

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TAKAWITA 4 mg/5 mg compresse
TAKAWITA 4 mg/10 mg compresse
TAKAWITA 8 mg/5 mg compresse
TAKAWITA 8 mg/10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TAKAWITA 4 mg/5 mg compresse

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

TAKAWITA 4 mg/10 mg compresse

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

TAKAWITA 8 mg/5 mg compresse

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

TAKAWITA 8 mg/10 mg compresse

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4 mg/5 mg: Compresse da bianche a quasi bianche, rotonde, biconvesse.

4 mg/10 mg: Compresse da bianche a quasi bianche, rotonde, piatte, con impresso "15" su un lato.

8 mg/5 mg: Compresse da bianche a quasi bianche, rotonde, biconvesse, con impresso "100" su un lato e "5" sull'altro.

8 mg/10 mg: Compresse da bianche a quasi bianche, rotonde, biconvesse, con impresso "5" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TAKAWITA è indicato come terapia sostitutiva per il trattamento dell'ipertensione essenziale e/o della malattia coronarica stabile in pazienti già controllati con perindopril e amlodipina, somministrati separatamente allo stesso dosaggio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Posologia

Uso orale.

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

Popolazioni speciali

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

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

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

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. Modificazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlate al grado di compromissione renale. Amlodipina non è dializzabile.

L'uso concomitante di perindopril con aliskiren è controindicato nei pazienti con compromissione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

Non sono stati stabiliti dosaggi specifici per pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata; pertanto la scelta del dosaggio deve essere effettuata con cautela e deve partire dal dosaggio più basso. Per individuare la dose ottimale di inizio e la dose di mantenimento in questi pazienti si raccomanda una titolazione individuale della dose con i singoli componenti. La farmacocinetica di amlodipina non è stata studiata nei pazienti con insufficienza epatica grave; pertanto, in questi pazienti il trattamento con amlodipina deve essere iniziato con il dosaggio più basso, seguito da un graduale aggiustamento del dosaggio.

Popolazione pediatrica

TAKAWITA non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti poiché in questa fascia di età l'efficacia e la tollerabilità di perindopril e amlodipina in associazione non sono state stabilite.

4.3 Controindicazioni

Relative a perindopril

- Ipersensibilità al perindopril o ad un qualsiasi altro ACE inibitore
- Anamnesi di angioedema associato ad una precedente terapia con ACE inibitori
- Angioedema ereditario o idiopatico
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Uso concomitante con medicinali contenenti aliskiren nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Relative ad amlodipina

- Grave ipotensione
- Ipersensibilità all'amlodipina o ad un derivato delle diidropiridine
- Shock, incluso shock cardiogenico
- Ostruzione dell'efflusso ventricolare sinistro (ad esempio, stenosi artica di grado elevato)
- Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto miocardico acuto.

Relative a TAKAWITA

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

- Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tutte le avvertenze legate a ciascun componente singolo, come elencate sotto, devono applicarsi anche all'associazione fissa TAKAWITA.

Relative a perindopril

Ipersensibilità/Angioedema

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

L'angioedema associato a edema laringeo può essere fatale. Laddove vi è coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, che può causare ostruzione delle vie aeree, deve essere

immediatamente somministrata terapia di emergenza, che può includere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere tenuto sotto stretto controllo medico fino a completa e confermata remissione dei sintomi.

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

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

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

L'uso concomitante degli inibitori mTOR (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus).

I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTORv (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono presentare un aumento del rischio di angioedema (ad esempio gonfiore del tratto respiratorio o della lingua con o senza insufficienza respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni anafilattoidi durante l'afesi delle lipo-proteine a bassa densità (LDL)

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

Reazioni anafilattoidi durante desensibilizzazione

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

Neutropenia/agranulocitosi/trombocitopenia/anemia

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

Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato gravi infezioni, che in pochi casi non hanno risposto a terapia

antibiotica intensiva. Se perindopril viene usato in questi pazienti, si consiglia il monitoraggio periodico del

numero di globuli bianchi e i pazienti devono essere avvertiti di riferire qualsiasi segni di infezione (ad es. mal di gola, febbre).

Gravidanza

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

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

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

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la

supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Ipotensione

Gli ACE inibitori possono causare un calo improvviso 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 esempio a seguito ad un trattamento diuretico, ad un regime alimentare a ridotto contenuto di sale, a dialisi, a diarrea o vomito, o che soffrono di grave ipertensione renina-dipendente (vedere 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 TAKAWITA.

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

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

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

Stenosi aortica e della valvola mitrale/cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

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

Compromissione renale

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

Per i pazienti con compromissione renale un regolare controllo del potassio e della creatinina sono parte della normale pratica medica (vedere paragrafo 4.8).

In alcuni pazienti con stenosi renale bilaterale o stenosi dell'arteria di un singolo rene trattati con ACE inibitori, sono stati osservati aumenti dell'urea ematica e della creatinina sierica, solitamente reversibili con interruzione del trattamento. Ciò è probabile soprattutto nei pazienti con insufficienza renale. La contemporanea presenza di ipertensione reno-vascolare aumenta il rischio di grave ipotensione e insufficienza renale. Alcuni pazienti ipertesi senza apparente malattia reno-vascolare preesistente hanno mostrato un aumento dell'urea ematica e della creatinina sierica, solitamente lieve e transitorio, in particolare quando perindopril è stato somministrato in concomitanza con un diuretico. Ciò accade con maggiore probabilità in pazienti con compromissione renale preesistente. Potrebbero essere necessarie una riduzione della dose e/o la sospensione del diuretico e/o di perindopril.

Compromissione epatica

Raramente, gli ACE inibitori sono stati associati ad una sindrome che inizia con ittero colestatico e progredisce fino a necrosi epatica fulminante e (a volte) a morte. Il meccanismo di questa sindrome è sconosciuto. I pazienti trattati con ACE inibitori che sviluppano itterizia o aumenti marcati di enzimi epatici devono interrompere gli ACE inibitori e essere sottoposti ad appropriato controllo medico (vedere paragrafo 4.8).

Etnia

Gli ACE inibitori causano una percentuale più elevata di angioedema nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti di altre razze. Come per altri ACE inibitori, perindopril può essere meno efficace nella riduzione della pressione arteriosa nei 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

Con l'uso degli ACE inibitori è stata riferita tosse. La tosse è di solito non produttiva (secca), persistente e si risolve con l'interruzione della terapia. La tosse indotta da ACE inibitori deve essere tenuta in considerazione nella diagnosi differenziale della tosse.

Chirurgia/anestesia

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

Iperpotassiemia

In alcuni pazienti trattati con ACE inibitori, incluso perindopril, sono stati osservati aumenti delle concentrazioni plasmatiche di potassio. I fattori di rischio per lo sviluppo di iperpotassiemia includono insufficienza renale, peggioramento della funzione renale, età (>70 anni), diabete mellito, eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica, uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio (ad esempio, spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti del sale da cucina contenenti potassio; uso concomitante di altri medicinali associati ad un aumento del potassio plasmatico (ad esempio, eparina). L'uso di integratori di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o sostituti del sale da cucina contenenti potassio, in particolare in pazienti con funzionalità renale compromessa, può portare ad un aumento significativo del potassio plasmatico. L'iperpotassiemia può causare aritmie gravi, a volte fatali. Se l'uso concomitante di perindopril e qualsiasi altro agente summenzionato è ritenuto appropriato, questo deve essere fatto con cautela e con frequente monitoraggio del potassio plasmatico (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti diabetici

Nei 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).

Trapianto renale:

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

Pazienti in emodialisi

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

Coronaropatia stabile

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

Relative ad amlodipina

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

Compromissione epatica

Come per tutti i calcio antagonisti, l'emivita plasmatica di amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono maggiori in pazienti con funzionalità epatica compromessa; per questi pazienti non sono stati stabiliti specifici dosaggi. Amlodipina dovrebbe quindi essere inizialmente assunta al dosaggio più basso ed usato con cautela sia all'inizio del trattamento che all'aumentare del dosaggio. Nei pazienti con insufficienza epatica grave può essere richiesto un graduale aggiustamento del dosaggio e un attento monitoraggio.

Insufficienza cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela.

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

Pazienti anziani

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

Insufficienza renale

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

Relative a TAKAWITA

Tutte le avvertenze relative a ciascun singolo componente, sopra elencate, devono essere ritenute applicabili all'associazione fissa TAKAWITA.

Precauzioni d'impiego

Interazioni

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Relative a perindopril

Uso concomitante controindicato (vedere paragrafo 4.3)

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

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone

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

Uso concomitante non raccomandato

Racecadotril

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

Inibitori mTOR (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus)

I pazienti che assumono come terapia concomitante inibitori di mTOR possono presentare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale da cucina contenenti potassio

Sebbene il potassio sierico si mantenga solitamente nei limiti normali, in alcuni pazienti trattati con perindopril può verificarsi ipopotassiemia. I diuretici risparmiatori di potassio (ad esempio, spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale da cucina contenenti potassio possono portare a significativi aumenti nel potassio sierico. Pertanto, l'associazione di perindopril con i farmaci summenzionati non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Se l'uso concomitante è indicato per accertata ipopotassiemia, devono essere utilizzati 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 con litio non è raccomandata. Se l'associazione si dimostra

necessaria, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli plasmatici di litio (vedere paragrafo 4.4).

Estramustina

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

Uso concomitante che richiede particolare attenzione

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) incluso acido acetilsalicilico ≥ 3 g/die

Quando gli ACE inibitori vengono somministrati simultaneamente con farmaci antinfiammatori non steroidei (ad esempio, acido acetilsalicilico a regimi di dosaggio antinfiammatorio, inibitori della COX-2 e FANS non selettivi), può verificarsi un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumento del rischio di peggioramento della funzionalità renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta, e ad un aumento del potassio sierico, in particolare in pazienti con preesistente compromissione renale. La 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 successivamente a intervalli regolari.

Agenti antidiabetici (insulina, sulfonamidi ipoglicemizzanti)

L'uso di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina può aumentare l'effetto ipoglicemico nei pazienti diabetici trattati con insulina o con sulfonamidi ipoglicemizzanti. L'insorgenza di episodi ipoglicemici è molto rara (c'è probabilmente un miglioramento della tolleranza al glucosio con una conseguente riduzione delle necessità di insulina).

Uso concomitante da prendere sotto sorveglianza

Diuretici

I pazienti in terapia con diuretici e in particolare quello con deplezione di volume e/o sali possono manifestare un'eccessiva riduzione nella pressione arteriosa dopo l'inizio della terapia con un ACE inibitore.

La possibilità di effetti ipotensivi può essere ridotta con l'interruzione del diuretico, espandendo la volemia o aumentando l'assunzione di sale prima di iniziare la terapia con dosi basse e progressive di perindopril.

Simpaticomimetici

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

Oro

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

Relative ad amlodipina

Uso concomitante non raccomandato

Dantrolene

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

Uso concomitante che richiede particolare attenzione

Inibitori di 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, ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir) può causare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto possono essere necessari un monitoraggio clinico e un aggiustamento del dosaggio.

Induttori di CYP3A4 (rifampicina, hypericum perforatum, agenti anticonvulsivi ad esempio carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina, fosfonitoina)

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).

Uso concomitante da tenere sotto sorveglianza

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

Altre associazioni

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

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

Tacrolimus

Esiste il rischio di aumento dei livelli ematici di tacrolimus in caso di somministrazione concomitante con amlodipina. Per evitare la tossicità di tacrolimus, la somministrazione di amlodipina a un paziente trattato con tacrolimus necessita di monitoraggio dei livelli ematici di tacrolimus e di aggiustamento della dose di tacrolimus quando appropriato.

Simvastatina

La somministrazione concomitante di dosi multiple di 10 mg di amlodipina con 80 mg di simvastatina ha comportato un aumento del 77% dell'esposizione a simvastatina rispetto a simvastatina assunta da sola.

Limitare la dose di simvastatina nei pazienti trattati con amlodipina a 20 mg al giorno.

Relative all'associazione di perindopril e amlodipina

Uso concomitante che richiede particolare attenzione

Baclofene

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

Uso concomitante da tenere sotto sorveglianza

Agenti antipertensivi (beta-bloccanti quali bisoprololo, carvedilolo, metoprololo) e vasodilatatori

L'uso concomitante di questi agenti può aumentare gli effetti ipotensivi del perindopril e dell'amlodipina.

L'uso concomitante di nitroglicerina ed altri nitrati o vasodilatatori può ridurre ulteriormente la pressione arteriosa e deve pertanto essere preso in considerazione con cautela.

Corticosteroidi, tetracosactide

Riduzione dell'effetto antipertensivo (ritenzione di acqua e sale da parte dei corticosteroidi).

Alfa-bloccanti (prazosina, alfuzosina, doxazosina, tamsulosina, terazosina)

Aumentato effetto antipertensivo ed aumentato rischio di ipotensione ortostatica.

Amifostina

può potenziare l'effetto antipertensivo dell'amlodipina.

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici

Aumentato effetto antipertensivo e aumentato rischio di ipotensione ortostatica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

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

Gravidanza

Relative a perindopril

L'uso degli ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli ACE inibitori è controindicato durante il 2° e 3° trimestre di gravidanza (vedi paragrafi 4.3 e 4.4)

L'evidenza epidemiologica riguardo il rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione agli ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza, non è stata conclusiva; comunque, non si può escludere un piccolo aumento del rischio. Le pazienti che intendono programmare una gravidanza devono passare a trattamenti antiipertensivi alternativi, che possiedano un comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che il proseguimento della terapia con ACE inibitori non sia considerata essenziale. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, deve essere intrapresa una terapia alternativa.

E' noto che negli esseri umani, l'esposizione ad una terapia di ACE inibitori durante il secondo e terzo trimestre induce fetotossicità (diminuita funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nella ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia). (Vedere paragrafo 5.3). Se si fosse verificata un'esposizione ad ACE inibitori a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati di madri che hanno assunto ACE inibitori devono essere posti sotto attenta osservazione per l'ipotensione (vedi paragrafi 4.3 e 4.4).

Relative ad amlodipina

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

Negli studi animali, a dose elevate è stata osservata tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

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

Allattamento

Relative a perindopril

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

Relative ad 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. Bloccanti dei canali del calcio simili del tipo della diidropiridina vengono escreti nel latte materno.

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

Fertilità

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

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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti di TAKAWITA sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Amlodipina può alterare lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se i pazienti che assumono amlodipina soffrono di capogiri, cefalea, stanchezza, affaticamento o nausea, la loro capacità di reazione può essere compromessa. Si raccomanda cautela soprattutto all'inizio del trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

a) Riassunto del profilo di sicurezza

Perindopril

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

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

Amlodipina

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

b) Tabulazione degli effetti indesiderati

In corso di trattamento con perindopril o amlodipina somministrati separatamente, sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati classificati secondo la classificazione MedDRA per classe di organi e in base alle seguenti classi di frequenza:

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

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

Sistema MedDRA per classe d'organo	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
	Riduzione dell'emoglobina e	-	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni allergiche	Molto raro	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperglicemia	Molto raro	-
	Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4 e 4.5)	-	Non comune*
	Iperkaliemia, reversibile alla sospensione (vedere paragrafo 4.4)	-	Non comune*
	Iponatriemia	-	Non comune*
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Non comune	-
	Cambiamenti d'umore (inclusa depressione)	Non comune	Non comune
	Disturbi del sonno	-	Non comune
	Depressione	Non comune	Non comune
	Confusione	Raro	Molto raro

Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza (specialmente all'inizio del trattamento)	Comune	Non comune
	Capogiri (specialmente all'inizio del trattamento)	Comune	Comune
	Cefalea (specialmente all'inizio del trattamento)	Comune	Comune
	Tremore	Non comune	-
	Ipoestesia	Non comune	-
	Parestesia	Non comune	Comune
	Ipertonia	Molto raro	-
	Neuropatia periferica	Molto raro	-
	Vertigini	-	Comune
	Disgeusia	Non comune	Comune
	Sincope	Non comune	Non comune*
	Disturbo extrapiramidale	Non nota	
Patologie dell'occhio	Disturbi della visione (inclusa diplopia)	Non comune	Comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito	Non comune	Comune
Patologie cardiache	Palpitazioni	Comune	Non comune*
	Sincope	Non comune	-
	Dolore da angina	Raro	-
	Angina pectoris	-	Molto raro
	Infarto miocardico, possibilmente secondario ad eccessiva ipotensione in pazienti a rischio elevato (vedere paragrafo 4.2)	Molto raro	Molto raro
	Aritmia (inclusa bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)	Molto raro	Molto raro
Patologie vascolari	Vampate	Comune	-
	Ipotensione (ed effetti correlati all'ipotensione)	Non Comune	Comune
	Ictus possibilmente secondario ad eccessiva ipotensione in pazienti a rischio elevato (vedere paragrafo 4.2)	-	Molto raro
	Vasculite	Molto raro	Non comune*
	Fenomeno di Raynaud	-	Non nota
	Rossore		Raro
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
	Diarrea, costipazione	Non comune	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
	Aumento degli enzimi epatici (nella maggior parte dei casi dovuto a colestasi)	Molto raro	-
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Edema di Quincke	Molto raro	-
	Angioedema del volto, delle estremità, delle labbra, delle mucose, della lingua, della glottide	Molto raro	Non comune
	Eritema multiforme	Molto raro	Molto raro
	Alopecia	Non comune	-
	Porpora	Non comune	-
	Scolorimento della pelle	Non comune	-
	Iperidrosi	Non comune	Non comune
	Prurito	Non comune	Comune
	Orticaria	Molto raro	Non comune
	Rash cutaneo	Non comune	Comune
	Aggravamento della psoriasi	-	Raro
	Sindrome di Steven-Johnson	Molto raro	-
	Dermatite esfoliativa	Molto raro	-
	Fotosensibilità	Molto raro	Non comune*
	Pemfigoide	-	Non comune*
Necrolisi epidermica tossica	Non nota	-	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia	Non comune	Non comune*
	Crampi muscolari	Non comune	Comune
	Mal di schiena	Non comune	-
	Gonfiore alle caviglie	Comune	-
Patologie renali e urinarie	Disturbi della minzione, nicturia, aumento della frequenza urinaria	Non comune	-
	Compromissione renale	-	Non comune
	Insufficienza renale acuta	-	Raro
	Anuria oliguria		Raro
Patologie endocrine	Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)		Raro
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Impotenza	Non comune	Non comune
	Ginecomastia	Non comune	-
	Disfunzione erettile	-	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Edema	Comune	-
	Affaticamento	Comune	-
	Dolore toracico	Non comune	Non comune*
	Astenia	Non comune	Comune
	Dolore	Non comune	-
	Malessere	Non comune	-
	Piressia	-	Non comune*
Esami diagnostici	Incremento ponderale, decremento ponderale	Non comune	-
	Aumento della bilirubina sierica e degli enzimi epatici	-	Raro
	Aumento dell'urea ematica e della creatinina sierica (vedere paragrafo 4.4)	-	Non comune*
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Collasso	-	Non comune*

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

Informazioni aggiuntive legate ad amlodipina

Con i bloccanti del canale del calcio sono stati riferiti casi eccezionali di sindrome extrapiramidale.

Segnalazione di reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

Amlodipina

L'esperienza con il sovradosaggio intenzionale nell'uomo è limitata.

Sintomi

Un sovradosaggio elevato può causare eccessiva vasodilatazione periferica e una possibile tachicardia riflessa. E' stata riportata ipotensione sistemica marcata e probabilmente prolungata fino ad includere casi di shock ad esito fatale.

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.

Trattamento

Un'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio con amlodipina richiede il monitoraggio nell'unità di terapia intensiva con attivo supporto cardiovascolare comprendente il monitoraggio frequente della funzione cardiaca e respiratoria, l'elevazione degli arti inferiori ed un'attenzione al volume dei fluidi circolanti e della diuresi.

Per il ripristino del tono vascolare e della pressione arteriosa, può essere di aiuto un vasocostrittore qualora non vi siano controindicazioni per il suo impiego. La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

La lavanda gastrica può essere utile in alcuni casi. E' stato dimostrato che la somministrazione di carbone vegetale a volontari sani, immediatamente o entro due ore dall'assunzione di 10 mg di amlodipina, riduce in maniera significativa l'assorbimento di amlodipina.

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

Perindopril

Sono disponibili dati limitati sul sovradosaggio nell'uomo.

Sintomi

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.

Trattamento

In caso di sovradosaggio si raccomanda il trattamento con un'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione antishock. Se disponibile, può essere preso in considerazione il trattamento con infusione di angiotensina II e/o catecolamine. Perindopril può essere rimosso dalla circolazione sistemica tramite emodialisi (vedere paragrafo 4.4). L'impiego di un pacemaker è indicato in caso di bradicardia resistente al trattamento. I segni vitali, gli elettrolitici sierici e le concentrazioni sieriche di creatinina devono essere continuamente monitorati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE inibitori e bloccanti del canale del calcio, codice ATC: C09BB04.

Perindopril

Meccanismo di azione

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 in angiotensina II, che è un vaso-costrittore, e causa la degradazione della bradichinina, un vasodilatatore, in un eptapeptide inattivo.

L'inibizione di ACE causa una riduzione dell'angiotensina II nel plasma, che porta ad un aumento dell'attività della renina plasmatica (tramite inibizione del feedback negativo del rilascio di renina) e riduce la secrezione di aldosterone. Poiché l'ACE inattiva la bradichinina, l'inibizione di ACE causa inoltre un aumento dell'attività del sistema chinina-calicreina a livello circolatorio e locale (e dunque l'attivazione del sistema delle prostaglandine). E' possibile che questo meccanismo contribuisca all'azione ipotensiva degli ACE inibitori ed è parzialmente responsabile di alcuni dei loro effetti collaterali (ad esempio, tosse).

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

Effetti farmacodinamici

Ipertensione

Perindopril è attivo in tutti i gradi di ipertensione: lieve, moderata, grave; si osserva una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica sia in posizione in clinostatismo e in ortostatismo.

Perindopril riduce le resistenze vascolari periferiche, portando ad una riduzione della pressione arteriosa. Di conseguenza, il flusso sanguigno periferico aumenta, senza effetto sulla frequenza cardiaca.

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

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

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

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

Perindopril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

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

Pazienti con coronaropatia arteriosa stabile

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

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

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 (pari a 10 mg di perindopril arginina) una volta al giorno ha dimostrato una significativa riduzione assoluta nell'endpoint primario di 1,9% (riduzione del rischio relativo del 20%, 95% IC [9,4; 28,6] - $p < 0,001$).

Nei pazienti con anamnesi di infarto miocardico e/o rivascolarizzazione, è stata osservata una riduzione assoluta dell'endpoint primario rispetto al placebo del 2,2% corrispondente a un RRR di 22,4 (95% IC [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

Meccanismo di azione

Amlodipina è un calcio antagonista del gruppo delle diidropiridine (bloccante del canale lento o antagonista degli ioni calcio) e inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio a livello del muscolo liscio cardiaco e della muscolatura liscia vascolare. Il meccanismo dall'azione antipertensiva è dovuto a un effetto rilassante diretto sul muscolo vascolare liscio. Il meccanismo preciso attraverso il quale amlodipina allevia l'angina non è stato pienamente compreso ma l'amlodipina riduce il carico ischemico totale in base ai seguenti due meccanismi d'azione:

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

Effetti farmacodinamici

Nei pazienti con ipertensione, una somministrazione al giorno fornisce riduzioni clinicamente significative di pressione arteriosa (sia in posizione supina che in piedi) per un intervallo di 24 ore. A causa della lenta insorgenza dell'azione, l'ipotensione acuta non è una caratteristica della somministrazione di amlodipina.

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

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

Uso in pazienti affetti da coronaropatia (CAD)

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

Tabella 1. Incidenza degli outcome clinici significativi dello studio CAMELOT	
Tasso di eventi cardiovascolari, n (%)	Amlodipina vs.

Esiti	Amlodipina	Placebo	Enalapri l	Placebo	
				Hazard Ratio (IC95%)	Valore di P
<u>Endpoint primari</u>					
Eventi cardiovascolari indesiderati	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54- 0,88)	0,003
<u>Singole componenti</u>					
Rivascolarizzazione coronarica	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54- 0,98)	0,03
Ospedalizzazione per angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41- 0,82)	0,002
IM non fatale	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37- 1,46)	0,37
Ictus o TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19- 1,32)	0,15
Decesso per cause cardiovascolari	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48- 12,7)	0,27
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia (ICC)	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14- 2,47)	0,46
Arresto cardiaco resuscitato	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Arteriopatia periferica di nuova insorgenza	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50- 13,4)	0,24

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

Uso in pazienti con insufficienza cardiaca

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

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

In uno studio di follow up a lungo termine controllato con placebo (PRAISE 2) su amlodipina condotto in pazienti con insufficienza cardiaca di classe III e IV NYHA senza sintomi clinici o riscontri obiettivi che suggerissero la presenza di malattia ischemica, in terapia con dosi fisse di ACE-inibitori, digitale e diuretici,

l'impiego di amlodipina non ha avuto effetti sulla mortalità cardiovascolare totale. Nella stessa popolazione, amlodipina è stata associata ad un aumento di casi di edema polmonare.

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

Lo studio di morbilità-mortalità randomizzato in doppio cieco ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) è stato condotto allo scopo di confrontare le più innovative terapie farmacologiche: amlodipina 2,5-10 mg/g (calcioantagonista) o lisinopril 10-40 mg/g (ACE-inibitore) come terapie di prima linea rispetto a quelle del diuretico tiazidico, clortalidone 12,5-25 mg/g nell'ipertensione da lieve a moderata. Un totale di 33.357 pazienti ipertesi di età superiore a 55 anni sono stati randomizzati e seguiti per una media di 4,9 anni. I pazienti presentavano almeno un fattore di rischio aggiuntivo di cardiopatia coronarica (CHD), inclusi: pregresso infarto miocardico o ictus > 6 mesi prima dell'arruolamento o documentazione

di altre malattie cardiovascolari aterosclerotiche (CVD) (complessivamente il 51,5%), diabete di tipo 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), ipertrofia ventricolare sinistra diagnosticata con elettrocardiogramma o ecocardiografia (20,9%), attuale fumo di sigaretta (21,9%). L'endpoint primario era la combinazione di CHD fatale o infarto miocardico non fatale. Non c'è stata alcuna differenza significativa nell'endpoint primario tra la terapia a base di amlodipina e la terapia a base di clortalidone: RR 0,98 (95% IC (0,90-1,07) p=0,65). Fra gli endpoint secondari, l'incidenza di insufficienza cardiaca (componente di un endpoint cardiovascolare combinato composito) è stata significativamente più elevata nel gruppo dell'amlodipina rispetto a quello

del clortalidone (10,2% contro 7,7%, RR 1,38, (95% IC [1,25-1,52] p<0,001)). Non è stata tuttavia riscontrata alcuna differenza significativa nella mortalità per tutte le cause fra la terapia a base di amlodipina e la terapia a base di clortalidone, RR 0,96 (95% IC [0,89-1,02] p=0,20).

Popolazione pediatrica (di età superiore ai 6 anni)

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La velocità e l'entità dell'assorbimento di perindopril e amlodipina assunti insieme con l'associazione TAKAWITA non sono significativamente diverse dalla velocità e l'entità dell'assorbimento di perindopril e amlodipina assunti separatamente in compresse monocomponente.

Perindopril

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, l'assorbimento di perindopril è rapido e la concentrazione massima è raggiunta entro 1 ora. L'emivita plasmatica del perindopril è di 1 ora. Perindopril è un profarmaco. Il 27% della dose di perindopril somministrata raggiunge il flusso sanguigno come suo metabolita attivo, perindoprilato. In aggiunta al perindoprilato attivo, 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, perindopril deve essere somministrato per via orale in un'unica dose giornaliera al mattino, prima di un pasto. È stato dimostrato un rapporto lineare fra la dose di perindopril e la sua concentrazione plasmatica.

Distribuzione

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

Eliminazione

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

Popolazioni speciali

L'eliminazione di 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 di perindopril è modificata: la clearance epatica della molecola di origine è ridotta della metà. Tuttavia la quantità di perindoprilato che si forma non viene ridotta e non è quindi necessario un adattamento della posologia (vedere i paragrafi 4.2 e 4.4).

Amlodipina

Assorbimento, distribuzione, legame con le proteine plasmatiche

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

Biotrasformazione/eliminazione

L'emivita di eliminazione plasmatica terminale è di circa 35-50 ore ed è coerente con monosomministrazione giornaliera. Amlodipina viene ampiamente metabolizzata dal fegato in metaboliti inattivi. Circa il 60% della dose viene escreta nelle urine come metaboliti e il 10% come amlodipina immodificata.

Anziani

Il tempo per raggiungere il picco delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina è simile

negli anziani e nei soggetti giovani. Nei pazienti anziani la clearance di amlodipina tende a ridursi con

conseguenti aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione. Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia sono stati rilevati aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione sovrapponibili a quelli previsti per la popolazione di pazienti presa in esame.

Insufficienza epatica

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

Popolazione pediatrica

E' stato condotto uno studio farmacocinetico su 74 bambini ipertesi di età compresa tra 12 mesi e 17 anni (34 pazienti di età 6-12 anni e 28 pazienti di età 13-17 anni) trattati con dosi di amlodipina tra 1,25 e 20 mg somministrate una o due volte al giorno. Nei bambini di età 6-12 anni e negli adolescenti 13-17 anni la clearance orale tipica (CL/F) era rispettivamente 22,5 e 27,4 L/h nei maschi e 16,4 e 21,3 L/h nelle femmine. E' stata osservata grande variabilità nell'esposizione tra i soggetti. I dati riferiti nei bambini al di sotto dei 6 anni sono limitati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Perindopril

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

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

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

Non è stata osservata carcinogenicità in studi a lungo termine nei ratti e nei topi.

Amlodipina

Carcinogenesi, mutagenesi

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

Studi di mutagenesi non hanno rivelato effetti legati al farmaco né a livello genetico né cromosomico.

Tossicità riproduttiva/fertilità

Studi di tossicità riproduttiva hanno mostrato che i calcio antagonisti inducono gli effetti embriotossici e/o

teratogeni in diverse specie, principalmente come malformazioni scheletriche distali.

Studi di riproduzione nel ratto e nel topo hanno dimostrato ritardo nel parto, prolungamento del travaglio e

ridotta sopravvivenza dei neonati a dosi circa 50 volte la dose massima raccomandata nell'uomo in base al rapporto mg/kg.

Non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/kg/die (8 volte la dose massima di 10 mg su base mg/m² raccomandata nell'uomo*). In un altro studio sul ratto in cui i ratti maschi venivano trattati con amlodipina besilato per 30 giorni a dosi comparabili con la dose nell'uomo basata sul rapporto mg/kg, sono stati riscontrati livelli plasmatici ridotti di ormoni follicolo-stimolanti e testosterone così come riduzioni nella densità di spermatozoi e nel numero di spermatidi maturi e cellule di Sertoli

* Basata su un paziente con 50 kg di peso.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina tipo 200XLM

Cellulosa microcristallina tipo 112

Sodio amido glicolato tipo A

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (PA/AL/PVC//AL) da 30 compresse, in una scatola di cartone per tutti i dosaggi.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Errekappa Euroterapici S.p.A. - Via Ciro Menotti, 1/A - 20129 Milano

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

TAKAWITA 4 mg/5 mg compresse - 30 compresse in blister PA/AL/PVC//AL 045137015	AIC	n.
TAKAWITA 4 mg/10 mg compresse - 30 compresse in blister PA/AL/PVC//AL 045137027	AIC	n.
TAKAWITA 8 mg/5 mg compresse - 30 compresse in blister PA/AL/PVC//AL 045137039	AIC	n.
TAKAWITA 8 mg/10 mg compresse - 30 compresse in blister PA/AL/PVC//AL 045137041	AIC	n.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Determinazione AIFA del 11 settembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO