischio di teratogenicità in seguito all'esposizione agli ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti 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). RELATIVO ALL'AMLODIPINA. I dati su un numero limitato di gravidanze esposte non indicano che l'amlodipina e gli altri antagonisti dei recettori del calcio abbiano un effetto dannoso sulla salute del feto. Può esserci tuttavia il rischio di un parto prolungato. Studi sugli animali non hanno mostrato alcun effetto teratogeno (vedere paragrafo 5.3). **Allattamento:** RELATIVO AL PERINDOPRIL. Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di perindopril durante l'allattamento, perindopril non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri. RELATIVO ALL'AMLODIPINA. Non è noto se l'amlodipina è escreta nel latte materno. Simili calcio antagonisti di tipo diidropiridinico sono escreti nel latte materno. Pertanto, in via precauzionale, l'allattamento non è raccomandato durante la terapia con amlodipina. **Fertilità.** In alcuni casi di pazienti trattati con calcio antagonisti, sono stati riportati cambiamenti biochimici reversibili nella testa degli spermatozoi che possono compromettere la fecondazione. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Non sono stati effettuati studi sugli effetti di Reaptan sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari deve essere tenuto presente che occasionalmente possono manifestarsi capogiri o stanchezza. **4.8 Effetti indesiderati.** In corso di trattamento con perindopril o amlodipina somministrati separatamente, sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati, che sono stati classificati in base alla classificazione sistemica organica 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).

Classificazione sistemica organica secondo MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza	
		Amlodipina	Perindopril
Patologie del sistema emolinfopoietico	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: orticaria	Molto raro	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperglicemia	Molto raro	-
	Incremento ponderale	Non comune	-
	Calo ponderale	Non comune	-
	Ipglicemia (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)	-	Non nota
Disturbi psichiatrici	Insomnia	Non comune	-
	Cambiamenti dell'umore	Non comune	Non comune
	Disturbi del sonno	-	Non comune

Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza	Comune	-	
	Capogiri	Comune	Comune	
	Cefalea	Comune	Comune	
	Tremore	Non comune	-	
	Ipoestesia	Non comune	-	
	Parestesia	Non comune	Comune	
	Ipertonia	Molto rare	-	
	Neuropatia periferica	Molto rare	-	
	Vertigini	-	Comune	
	Confusione	-	Molto raro	
Patologie dell'occhio	Disturbi della visione	Non comune	Comune	
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito	Non comune	Comune	
Patologie cardiache	Palpitazioni	Comune	-	
	Sincope	Non comune	-	
	Dolore anginoso	Raro	-	
	Angina pectoris	-	Molto raro	
	Infarto miocardico, in qualche modo secondario ad un'eccessiva ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro	Molto raro	
	Aritmia (incluso bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)	Molto raro	Molto raro	
Patologie vascolari	Vampate	Comune	-	
	Ipotensione (ed effetti correlati all'ipotensione)	Non comune	Comune	
	Ictus in qualche modo secondario ad un'eccessiva ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro	
	Vasculite	Molto raro	Non nota	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Non comune	Comune	
	Rinite	Non comune	Molto raro	
	Tosse	Molto raro	Comune	
	Broncospasmo	-	Non comune	
	Polmonite eosinofila	-	Molto raro	
	Patologie gastrointestinali	Iperplasia gengivale	Molto raro	-
Dolore addominale, nausea		Comune	Comune	
Vomito		Non comune	Comune	
Dispepsia		Non comune	Comune	
Abitudini intestinali alterate		Non comune	-	
Secchezza delle fauci		Non comune	Non comune	
Disgeusia		-	Comune	
Turbe gustative		Non comune	-	
Diarrea, stipsi		-	Comune	
Pancreatite		Molto raro	Molto raro	
Gastrite		Molto raro	-	
Patologie epatobiliari		Epatite, ittero colestatico	Molto raro	-
		Epatite citolitica o colestatica (vedere paragrafo 4.4)	-	Molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Edema di Quincke	Molto raro	-
	Angioedema di volto, estremità, labbra, membrane mucose, lingua, glottide e/o laringe (vedere paragrafo 4.4)	-	Non comune	
	Eritema multiforme	Molto raro	Molto raro	
	Alopecia	Non comune	-	
	Porpora	Non comune	-	
	Scolorimento della pelle	Non comune	-	
	Aumento della sudorazione	Non comune	-	
	Sudorazione	-	Non comune	
	Prurito	Non comune	Comune	
	Rash cutaneo	Non comune	Comune	
	Sindrome di Stevens-Johnson	Molto raro	-	
	Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia	Non comune	-
		Crampi muscolari	Non comune	Comune
		Mai di schiena	Non comune	-
	Patologie renali e urinarie	Disturbi della minzione, nocturìa, aumentata frequenza urinaria	Non comune	-
		Compromissione renale	-	Non comune
Insufficienza renale acuta		-	Molto 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, edema periferico	Comune	-	
	Affaticamento	Comune	-	
	Dolore toracico	Non comune	-	
	Astenia	Non comune	Comune	
	Dolore	Non comune	-	
	Malessere	Non comune	-	
Esami diagnostici	Innalzamento degli enzimi epatici: ALT, AST (generalmente in presenza di colestasi)	Molto raro	-	
	Aumento dei livelli di bilirubina sierica e degli enzimi epatici	-	Raro	
	Aumento dell'urea ematica e della creatinina sierica, iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4)	-	Non nota	

Informazioni aggiuntive relative ad amlodipina. Con i calcio antagonisti sono stati riportati casi eccezionali di sindrome extrapiramidale. **4.9 Sovradosaggio.** Non vi sono informazioni sul sovradosaggio di Reaptan nell'uomo. Per l'amlodipina, l'esperienza di un sovradosaggio intenzionale nell'uomo è limitata. Un sovradosaggio eccessivo potrebbe provocare un'eccessiva vasodilatazione periferica con una conseguente marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica. Un'ipotensione dovuta al sovradosaggio di amlodipina richiede il monitoraggio in un reparto di terapia intensiva cardiologica. Per il ristabilimento del tono vascolare e della pressione arteriosa, può essere di aiuto un vasocostrittore qualora non vi siano controindicazioni al suo impiego. La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio. 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. In caso di sovradosaggio si raccomanda il trattamento con un'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Se si manifesta ipotensione, il paziente deve essere posizionato come in caso di shock. Se disponibile, può inoltre essere preso in considerazione il trattamento con un'infusione di angiotensina II e/o di catecolamine. Il perindopril può essere rimosso dalla circolazione sistemica con l'emodialisi (vedere paragrafo 4.4). L'impiego di un pacemaker è indicato in caso di bradicardia resistente alla terapia. Si devono controllare continuamente i segni vitali, gli elettroliti del siero e le concentrazioni della creatinina. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: 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'eso-peptidasi che consente la conversione dell'angiotensina I nell'agente vasocostrittore angiotensina II, e la degradazione della bradichinina, agente vasodilatatore, in un eptapeptide inattivo. L'inibizione dell'ACE provoca una riduzione dell'angiotensina II nel plasma, che conduce ad un aumento 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 calcireina-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. **Iperensione.** Il perindopril è attivo a tutti gli stadi dell'ipertensione: leggera, moderata, grave; è stata osservata una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica in clinostatismo e in ortostatismo. Il perindopril riduce le resistenze vascolari periferiche provocando una riduzione della pressione arteriosa. Di conseguenza si verifica un aumento del flusso sanguigno periferico, senza alcun effetto sulla frequenza cardiaca. Il flusso sanguigno renale di regola aumenta, mentre la velocità di filtrazione glomerulare (VFG) rimane generalmente immutata. 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'arresto del trattamento non è accompagnato da fenomeni di rimbalzo (*rebound*). Il perindopril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra. Nell'uomo, è stato confermato che il perindopril possiede proprietà vasodilatatrici. Migliora l'elasticità dei grossi tronchi arteriosi e riduce il rapporto media/lume delle piccole arterie. **Pazienti con coronaropatia stabile.** Lo studio EUROPA è uno studio clinico multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo della durata di 4 anni. Dodicimiladuecentocinquantotto (12218) pazienti di età superiore a 18 anni sono stati randomizzati a ricevere 8 mg di perindopril tert-butilamina (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-butilamina (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). **AMLODIPINA.** L'amlodipina è un inibitore del flusso degli ioni calcio del gruppo delle diidropiridine (antagonista degli ioni calcio) e inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio a livello del cuore e della muscolatura liscia. Il meccanismo dell'azione antiipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vascolare. Il meccanismo preciso in base al quale l'amlodipina allevia l'angina non è ancora stato completamente determinato ma l'amlodipina riduce il carico ischemico totale in base ai seguenti due meccanismi d'azione: - l'amlodipina dilata le arteriole periferiche, riducendo pertanto la resistenza periferica totale (post-carico) contro la quale lavora il cuore. Poiché la frequenza cardiaca rimane stabile, questa riduzione del post-carico cardiaco riduce il consumo di energia miocardica e le richieste di ossigeno. - Il meccanismo d'azione dell'amlodipina probabilmente coinvolge anche la dilatazione delle arterie coronarie principali e delle arteriole coronarie, sia nelle regioni normalmente ossigenate che in quelle ischemiche. Questa dilatazione aumenta l'apporto di ossigeno al miocardio nei pazienti con spasmo delle arterie coronarie (angina di Prinzmetal o variante). Nei pazienti ipertesi, una somministrazione una volta al giorno determina riduzioni clinicamente significative della pressione arteriosa sia in clinico che in ortostatismo nell'arco delle 24 ore. A causa della lenta insorgenza dell'azione, l'ipertensione acuta non è una caratteristica della somministrazione di amlodipina. Nei pazienti con angina, una somministrazione giornaliera di amlodipina aumenta il tempo totale di esercizio, il tempo all'insorgenza dell'angina, e il tempo necessario al sottosviluppamento di 1 mm del segmento ST, e riduce sia la frequenza degli attacchi di angina sia il consumo di compresse di nitroglicerina. L'amlodipina non è stata associata ad eventi metabolici avversi né a modificazioni dei livelli dei lipidi plasmatici, ed è idonea all'uso nei pazienti con asma, diabete e gotta. Lo studio di morbi-mortalità randomizzato in doppio cieco, ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) è stato condotto allo scopo di confrontare le più innovative terapie farmacologiche: amlodipina 2,5-10 mg/d (calcio-antagonista) o lisinopril 10-40 mg/d (ACE-inibitore) come terapie di prima linea rispetto a quelle del diuretico tiazidico, clortalidone 12,5-25 mg/d nell'ipertensione da lieve a moderata. Un totale di 33.357 pazienti ipertesi di età superiore a 55 anni sono stati randomizzati e seguiti per una media di 4,9 anni. I pazienti presentavano almeno un fattore di rischio aggiuntivo di malattia cardiaca coronarica (CHD), inclusi: pregresso infarto miocardico o ictus > 6 mesi prima dell'arruolamento o documentazione di insufficienza cardiaca (componente di un endpoint cardiovascolare combinato composito) è stata significativamente più elevata nel gruppo dell'amlodipina rispetto a quello del clortalidone (10,2% contro 7,7%, RR 1,38, (95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Non è stata tuttavia riscontrata nessuna differenza significativa nella mortalità per tutte le cause fra la terapia a base di amlodipina e la terapia a base di clortalidone, RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20). **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** La velocità e l'entità dell'assorbimento del perindopril e dell'amlodipina di Reaptan 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 arginina 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). Pertanto il consueto follow-up medico includerà il monitoraggio frequente della creatinina e del potassio. La clearance di dialisi del perindoprilato è di 70 ml/min. Nel paziente cirrotico la cinetica del perindopril è modificata: la clearance epatica della molecola di origine è ridotta della metà. Tuttavia la quantità di perindoprilato formatosi non viene ridotta e non è quindi necessario un adattamento della posologia (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). **AMLODIPINA.** Dopo la somministrazione orale di dosi terapeutiche, l'amlodipina è ben assorbita con raggiungimento delle concentrazioni plasmatiche massime entro 6-12 ore dopo la dose. La biodisponibilità assoluta è stata stimata tra il 64 e l'80%. Il volume di distribuzione è circa 21 l/kg. La sua biodisponibilità non è influenzata dall'assunzione del cibo. Studi *in vitro* hanno dimostrato che circa il 97,5% dell'amlodipina circolante è legata alle proteine plasmatiche. L'emivita di eliminazione finale dal plasma è di circa 35-50 ore ed è coerente con una somministrazione una volta al giorno. L'amlodipina è ampiamente metabolizzata dal fegato in metaboliti inattivi. Circa il 60% della dose somministrata è escreto nelle urine, il 10% come amlodipina immutata. Uso nell'anziano: il tempo necessario a raggiungere il picco di concentrazione plasmatica dell'amlodipina è simile negli anziani e nei giovani. Nei pazienti anziani la clearance dell'amlodipina tende a diminuire con conseguente aumento dell'AUC e dell'emivita di eliminazione. Il regime posologico raccomandato per l'anziano è lo stesso, sebbene un incremento posologico deve essere intrapreso con cautela. Uso in pazienti con insufficienza renale: vedere paragrafo 4.2. Uso in pazienti con funzione epatica compromessa: come tutti i calcio-antagonisti, l'emivita dell'amlodipina è prolungata nei pazienti con funzione epatica compromessa. **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. In studi a lungo termine in ratti e topi non è stata osservata carcinogenesi. **AMLODIPINA.** Studi tossicologici nell'animale non rivelano rischi speciali per l'uomo riguardo la sicurezza farmacologica, la genotossicità, la carcinogenesi, la fertilità e gli studi con dosi ripetute. Studi di tossicità sulla riproduzione nei ratti hanno evidenziato una durata prolungata della gravidanza ed un aumento della mortalità peri- e post-natale. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti.** Lattosio monoidrato, Cellulosa microcristallina (E460), Silice colloidale anidra (E551), Magnesio stearato (E470B). **6.2 Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità.** 3 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Tenere il contenitore ben chiuso per proteggerlo al riparo dall'umidità. Conservare nella confezione originale. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 o 50 compresse in un contenitore di polipropilene provvisto di riduttore del flusso e il tappo in polietilene a bassa densità contenente un gel bianco essiccante. Scatola da 1 contenitore di 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 o 50 compresse. Scatola da 2 contenitori di 28, 30 o 50 compresse. Scatola da 3 contenitori di 30 compresse. Scatola da 4 contenitori di 30 compresse. Scatola da 10 contenitori di 50 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.** I.F.B. STRODER S.r.l. - Via di Ripoli, 207/v - 50126 Firenze - Italia. **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** A.I.C. n° 038483071 - "5 Mg/5 Mg Compresse", 1 Contenitore Pp da 30 Compresse, A.I.C. n° 038483208 - "5 Mg/10 Mg Compresse", 1 Contenitore Pp da 30 Compresse, A.I.C. n° 038483347 - "10 Mg/5 Mg Compresse", 1 Contenitore Pp da 30 Compresse, A.I.C. n° 038483487 - "10 Mg/10 Mg Compresse" 1 Contenitore Pp da 30 Compresse. **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Dicembre 2010. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** Dicembre 2010.