

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Icomb 2,5 mg/2,5 mg capsule rigide
Icomb 5 mg/5 mg capsule rigide
Icomb 5 mg/10 mg capsule rigide
Icomb 10 mg/5 mg capsule rigide
Icomb 10 mg/10 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Icomb 2,5 mg/2,5 mg capsule rigide:

Una capsula contiene 2,5 mg di ramipril, 2,5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

Icomb 5 mg/5 mg capsule rigide:

Una capsula contiene 5 mg di ramipril, 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

Icomb 5 mg/10 mg capsule rigide:

Una capsula contiene 5 mg di ramipril, 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

Icomb 10 mg/5 mg capsule rigide:

Una capsula contiene 10 mg di ramipril, 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

Icomb 10 mg/10 mg capsule rigide:

Una capsula contiene 10 mg di ramipril, 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

Eccipienti con effetti noti:

Icomb 5 mg/5 mg capsule rigide:

Una capsula contiene 0,048 mg di rosso allura AC-FD&C Red 40 (E129).

Icomb 5 mg/10 mg capsule rigide:

Una capsula contiene 0,2542 mg di azorubina, carmoisina (E122).

Icomb 10 mg/5 mg capsule rigide:

Una capsula contiene 0,0384 mg di rosso allura AC-FD&C Red 40 (E129).

Icomb 10 mg/10 mg capsule rigide:

Una capsula contiene 0,6355 mg di azorubina, carmoisina (E122).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Icomb 2,5 mg/2,5 mg capsule rigide:

Capsule rigide di gelatina con corpo opaco color carne (rosa chiaro), e con la parte superiore opaca color carne (rosa chiaro), riempite con una polvere granulare bianca o quasi bianca.

Icomb 5 mg/5 mg capsule rigide:

Capsule rigide di gelatina con corpo opaco color ametista (rosa scuro), e con la parte superiore opaca color ametista (rosa scuro), riempite con una polvere granulare bianca o quasi bianca.

Icomb 5 mg/10 mg capsule rigide:

Capsule rigide di gelatina con corpo opaco color carne (rosa chiaro), e con la parte superiore opaca color marrone-rossiccio, riempite con una polvere granulare bianca o quasi bianca.

Icomb 10 mg/5 mg capsule rigide:

Capsule rigide di gelatina con corpo opaco color carne (rosa chiaro), e con la parte superiore opaca color ametista (rosa scuro), riempite con una polvere granulare bianca o quasi bianca.

Icomb 10 mg/10 mg capsule rigide:

Capsule rigide di gelatina con un corpo opaco color marrone-rossiccio, e con la parte superiore opaca color marrone-rossiccio, riempite con una polvere granulare bianca o quasi bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Icomb è indicato per il trattamento dell'ipertensione come terapia sostitutiva in pazienti adeguatamente controllati con i prodotti individuali somministrati simultaneamente al medesimo dosaggio della combinazione, ma come compresse distinte (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5,1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Icomb è indicato nei pazienti in cui la pressione arteriosa è adeguatamente controllata con preparazioni contenenti i singoli componenti somministrate separatamente alle stesse dosi presenti nel dosaggio fisso raccomandato della combinazione (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5,1).

La dose giornaliera raccomandata è una capsula della concentrazione data.

La combinazione a dosaggio fisso non è adatta come terapia iniziale.

Se è necessario un adeguamento della dose, questo dovrà essere effettuato unicamente con i singoli componenti e solo dopo aver raggiunto il dosaggio appropriato sarà possibile il passaggio alla nuova combinazione fissa.

Popolazioni speciali

Pazienti trattati con diuretici

Si raccomanda cautela nei pazienti trattati con diuretici, poiché in questi pazienti può verificarsi deplezione di fluidi e/o sali. Devono essere monitorati la funzione renale e il livello di potassio sierico.

Pazienti con compromissione epatica

In caso di compromissione epatica l'eliminazione di amlodipina può essere prolungata. Non sono state stabilite raccomandazioni relative all'esatto dosaggio dell'amlodipina, il farmaco deve pertanto essere somministrato con particolare cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti con compromissione epatica, il trattamento con Icomb deve essere iniziato solo sotto stretta sorveglianza medica e la dose massima giornaliera è di 2,5 mg di ramipril.

Icomb è raccomandato solo nei pazienti che sono passati a 2,5 mg di ramipril come dose di mantenimento ottimale durante la titolazione del dosaggio di ramipril.

Pazienti con compromissione renale

Al fine di trovare la dose iniziale e di mantenimento ottimale nei pazienti con compromissione renale, la dose per il paziente deve essere aggiustata su base individuale con titolazioni distinte delle dosi dei singoli componenti ramipril e amlodipina (per i dettagli vedere la sezione dell'RCP delle preparazioni dei singoli componenti).

Non è richiesto l'aggiustamento della dose di amlodipina per i pazienti con compromissione renale.

L'amlodipina non è dializzabile. L'amlodipina deve essere somministrata con particolare cautela ai pazienti sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti con compromissione renale la dose giornaliera di ramipril deve essere basata sulla clearance della creatinina.

- Se la clearance della creatinina è ≥ 60 ml/min, non è necessario adattare la dose iniziale; la dose giornaliera massima è di 10 mg.
- Se la clearance della creatinina è < 60 ml/min, e nei pazienti emodializzati ipersensibili, Icomb è raccomandato solo per i pazienti che sono passati a 2,5 mg o 5 mg di ramipril come dose ottimale di mantenimento, durante la titolazione della dose di ramipril. Nei pazienti emodializzati il medicinale deve essere somministrato poche ore dopo aver effettuato l'emodialisi.

La funzione renale e il potassio sierico devono essere monitorati durante il trattamento con Icomb. Nel caso di peggioramento della funzione renale, la somministrazione di Icomb deve essere interrotta, e i suoi componenti devono essere somministrati in dosi adeguatamente adattate.

Pazienti anziani

Dosi abituali di amlodipina possono essere somistrate negli anziani, tuttavia, si consiglia cautela quando viene aumentata la dose (vedere paragrafo 5.2).

Le dosi iniziali di ramipril devono essere più basse e la successiva titolazione del dosaggio deve essere più graduale per la maggior probabilità di effetti indesiderati. La somministrazione di Icomb non è raccomandata in pazienti molto anziani e debilitati.

Popolazione pediatrica

Icomb non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Modo di somministrazione

Le capsule devono essere assunte per via orale, una volta al giorno, alla stessa ora, con o senza cibo. Non devono essere masticate o frantumate. Non devono essere assunte con succo di pompelmo.

4.3 Controindicazioni

Correlate con ramipril

- storia di angioedema (ereditario, idiopatico o angioedema pregresso con ACE-inibitori o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II (AIIRAs).
- in combinazione con sacubitril/valsartan a causa dell'aumento del rischio di angioedema.
- trattamenti extracorporei che portano il sangue a contatto con superfici caricate negativamente (vedere paragrafo 4.5).
- importante stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi unilaterale in pazienti con un unico rene funzionante.
- secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4 e 4.6).
- in pazienti con stati ipotensivi o emodinamicamente instabili.

L'uso concomitante di Icomb con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito o compromissione renale (indice di filtrazione glomerulare (GFR) <60 ml / min / 1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Correlate con amlodipina

- ipotensione grave.
- shock (incluso shock cardiogeno).
- ostruzione al tratto di efflusso ventricolare sinistro (ad es. grave stenosi aortica).
- insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto acuto del miocardio.

Correlate con Icomb

- Ipersensibilità all'amlodipina, derivati della diidropiridina, al ramipril, o ACE-inibitori (ACE: Enzima di Conversione dell'Angiotensina), o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego

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

Ci sono prove che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II o aliskiren aumenti il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS mediante l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti 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 dovrebbe 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 antagonisti dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Correlate con ramipril

Popolazioni speciali

Donne in gravidanza

Gli ACE-inibitori non devono essere somministrati durante la gravidanza. A meno che la continuazione della terapia con gli ACE-inibitori non sia considerata essenziale, le donne che stanno pianificando una gravidanza devono passare a trattamenti antipertensivi alternativi che abbiano un comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere interrotto immediatamente, e, se appropriato, deve essere avviata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Pazienti con particolare rischio di ipotensione

- I pazienti con iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone sono a rischio di un notevole calo della pressione arteriosa e di un peggioramento della funzione renale dovuti alla inibizione dell'ACE, specialmente quando viene somministrato un ACE-inibitore o un concomitante diuretico per la prima volta o in seguito all'aumento della prima dose.

Deve essere prevista una significativa attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone ed è quindi necessaria la supervisione medica, compreso il monitoraggio della pressione, ad esempio in:

- pazienti con ipertensione grave.
- pazienti con insufficienza cardiaca congestizia scompensata.
- pazienti con impedimento emodinamicamente rilevante all'afflusso o al deflusso ventricolare sinistro (ad es. stenosi valvolare aortica o mitralica).
- pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale con il secondo rene funzionante.
- pazienti in cui vi è una deplezione di fluidi o di sali o che possono sviluppare tali condizioni (inclusi i pazienti in trattamento con i diuretici).
- pazienti con cirrosi epatica e/o ascite.
- pazienti che si sottopongono ad interventi chirurgici importanti o durante anestesia con agenti che producono ipotensione.

In genere, si raccomanda di correggere la disidratazione, l'ipovolemia o la deplezione di sali prima di iniziare il trattamento (tuttavia, nei pazienti con insufficienza cardiaca, tali azioni correttive devono essere attentamente valutate contro il rischio di un aumento del volume).

- Insufficienza cardiaca transitoria o persistente dopo infarto miocardico.
 - Pazienti a rischio di ischemia cardiaca o cerebrale in caso di ipotensione acuta.
- La fase iniziale del trattamento richiede un attento controllo medico.

Pazienti anziani

Vedere paragrafo 4.2.

Intervento chirurgico

Si raccomanda di interrompere il trattamento con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, come ramipril, se possibile un giorno prima dell'intervento chirurgico.

Monitoraggio della funzione renale

La funzione renale deve essere valutata prima e durante il trattamento e il dosaggio deve essere adattato in particolare nelle prime settimane di trattamento. In pazienti con compromissione renale è richiesto un monitoraggio particolarmente attento (vedere paragrafo 4.2). C'è il rischio di una compromissione della funzione renale, in particolare nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o dopo trapianto di rene.

Angioedema

Sono stati segnalati casi di angioedema in pazienti in trattamento con ACE-inibitori incluso ramipril (vedere paragrafo 4.8).

In caso di angioedema, ramipril deve essere interrotto.

Deve essere prontamente applicata una terapia d'emergenza. Il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per almeno 12-24 ore e dimesso dopo la completa risoluzione della sintomatologia.

Nei pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso ramipril, è stato riportato angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti hanno presentato dolore addominale (con o senza nausea o vomito).

Reazioni anafilattiche durante terapie desensibilizzanti

La probabilità e la gravità di reazioni anafilattiche o anafilattoidi causate da veleno di insetti o altri allergeni sono aumentate durante la terapia con ACE-inibitori. Prima della desensibilizzazione deve essere presa in considerazione una temporanea sospensione di ramipril.

Iperpotassiemia

Iperpotassiemia è stata osservata in alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori incluso ramipril. I pazienti a rischio di sviluppare iperpotassiemia includono i soggetti con insufficienza renale, età (> 70 anni), diabete mellito non controllato, o quelli che utilizzano sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio e altri principi attivi che fanno aumentare il livello plasmatico del potassio, o condizioni quali disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica. Se l'uso concomitante delle sostanze sopra menzionate è ritenuto necessario, si raccomanda un regolare monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Neutropenia/agranulocitosi

Sono state raramente osservate neutropenia/agranulocitosi, così come trombocitopenia e anemia, è stata inoltre osservata depressione del midollo osseo. È raccomandato il monitoraggio della conta dei globuli bianchi per permettere l'individuazione di una possibile leucopenia. Si consiglia un monitoraggio più frequente nella fase iniziale del trattamento in pazienti con compromessa funzionalità renale, nei pazienti con concomitanti patologie del collagene (ad es. lupus eritematoso o sclerodermia), e in quelli trattati con altri farmaci che possono causare alterazioni nel quadro ematico (vedere paragrafo 4.5 e 4.8).

Differenze etniche

Gli ACE-inibitori causano una maggiore incidenza di angioedema nei pazienti neri rispetto a quelli non neri.

Come altri ACE-inibitori, ramipril può essere meno efficace nell'abbassamento della pressione nelle persone nere rispetto a quelle non nere, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza nelle popolazioni nere di ipertensione a basso livello di renina.

Tosse

È stata riportata tosse a seguito di uso di ACE-inibitori. Tipicamente, si tratta di tosse non-produttiva, persistente che si risolve con l'interruzione della terapia. La tosse indotta da ACE-inibitori deve essere considerata nella diagnosi differenziale della tosse.

Correlate con amlodipina

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia dell'amlodipina nella crisi ipertensiva.

Popolazioni speciali

Pazienti con insufficienza cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela. In uno studio a lungo termine controllato con placebo che ha coinvolto pazienti con insufficienza cardiaca grave (classi III e IV di NYHA) è stata osservata una più elevata incidenza di edema polmonare nel gruppo trattato con amlodipina rispetto al gruppo trattato con placebo (vedere paragrafo 5.1). I bloccanti dei canali del calcio, inclusa l'amlodipina, devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, in quanto possono aumentare il rischio di eventi cardiovascolari futuri e mortalità.

Pazienti con funzionalità epatica compromessa

Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa l'emivita dell'amlodipina risulta prolungata e i valori dell'AUC (area sotto la curva) sono maggiori; non sono ancora state stabilite raccomandazioni specifiche relative al dosaggio. Il trattamento con amlodipina deve pertanto essere iniziato con cautela partendo dall'estremità inferiore dell'intervallo di dosaggio, sia per il trattamento iniziale che per l'aumento della dose. Possono essere necessari una titolazione lenta della dose e il monitoraggio attento nei pazienti con compromissione epatica grave.

Pazienti anziani

Negli anziani l'aumento del dosaggio deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti con insufficienza renale

In questi pazienti l'amlodipina può essere usata a dosi normali. Alterazioni nelle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono legate al grado di compromissione renale. L'amlodipina non è dializzabile.

Le capsule di Icomb 5 mg/5 mg e 10 mg/5 mg contengono rosso allura AC-FD&C Red 40 (E129) e le capsule di Icomb 5 mg/10 mg e 10 mg/10 mg contengono azorubina, carmoisina (E122). Questi agenti coloranti possono causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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 dell'angiotensina II o aliskiren è associata ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente con azione sul RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Interazioni con ramipril

Associazioni controindicate

I trattamenti extracorporei quali la dialisi o l'emofiltrazione con determinate membrane ad alto flusso (ad es. membrane poliacrilonitriliche) che portano il sangue a contatto con superfici a carica negativa oppure aferesi delle lipoproteine a bassa densità per mezzo di destrano solfato sono controindicati a causa dell'aumento del rischio di gravi reazioni

anafilattoidi (vedere paragrafo 4.3). Se è richiesto tale trattamento, deve essere considerato l'uso di membrane per la dialisi differenti o una diversa classe di antipertensivi.

Precauzioni per l'uso

Sali di potassio, eparina, diuretici risparmiatori di potassio e altri principi attivi che aumentano i livelli di potassio nel plasma (inclusi gli antagonisti dell'Angiotensina II, tacrolimus, ciclosporina): Può verificarsi iperpotassiemia, è pertanto richiesto un monitoraggio attento dei livelli sierici del potassio.

Trimetoprim e in combinazione a dose fissa con sulfametoxazolo (cotrimoxazolo): Un aumento dell'incidenza di ipercalcemia è stato osservato nei pazienti che assumono ACE-inibitori e trimetoprim e in combinazione a dose fissa con sulfametoxazolo (cotrimoxazolo).

Agenti antipertensivi (ad es. i diuretici) e altre sostanze che possono ridurre la pressione sanguigna (ad es. nitrati, antidepressivi triciclici, anestetici, assunzione acuta di alcool, baclofene, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina): si deve prevedere un potenziamento del rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.2 per i diuretici)

Vasopressori simpaticomimetici e altre sostanze (ad es. isoproterenolo, dobutamina, dopamina, epinefrina) che possono ridurre l'effetto antipertensivo di ramipril: si raccomanda il monitoraggio della pressione arteriosa.

Allopurinolo, immunosoppressori, corticosteroidi, procainamide, citostatici e altre sostanze che possono alterare la conta delle cellule del sangue: aumentata probabilità di reazioni ematologiche (vedere paragrafo 4.4).

Sali di litio: L'escrezione di litio può essere ridotta dagli ACE-inibitori, e quindi la tossicità del litio potrà essere aumentata. I livelli di litio devono essere controllati.

Agenti antidiabetici inclusa l'insulina: Possono verificarsi reazioni ipoglicemiche. Si raccomanda il controllo della glicemia.

Farmaci antinfiammatori non steroidei ed acido acetilsalicilico: deve essere prevista una riduzione dell'effetto antipertensivo di ramipril. Inoltre, una terapia concomitante con ACE-inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzionalità renale e ad un aumento nella potassiemia.

Inibitori mTOR o altri farmaci noti per causare angioedema: Un aumento del rischio di angioedema è possibile nei pazienti che assumono farmaci concomitanti come gli inibitori mTOR (ad es. temsirolimus, everolimus, sirolimus) o un inibitore della endopeptidasi neutra (ad es. racecadotril). Prestare attenzione quando si inizia la terapia.

Interazioni con amlodipina

Effetti di altri medicinali su amlodipina

Inibitori del CYP3A4: L'uso concomitante di amlodipina con inibitori potenti o moderati del CYP3A4 (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina, verapamil o diltiazem) può provocare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Possono essere necessari il monitoraggio clinico e l'aggiustamento della dose. La

claritromicina è un inibitore del CYP3A4. Sussiste un aumento del rischio di ipotensione nei pazienti che ricevono claritromicina con amlodipina. Si raccomanda di tenere i pazienti sotto stretta osservazione quando l'amlodipina viene co-somministrata con claritromicina.

Induttori del CYP3A4: Non sono disponibili dati relativi all'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso concomitante di induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, hypericum perforatum) può portare ad una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina. L'amlodipina deve essere usata con cautela nei casi di somministrazione concomitante di induttori del CYP3A4.

Pompelmo e succo di pompelmo: La somministrazione di Amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo deve essere evitata poiché in alcuni pazienti può aumentare la biodisponibilità con il risultato di una accentuazione dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa.

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

Effetti dell'amlodipina su altri medicinali

Medicinali con proprietà antipertensive: Gli effetti della riduzione della pressione arteriosa dell'amlodipina vanno ad aggiungersi agli effetti di riduzione della pressione arteriosa di altri farmaci con proprietà antipertensive.

Atorvastatina, digossina o warfarina: In studi di interazione clinica, l'amlodipina non ha modificato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina o warfarina.

Simvastatina: La co-somministrazione di dosi multiple da 10 mg di amlodipina con 80 mg di simvastatina ha portato ad un aumento del 77 % dell'esposizione alla simvastatina, se comparato alla simvastatina somministrata da sola.

Limitare la dose di simvastatina a 20 mg al giorno nei pazienti che assumono amlodipina.

Ciclosporina: Non sono stati effettuati studi d'interazione farmacologica con ciclosporina e amlodipina in volontari sani o in altre popolazioni ad eccezione dei pazienti sottoposti a trapianto di rene, nei quali sono stati osservati incrementi variabili della concentrazione di valle (media 0% - 40%) di ciclosporina. Occorre prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli di ciclosporina nei pazienti sottoposti a trapianto di rene che assumono amlodipina e ridurre la dose di ciclosporina se necessario.

Tacrolimus: Sussiste un rischio di aumento dei livelli di tacrolimus nel sangue quando co-somministrato con amlodipina. Al fine di evitare la tossicità di tacrolimus, la somministrazione di amlodipina in un paziente trattato con tacrolimus richiede il monitoraggio dei livelli di tacrolimus nel sangue e un aggiustamento della dose di tacrolimus ove appropriato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Correlate con ramipril

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

L'evidenza epidemiologica relativa al rischio di teratogenicità a seguito di esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non è stata conclusiva; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento nel rischio. A meno che non sia considerato indispensabile il proseguimento della terapia con ACE-inibitori, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono passare a trattamenti antipertensivi alternativi che abbiano un comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto, e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione a terapia con ACE-inibitori durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza induce fetotossicità umana (ridotta funzione renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad ACE-inibitori 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 osservati per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Correlate con amlodipina

La sicurezza di amlodipina nella gravidanza umana non è stata stabilita.

Negli studi su animali, è stata osservata tossicità riproduttiva a dosi elevate (vedere paragrafo 5.3). L'uso in gravidanza è raccomandato solo quando non esiste un'alternativa più sicura e quando la malattia stessa comporta un maggior rischio per la madre e per il feto.

Allattamento

Correlate con ramipril

Non sono disponibili informazioni sufficienti relative all'uso di ramipril durante l'allattamento (vedere paragrafo 5.2), ramipril deve essere evitato e devono essere preferiti trattamenti alternativi con profili di sicurezza, durante l'allattamento, meglio stabiliti, specialmente se si allatta un neonato o un neonato pretermine.

Correlate con amlodipina

L'amlodipina è stata identificata in neonati/lattanti allattati al seno da donne trattate. L'effetto dell'amlodipina su neonati/lattanti non è noto. La decisione se proseguire/interrompere l'allattamento o se proseguire/interrompere la terapia con amlodipina deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia con amlodipina per la madre.

Fertilità

Correlate con amlodipina

Sono state evidenziate modificazioni biochimiche reversibili alla testa degli spermatozoi in alcuni pazienti trattati con bloccanti dei canali del calcio. I dati clinici riguardanti il potenziale effetto dell'amlodipina sulla fertilità, sono insufficienti. In uno studio sul ratto, sono stati evidenziati effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

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

Icomb può avere un'influenza lieve o moderata sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Se i pazienti soffrono di capogiri, cefalea, affaticamento o nausea, la capacità di reazione può ridursi. Si raccomanda cautela particolarmente all'inizio del trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

Ramipril

Le più comuni reazioni avverse osservate durante il trattamento con **ramipril** riguardano un aumento del potassio ematico, cefalea, capogiri, ipotensione, riduzione della pressione arteriosa ortostatica, sincope, tosse secca non produttiva, bronchite, sinusite, dispnea, infiammazione gastrointestinale, disturbi digestivi, disagio addominale, dispepsia, diarrea, nausea, vomito, rash in particolare di tipo maculo-papulare, spasmi muscolari, mialgia, dolore toracico, affaticamento.

Fra le reazioni avverse gravi vengono incluse agranulocitosi, pancitopenia, anemia emolitica, infarto del miocardio, angioedema, vasculiti, broncospasmo, pancreatite acuta, insufficienza epatica, insufficienza renale acuta, epatite, dermatite esfoliativa, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson ed eritema multiforme.

Amlodipina

Le più comuni reazioni avverse osservate durante il trattamento con **amlodipina**, sono sonnolenza, capogiri, cefalea, palpitazioni, vampate, dolore addominale, nausea, rigonfiamento della caviglia, edema e affaticamento.

Fra le reazioni avverse gravi vengono incluse leucopenia, trombocitopenia, infarto del miocardio, fibrillazione atriale, tachicardia ventricolare, vasculite, pancreatite acuta, epatite, angioedema, eritema multiforme, dermatite esfoliativa e sindrome di Steven-Johnson.

Gli effetti indesiderati osservati durante l'uso dei principi attivi considerati separatamente vengono forniti secondo i seguenti raggruppamenti di frequenza:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$ a $<1/10$)

Non comune ($\geq 1/1000$ a $<1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ a $<1/1000$)

Molto raro ($<1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

MedDRA Classe sistemica organica	Frequenza	Ramipril	Amlodipina
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Eosinofilia	
	Raro	Diminuzione del numero dei globuli bianchi (incluso neutropenia o agranulocitosi), diminuzione del numero dei globuli rossi, diminuzione	

		della concentrazione dell'emoglobina, diminuzione del numero delle piastrine	
	Molto raro		Leucopenia, trombocitopenia
	Non nota	Depressione del midollo osseo, pancitopenia, anemia emolitica	
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro		Reazioni allergiche
	Non nota	Reazioni anafilattiche o anafilattoidi, aumento degli anticorpi antinucleo	
Patologie endocrine	Non nota	Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Aumento del potassio ematico	
	Non comune	Anoressia, diminuzione dell'appetito	
	Molto raro		Iperglicemia
	Non nota	Riduzione del sodio ematico	
Disturbi psichiatrici	Non comune	Umore depresso, ansia, nervosismo, irritabilità, disturbi del sonno inclusa sonnolenza	Alterazioni dell'umore (incluso ansia), insonnia, depressione
	Raro	Stato confusionale	Confusione
	Non nota	Disturbi dell'attenzione	
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea, capogiri	Cefalea, capogiri, sonnolenza (particolarmente all'inizio del trattamento)
	Non comune	Vertigini, parestesia, ageusia, disgeusia	Tremore, disgeusia sincope, ipoestesia, parestesia
	Raro	Tremore, disordini dell'equilibrio	
	Molto raro		Ipertonia, neuropatia periferica

	Non nota	Ischemia cerebrale incluso ictus ischemico e attacco ischemico transitorio, alterazioni delle capacità psicomotorie, sensazione di bruciore, parosmia	Disturbo extrapiramidale
Patologie dell'occhio	Non comune	Disturbi della vista inclusa visione offuscata	Disturbi della vista (inclusa diplopia)
	Raro	Congiuntivite	
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune		Tinnito
	Raro	Danni all'udito, tinnito	
Patologie cardiache	Comune		Palpitazioni
	Non comune	Ischemia miocardica incluso angina pectoris o infarto del miocardio, tachicardia, aritmia, palpitazioni, edema periferico	
	Molto raro		Infarto del miocardio, aritmia (incluso bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione, ipotensione ortostatica, sincope	Vampate
	Non comune	Vampate	Ipotensione
	Raro	Stenosi vascolare, ipoperfusione, vasculite	
	Molto raro		Vasculite
	Non nota	Fenomeno di Raynaud	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Tosse secca non produttiva, bronchite, sinusite, dispnea	
	Non comune	Broncospasmo incluso aggravamento dell'asma, congestione nasale	Dispnea, rinite
	Molto raro		Tosse
Patologie	Comune	Infiammazione	Nausea, dolore

gastrointestinali		gastrointestinale, disturbi della digestione, disagio addominale, dispepsia, diarrea, nausea, vomito	addominale
	Non comune	Pancreatite (sono stati riferiti molto eccezionalmente casi di esito fatale con gli ACE-inibitori), aumento degli enzimi pancreatici, angioedema del piccolo intestino, dolore nella parte alta dell'addome incluso gastrite, costipazione, secchezza della bocca	Vomito, dispepsia, alterazioni della regolarità intestinale (incluso diarrea e costipazione), secchezza della bocca
	Raro	Glossite	
	Molto raro		Pancreatite, gastrite, iperplasia gengivale
	Non nota	Stomatite aftosa	
Patologie epatobiliari	Non comune	Aumento degli enzimi epatici e/o della bilirubina coniugata	
	Raro	Ittero colestatico, danno epatocellulare	
	Molto raro		Ittero*, epatite*, aumento degli enzimi epatici *
	Non nota	Insufficienza epatica acuta, epatite colestatica o citolitica (gli esiti fatali sono stati molto eccezionali).	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Rash in particolare maculo-papulare	
	Non comune	Angioedema; molto eccezionalmente, l'ostruzione delle vie aeree risultante dall'angioedema può avere un esito fatale; prurito, iperidrosi	Alopecia, porpora, scolorimento della cute, iperidrosi, prurito, rash, esantema
	Raro	Dermatite esfoliativa, orticaria, onicolisi	

	Molto raro	Reazioni di fotosensibilità	Angioedema, eritema multiforme, orticaria, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, edema di Quincke, fotosensibilità
	Non nota	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pemfigo, psoriasi aggravata, dermatite psoriasiforme, esantema pemfigoide o lichenoido o enantema, alopecia	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Spasmi muscolari, mialgia	Confiore delle caviglie
	Non comune	Artralgia	Artralgia, mialgia, crampi muscolari, mal di schiena
Patologie renali e urinarie	Non comune	Danno renale inclusa insufficienza renale acuta, aumento della produzione di urine, peggioramento di una pre-esistente proteinuria, aumento dell'azotemia, aumento della creatininemia	Disturbi della minzione, nicturia, frequenza urinaria aumentata
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Disfunzione erettile transitoria, diminuzione della libido	Impotenza, ginecomastia
	Non nota	Ginecomastia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Dolore toracico, affaticamento	Edema, affaticamento
	Non comune	Piressia	Dolore toracico, astenia, dolore, malessere
	Raro	Astenia	
Esami diagnostici	Non comune		Aumento o calo ponderale

*Nella maggior parte dei casi dovuto a colestasi

Segnalazione di sospette reazioni avverse

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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

4.9 Sovradosaggio

Correlato con ramipril

I sintomi associati al sovradosaggio di ACE-inibitori possono includere vasodilatazione periferica eccessiva (con marcata ipotensione, shock), bradicardia, alterazione dell'equilibrio elettrolitico, e insufficienza renale. I pazienti devono essere attentamente monitorati e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Le misure suggerite includono detossificazione primaria (lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti) e misure per ripristinare la stabilità emodinamica, inclusa la somministrazione di antagonisti alfa-1 adrenergici o angiotensina II (angiotensinamide). Ramiprilato, il metabolita attivo di ramipril è scarsamente rimosso dalla circolazione generale attraverso l'emodialisi.

Correlato con amlodipina

L'esperienza negli umani con il sovradosaggio intenzionale è limitata.

Sintomi

I dati disponibili suggeriscono che un forte sovradosaggio può provocare eccessiva vasodilatazione periferica e possibilmente tachicardia riflessa. È stata riscontrata ipotensione sistemica marcata e probabilmente prolungata fino ad includere casi di shock con esiti fatali.

Trattamento

L'ipotensione clinicamente significativa per sovradosaggio da amlodipina richiede supporto cardiovascolare attivo incluso il frequente monitoraggio della funzione cardiaca e respiratoria, il sollevamento delle estremità e attenzione al volume dei fluidi circolanti e alla produzione di urina.

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

In alcuni casi può essere utile la lavanda gastrica. Nei volontari sani è stato dimostrato che la somministrazione di carbone vegetale fino a 2 ore dopo l'assunzione di 10 mg di amlodipina può ridurre il livello di assorbimento dell'amlodipina.

Dal momento che l'amlodipina si lega fortemente alle proteine plasmatiche, è verosimile che la dialisi non apporti beneficio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori e bloccanti dei canali del calcio

Codice ATC: C09 BB07

Meccanismo d'azione di ramipril

Ramiprilato, il metabolita attivo del pro-farmaco ramipril, inibisce l'enzima dipeptidilcarbossipeptidasi I (sinonimi: enzima di conversione dell'angiotensina; chininasi II). Nel plasma e nel tessuto questo enzima catalizza la conversione dell'angiotensina I nella sostanza ad attività vasocostrittrice angiotensina II, così come la degradazione del vasodilatatore attivo bradichinina. La ridotta formazione di angiotensina II e l'inibizione della degradazione della bradichinina portano alla vasodilatazione.

Dato che l'angiotensina II stimola anche il rilascio di aldosterone, il ramiprilato provoca una riduzione nella secrezione dell'aldosterone. La risposta media alla monoterapia con ACE-inibitori dei pazienti ipertesi neri (Afro-Caraibici) (di solito questa popolazione di ipertesi ha un basso livello di renina) è più bassa rispetto a quella dei pazienti non neri.

Effetti farmacodinamici

La somministrazione di ramipril determina una marcata riduzione delle resistenze arteriose periferiche. Generalmente non subiscono particolari modifiche né il flusso plasmatico renale né l'indice di filtrazione glomerulare. La somministrazione di ramipril a pazienti ipertesi provoca riduzione nella pressione arteriosa sia da supini che in posizione eretta senza aumento compensatorio della frequenza cardiaca.

Nella maggior parte dei pazienti l'insorgenza dell'effetto antipertensivo dopo dose singola si manifesta dopo 1-2 ore dalla somministrazione orale. Il massimo effetto di una singola dose è di solito raggiunto 3-6 ore dopo la somministrazione orale. L'effetto antipertensivo di una singola dose di solito si protrae per almeno 24 ore.

L'effetto antipertensivo massimo del trattamento continuo con ramipril si ottiene generalmente dopo 3-4 settimane di trattamento. È stato dimostrato che l'effetto antipertensivo si mantiene per terapie a lungo termine protratte fino a 2 anni.

La brusca interruzione di ramipril non provoca un rapido ed eccessivo aumento di rimbalzo della pressione arteriosa.

Prevenzione cardiovascolare/nefroprotezione

È stato eseguito uno studio preventivo controllato con placebo (lo studio HOPE*) in cui ramipril è stato aggiunto alla terapia standard in oltre 9.200 pazienti. Nello studio sono stati inclusi pazienti con aumento del rischio di malattie cardiovascolari a seguito di malattie cardiovascolari aterotrombotiche (storia di CHD, ictus o malattia vascolare periferica) o diabete mellito con almeno un fattore di rischio aggiuntivo (microalbuminuria documentata, ipertensione, livello elevato di colesterolo totale, basso livello di colesterolo lipoproteico ad alta densità o tabagismo).

Lo studio ha dimostrato che ramipril ha significativamente ridotto l'incidenza di infarto miocardico, morte per cause cardiovascolari e ictus, da solo e in combinazione (eventi combinati primari) rispetto al placebo.

Lo studio HOPE:

Risultati principali:

	Ramipril	Placebo	Rischio relativo (IC al 95%)	Valore P
	%	%		
Tutti i pazienti	N=4645	N=4652		
Eventi combinati primari	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
Infarto miocardico	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001

	Ramipril	Placebo	Rischio relativo (IC al 95%)	Valore P
	%	%		
Morte da cause cardiovascolari	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Ictus	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Endpoint secondari				
Morte per qualsiasi causa	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Necessità di rivascolarizzazione	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Ricovero ospedaliero per angina instabile	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Ricovero ospedaliero per insufficienza cardiaca	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Complicanze legate al diabete	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03
NS = Non significativo IC = Intervallo di confidenza				

*La differenza nella percentuale dell'endpoint secondario di "ricovero ospedaliero per angina instabile" nei gruppi ramipril e placebo (rispettivamente dell'11,9% e del 12,1%) come presentata nello studio HOPE rispetto alla percentuale presentata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di Tritace (12,1% e 12,3% rispettivamente) è attribuita all'arrotondamento. Allo stesso modo, anche l'endpoint secondario di "ricovero ospedaliero per insufficienza cardiaca" nei gruppi ramipril e placebo (rispettivamente del 3,0% e del 3,4%) come presentato nello studio HOPE rispetto alla percentuale presentata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di Tritace (3,2% e 3,5% rispettivamente) è attribuito all'arrotondamento.

Lo studio MICRO-HOPE, un sottostudio predefinito di HOPE, ha studiato l'effetto dell'aggiunta di ramipril 10 mg all'attuale regime medico corrente rispetto al placebo in 3.577 pazienti ≥ 55 anni (senza limite superiore di età), la maggioranza con diabete di tipo 2 (e almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare), normotesi o ipertesi.

L'analisi primaria ha mostrato che 117 (6,5%) partecipanti che assumevano ramipril e 149 (8,4%) che assumevano placebo hanno sviluppato nefropatia conclamata, che corrisponde a una riduzione del rischio relativo (RRR) del 24%; IC al 95% (3-40), $p = 0,027$.

Lo studio REIN[†] è stato uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco a gruppi paralleli controllato con placebo volto a valutare l'effetto del trattamento con ramipril sul tasso di diminuzione del GFR in 352 pazienti normotesi o ipertesi (18-70 anni) affetti da proteinuria lieve (ad es. escrezione media urinaria di proteine >1 e <3 g/24 ore) o grave (≥ 3 g/24 ore) dovuta a nefropatia cronica non diabetica. Entrambe le sottopopolazioni sono state stratificate in modo prospettico.

L'analisi principale dei pazienti con la proteinuria più grave (strato prematuramente interrotto a causa di un chiaro beneficio nel gruppo ramipril) ha mostrato che il tasso medio di diminuzione del GFR al mese era più basso con ramipril rispetto al placebo: -0,54 (0,66)

rispetto a -0,88 (1,03) ml/min/mese, $p=0,038$. La differenza intergruppo era quindi 0,34 [0,03-0,65] al mese e circa 4 ml/min/anno; il 23,1% dei pazienti del gruppo ramipril ha raggiunto l'endpoint secondario combinato di raddoppio della concentrazione basale di creatinina sierica basale e/o malattia renale allo stadio terminale (ESRD) (necessità di dialisi o trapianto renale) rispetto al 45,5% nel gruppo placebo ($p = 0,02$).

[†]La differenza nel tasso medio del declino del GFR al mese nel braccio di ramipril dello studio REIN (0,53 ml/min/mese come presentato nell'articolo di letteratura del *Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia* (GISEN) rispetto a 0,54 ml/min/mese come presentato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di Tritace) è attribuito all'arrotondamento.

Meccanismo d'azione di amlodipina

L'amlodipina è un inibitore del flusso degli ioni calcio appartenente al gruppo delle diidropiridine (bloccante dei canali lenti o antagonista degli ioni calcio) e inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio nel miocardio e nella muscolatura vascolare liscia.

Il meccanismo dell'azione antipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vascolare. Il meccanismo esatto con cui l'amlodipina agisce sull'angina non è stato pienamente stabilito, ma l'amlodipina riduce il carico ischemico totale tramite le due azioni seguenti:

- 1) L'amlodipina dilata le arteriole periferiche, riducendo così le resistenze periferiche totali (post-carico) contro le quali lavora il cuore. Dato che la frequenza cardiaca rimane stabile, questo scarico del cuore riduce il consumo energetico e la richiesta di ossigeno del miocardio.
- 2) Il meccanismo di azione dell'amlodipina coinvolge probabilmente anche la dilatazione delle arterie coronariche principali e delle arteriole coronariche, sia nelle regioni normali che in quelle ischemiche. Tale dilatazione aumenta la cessione di ossigeno nel miocardio nei pazienti con spasmo delle arterie coronariche (angina di Prinzmetal o variante).

Nei pazienti con ipertensione, la somministrazione di una dose giornaliera fornisce una riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa sia in posizione supina che in piedi per tutto l'intervallo delle 24 ore. A causa della lenta insorgenza d'azione, l'ipotensione acuta non è un'indicazione per la somministrazione di amlodipina.

Nei pazienti con angina, la somministrazione di una dose giornaliera di amlodipina aumenta il tempo totale di esercizio, il tempo di insorgenza dell'angina e il tempo di depressione del segmento ST a 1mm, e diminuisce sia la frequenza degli attacchi anginosi che il consumo di compresse di trinitroglicerina.

L'amlodipina non è stata associata ad alcun effetto metabolico negativo o a cambiamenti nei lipidi plasmatici ed è adatta per l'uso nei pazienti con asma, diabete, e gotta.

Uso in pazienti con malattia coronarica (CAD)

L'efficacia di amlodipina nel prevenire gli eventi clinici in pazienti con malattia coronarica (CAD) è stata valutata in uno studio indipendente, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che aveva reclutato 1997 pazienti, chiamato Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT), [Comparazione

di amlodipina rispetto a enalapril per la Limitazione dei casi di Trombosi]. 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 delle statine, dei beta bloccanti, dei diuretici e dell'aspirina, per 2 anni. I risultati chiave relativi alla efficacia sono presentati nella Tabella 1. I risultati indicano che il trattamento con amlodipina era associato con un minor numero di ospedalizzazioni per angina e procedure di rivascularizzazione nei pazienti con CAD.

Tabella 1. Incidenza dei risultati clinici significativi di CAMELOT					
<u>Tasso di eventi cardiovascolari,</u> <u>N. (%)</u>				<u>Amlopidina vs. Placebo</u>	
Risultati	Amlopidina	Placebo	Enalapril	Rapporto di rischio (95 % CI)	Valore P
<u>Endpoint primario</u>					
Eventi avversi cardiovascolari	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	.003
<u>Componenti individuali</u>					
Rivascularizzazione e coronarica	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	.03
Ospedalizzazione per angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	.002
Infarto del miocardio non fatale (MI)	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	.37
Ictus o TIA (Attacco Ischemico Transitorio)	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	.15
Morte cardiovascolare	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	.27
Ospedalizzazione per CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	.46
Arresto cardiaco resuscitato	0	4 (0,6)	1 (0,1)	ND	.04
Nuova insorgenza della malattia vascolare periferica	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	.24
Abbreviazioni: CHF, insufficienza cardiaca congestizia; CI, intervallo di confidenza; MI, infarto del miocardio; TIA, attacco ischemico transitorio.					

Uso in pazienti con insufficienza cardiaca

Studi di emodinamica e trial clinici controllati, basati sull'esercizio, in pazienti con insufficienza cardiaca di classe II-IV della classificazione NYHA hanno dimostrato che l'amlodipina non ha portato ad un deterioramento clinico misurato attraverso la tolleranza all'esercizio, con la frazione espulsa attraverso il ventricolo sinistro e la sintomatologia clinica.

Uno studio controllato con placebo (PRAISE) disegnato al fine di valutare le condizioni di pazienti con insufficienza cardiaca di classe III-IV della classificazione NYHA che assumono digossina, diuretici ed ACE-inibitori, ha mostrato che l'amlodipina non ha prodotto un incremento del rischio di mortalità o del rischio combinato di mortalità e morbilità nei pazienti con insufficienza cardiaca.

In uno studio di follow-up, a lungo termine, controllato con placebo (PRAISE-2) su amlodipina, in pazienti con insufficienza cardiaca di classe III e IV della classificazione NYHA senza sintomi clinici o particolari segni obiettivi o malattia ischemica di base, in terapia con dosi fisse di ACE-inibitori, digitale, e diuretici, l'amlodipina non ha avuto alcun effetto sulla mortalità cardiovascolare totale. In questa stessa popolazione l'amlodipina è stata associata ad un aumento dei casi di edema polmonare.

Studio clinico sul trattamento per la prevenzione dell'attacco di cuore (ALLHAT)

È stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, di morbilità-mortalità chiamato Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) [*Studio sul Trattamento Antipertensivo e di riduzione dei Lipidi per Prevenire l'Attacco di Cuore*] al fine di confrontare nuoveterapie farmacologiche: amlodipina 2,5-10 mg/die (bloccante dei canali del calcio) o lisinopril 10-40 mg/die (ACE-inibitore) come terapie di prima linea rispetto alla terapia diuretico tiazidica, clortalidone 12,5-25 mg/d nella ipertensione da lieve a moderata.

Un totale di 33.357 pazienti ipertesi con età dai 55 in su sono stati randomizzati e seguiti in media per 4,9 anni. I pazienti avevano almeno un ulteriore fattore di rischio di cardiopatia coronarica, inclusi: precedente infarto miocardico o ictus (> 6 mesi precedenti all'arruolamento) o altre malattie cardiovascolari aterosclerotiche CVD documentate (complessivamente 51,5%), diabete di tipo 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), ipertrofia ventricolare sinistra diagnosticata mediante elettrocardiogramma o ecocardiografia (20,9 %), correntemente fumatore (21,9%).

L'endpoint primario era costituito da cardiopatia coronarica fatale (CHD) o infarto del miocardio non fatale. Nell'endpoint primario non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra la terapia di base con amlodipina e la terapia di base con clortalidone: RR 0,98 95 % CI (0,90-1,07) p=0,65. Tra gli endpoint secondari, l'incidenza di insufficienza cardiaca (componente di un endpoint cardiovascolare combinato e composito) è stata significativamente maggiore nel gruppo dell'amlodipina rispetto al gruppo del clortalidone (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI [1,25-1,52] p<0,001). Tuttavia, non c'era alcuna differenza significativa per tutte le cause di mortalità tra la terapia di base con amlodipina e la terapia di base con clortalidone. RR 0,96 95 % CI [0,89-1,02] p=0,20.

Popolazione pediatrica (6 anni di età ed oltre)

In uno studio con 268 bambini coinvolti di età tra i 6-17 anni con ipertensione prevalentemente secondaria, la comparazione tra una dose da 2,5 mg, e una dose da 5,0 mg di amlodipina con placebo, ha evidenziato che entrambe le dosi riducevano la Pressione Arteriosa Sistemica in maniera significativamente maggiore del placebo. La differenza tra le due dosi non era statisticamente significativa.

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

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (On going Telmisartan da solo e in combinazione con Ramipril, Global Endpoint Trial) e VA NEPHRON-D (nefropatia Veterans

Affairs in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è uno studio condotto su pazienti con una storia di malattia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 accompagnate da prove di danno d'organo. VA NEPHRON-D è uno studio condotto su pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno mostrato alcun significativo effetto benefico sulla funzionalità renale e/o su eventi cardiovascolari e sulla mortalità, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, insufficienza renale acuta e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Date le loro proprietà farmacodinamiche simili, questi risultati sono rilevanti anche per altri ACE-inibitori e antagonisti dell'angiotensina II.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in diabete di tipo 2 utilizzando endpoint cardiovascolare e danno renale) è uno studio condotto per verificare il beneficio dell'aggiunta di aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un bloccante 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 esiti avversi. Morte cardiovascolare e ictus erano entrambi numericamente più frequente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi ed eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati segnalati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Ramipril

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, ramipril è rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale: il picco della concentrazione plasmatica di ramipril viene raggiunto entro un'ora. Sulla base del recupero urinario, l'entità dell'assorbimento è pari ad almeno il 56% e non è significativamente influenzata dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale. La biodisponibilità del metabolita attivo ramiprilato dopo la somministrazione orale di 2,5 mg e 5 mg di ramipril è del 45%.

Il picco di concentrazione plasmatica di ramiprilato, unico metabolita attivo del ramipril è raggiunto 2-4 ore dopo l'assunzione di ramipril. Dopo somministrazione una volta al giorno delle consuete dosi giornaliere di ramipril, le concentrazioni plasmatiche di ramiprilato allo stato stazionario, vengono raggiunte all'incirca entro il quarto giorno di trattamento.

Distribuzione

Il legame di ramipril con le proteine seriche è di circa il 73% e quello del ramiprilato è di circa il 56%.

Biotrasformazione

Ramipril è quasi completamente metabolizzato a ramiprilato, estere della dichetopiperazina, forma acida della dichetopiperazina, e glucuronidi di ramipril e del ramiprilato.

Eliminazione

L'escrezione dei metaboliti primariamente avviene soprattutto per via renale.

Le concentrazioni plasmatiche di ramiprilato diminuiscono in maniera polifasica. A causa del suo potente, saturabile legame all'enzima ACE e della lenta dissociazione dall'enzima stesso,

il ramiprilato, a concentrazioni plasmatiche molto basse, mostra una prolungata fase terminale di eliminazione.

Dopo somministrazione di dosi multiple giornaliere di ramipril, l'emivita effettiva delle concentrazioni di ramiprilato è stata di 13-17 ore per le dosi da 5-10 mg e più lunga per le dosi più basse da 1,25-2,5 mg. Tale differenza è legata alla capacità saturabile dell'enzima di legare il ramiprilato.

Una singola dose orale da 10 mg di ramipril ha prodotto un livello non rilevabile nel latte materno. Tuttavia l'effetto della somministrazione di dosi multiple non è noto.

Pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2)

L'escrezione renale di ramiprilato è ridotta nei pazienti con funzionalità renale alterata, e la clearance renale di ramiprilato è proporzionalmente legata alla clearance della creatinina. Ciò determina concentrazioni plasmatiche elevate di ramiprilato, che si riducono più lentamente rispetto ai soggetti con funzione renale normale.

Pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2)

Nei pazienti con funzionalità epatica alterata, il metabolismo di ramipril a ramiprilato è ritardata, a causa della diminuzione dell'attività delle esterasi epatiche, e i livelli plasmatici di ramipril in questi pazienti risultano aumentati. Il picco di concentrazioni di ramiprilato in questi pazienti, tuttavia, non è differente da quello osservato nei soggetti con funzione epatica normale.

Amlodipina

Assorbimento, distribuzione, legame alle proteine plasmatiche

Dopo la somministrazione orale di dosi terapeutiche, l'amlodipina è ben assorbita con un picco nei livelli ematici tra 6-12 ore post dose. La biodisponibilità assoluta è stata stimata essere compresa tra 64 e 80%. Il volume di distribuzione è di circa 21 l/kg. Studi *in vitro* hanno evidenziato che circa il 97,5 % dell'amlodipina circolante è legata alle proteine plasmatiche.

La biodisponibilità dell'amlodipina non è modificata dall'assunzione di cibo.

Biotrasformazione/eliminazione

L'emivita plasmatica di eliminazione terminale è di circa 35-50 ore ed è coerente con il dosaggio di una somministrazione al giorno. L'amlodipina è ampiamente metabolizzata dal fegato e trasformata in metaboliti inattivi con 10 % del composto originario e 60 % dei metaboliti escreti con le urine.

Uso nella compromissione epatica

Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina a pazienti con *compromissione* epatica. I pazienti con insufficienza epatica hanno una ridotta clearance dell'amlodipina con conseguente aumento della emivita e un aumento dell'AUC di circa 40-60%.

Uso negli anziani

L'intervallo di tempo entro il quale viene raggiunto il picco di concentrazione plasmatica dell'amlodipina nei soggetti anziani è simile a quello dei soggetti più giovani. La clearance dell'amlodipina tende ad essere ridotta nei pazienti anziani con conseguente aumento dell'AUC e dell'emivita di eliminazione. Gli aumenti dell'AUC e dell'emivita di

eliminazione nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia erano come quelli attesi per il gruppo dei pazienti anziani sottoposti allo studio.

Uso nei bambini

Uno studio di farmacocinetica di popolazione è stato condotto su 74 bambini ipertesi di età compresa tra 1 e 17 anni (con 34 pazienti tra 6 e 12 anni di età e 28 pazienti tra 13 e 17 anni di età) che hanno ricevuto una dose di amlodipina compresa tra 1,25 e 20 mg somministrata una o due volte al giorno. Nei bambini tra i 6-12 anni e negli adolescenti tra i 13-17 anni la clearance orale tipica (CL/F) era 22,5 e 27,4 L/ora nei maschi, rispettivamente e 16,4 e 21,3 L/ora nelle femmine, rispettivamente. È stata osservata una grande variabilità nell'esposizione tra gli individui. I dati disponibili per i bambini di età inferiore a 6 anni, sono limitati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Correlato con ramipril

La somministrazione orale di ramipril si è rivelata priva di tossicità acuta nei roditori e nei cani.

Sono stati condotti studi nei ratti, nei cani e nelle scimmie che prevedevano la somministrazione orale cronica. Sono state evidenziati indici di alterazioni degli elettroliti plasmatici e alterazioni nel quadro ematico nelle 3 specie.

Come espressione dell'attività farmacodinamica di ramipril, è stato evidenziato un ingrandimento pronunciato dell'apparato juxtaglomerulare nel cane e nella scimmia a partire da dosi giornaliere di 250 mg/kg/die. Ratti, cani e scimmie hanno tollerato dosi giornaliere di 2, 2,5 e 8 mg/kgpc/die rispettivamente senza effetti nocivi.

Studi di tossicologia riproduttiva nel ratto, nel coniglio e nella scimmia non hanno evidenziato alcuna proprietà teratogena.

La fertilità non è stata modificata nei ratti maschi o femmine.

La somministrazione di ramipril a ratti femmina durante il periodo di gestazione e di allattamento, alle dosi giornaliere di 50 mg/kg di peso corporeo o più alte, ha prodotto un danno renale irreversibile (dilatazione della pelvi renale) nella prole.

Il test estensivo di mutagenicità, condotto utilizzando vari sistemi di prova, non ha fornito alcuna indicazione che il ramipril possieda proprietà mutageniche o genotossiche.

Correlato con amlodipina

Tossicologia riproduttiva

Studi sulla riproduzione condotti sui ratti e su topi hanno evidenziato un ritardo nel parto, un prolungamento del travaglio e una ridotta sopravvivenza dei cuccioli a dosaggi circa 50 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo espressa in mg/kg.

Compromissione della fertilità

Non vi era alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (maschi per 64 giorni e femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) con dosi fino a 10 mg/kg/giorno (8 volte* la dose massima raccomandata nell'uomo pari a 10 mg, espressa in mg/m²). Nel ratto, in un altro studio, i ratti maschi sono stati trattati con amlodipina besilato per 30 giorni alla dose comparabile con il dosaggio nell'uomo espressa in mg/kg, è stata osservata una diminuzione plasmatica dell'ormone follicolo-stimolante e del testosterone oltre ad una diminuzione della densità dello sperma, del numero di spermatozoi maturi e delle cellule del Sertoli.

Carcinogenesi, mutagenesi

Ratti e topi trattati con amlodipina somministrata con la dieta per due anni, a concentrazioni calcolate per fornire livelli di dosaggio giornaliero di 0,5, 1,25, e 2,5 mg/kg/die non hanno evidenziato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più elevata (per i topi, simile a, e per i ratti a due volte* la dose clinica massima raccomandata di 10 mg espressa in mg/m²) era vicina alla dose massima tollerata per i topi, ma non per i ratti.

Studi di mutagenicità non hanno evidenziato effetti correlati al farmaco sia a livello genico che cromosomico.

*Basato su un paziente di 50 kg di peso

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Crospovidone
Ipromellosa
Cellulosa microcristallina
Glicerolo dibeenato

Involucro della capsula (2,5 mg/2,5 mg)

Ferro ossido rosso (E172)
Biossido di titanio (E171)
Gelatina

Involucro della capsula (5 mg/5 mg)

Blu brillante FCF-FD&C Blue 1 (E133)
Rosso allura AC-FD&C Red 40 (E129)
Biossido di titanio (E171)
Gelatina

Involucro della capsula (5 mg/10 mg)

Ferro ossido rosso (E172)
Biossido di titanio (E171)
Azorubina, carmoisina (E122)
Indigotina –FD&C Blue2 (E132)
Gelatina

Involucro della capsula (10 mg/5 mg)

Ferro ossido rosso (E172)
Biossido di titanio (E171)
Blu brillante FCF-FD&C Blue 1 (E133)
Rosso allura AC-FD&C Red 40 (E129)
Gelatina

Involucro della capsula (10 mg/10 mg)

Azorubina, carmoisina (E122)
Indigotina –FD&C Blue2 (E132)

Biossido di titanio (E171)
Gelatina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiori ai 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

AT/H/0469/001-005/DC

10 e 30 capsule rigide in blister OPA/Al/PVC/Al, in scatola di cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Qualsiasi prodotto farmaceutico inutilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità alla normativa locale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.,
Via Isonzo, 71
04100 Latina

8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042384014	-	"2,5MG/2,5MG CAPSULE RIGIDE"	10	CAPSULE	IN	BLISTER
OPA/AL/PVC/AL						
042384026	-	"2,5MG/2,5MG CAPSULE RIGIDE"	30	CAPSULE	IN	BLISTER
OPA/AL/PVC/AL						
042384038	-	"5MG/5MG CAPSULE RIGIDE"	10	CAPSULE	IN	BLISTER
OPA/AL/PVC/AL						
042384040	-	"5MG/5MG CAPSULE RIGIDE"	30	CAPSULE	IN	BLISTER
OPA/AL/PVC/AL						
042384053	-	"5MG/10MG CAPSULE RIGIDE"	10	CAPSULE	IN	BLISTER
OPA/AL/PVC/AL						
042384065	-	"5MG/10MG CAPSULE RIGIDE"	30	CAPSULE	IN	BLISTER
OPA/AL/PVC/AL						

042384077 - "10MG/5MG CAPSULE RIGIDE" 10 CAPSULE IN BLISTER
OPA/AL/PVC/AL
042384089 - "10MG/5MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER
OPA/AL/PVC/AL
042384091 - "10MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 10 CAPSULE IN BLISTER
OPA/AL/PVC/AL
042384103 - "10MG/10MG CAPSULE RIGIDE" 30 CAPSULE IN BLISTER
OPA/AL/PVC/AL

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DI AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Gennaio 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco