

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ramipril e Amlodipina Krka 5 mg/5 mg capsule rigide
Ramipril e Amlodipina Krka 5 mg/10 mg capsule rigide
Ramipril e Amlodipina Krka 10 mg/5 mg capsule rigide
Ramipril e Amlodipina Krka 10 mg/10 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

5 mg/5 mg capsule rigide:

Ogni capsula rigida contiene 5 mg di ramipril e 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

5 mg/10 mg capsule rigide:

Ogni capsula rigida contiene 5 mg di ramipril e 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

10 mg/5 mg capsule rigide:

Ogni capsula rigida contiene 10 mg di ramipril e 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

10 mg/10 mg capsule rigide:

Ogni capsula rigida contiene 10 mg di ramipril e 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula)

5 mg/5 mg capsule rigide:

Il corpo della capsula è colore arancione-marrone con impresso il marchio nero 0505. Il cappuccio della capsula è colore arancione-marrone. Il contenuto della capsula è polvere da bianca a quasi bianca con possibili cristalli. Dimensione della capsula n° 2.

5 mg/10 mg capsule rigide:

Il corpo della capsula è da bianco a quasi bianco con impresso il marchio grigio 0510. Il cappuccio della capsula è colore rosso-marrone. Il contenuto della capsula è polvere da bianca a quasi bianca con possibili cristalli. Dimensione della capsula n° 0.

10 mg/5 mg capsule rigide:

Il corpo della capsula è da bianco a quasi bianco con impresso il marchio nero 1005. Il cappuccio della capsula è colore arancione-marrone. Il contenuto della capsula è polvere da bianca a quasi bianca con possibili cristalli. Dimensione della capsula n° 0.

10 mg/10 mg capsule rigide:

Il corpo della capsula è colore rosso-marrone con impresso il marchio bianco 1010. Il cappuccio della capsula è colore rosso-marrone. Il contenuto della capsula è polvere da bianca a quasi bianca con possibili cristalli. Dimensione della capsula n° 0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ramipril e Amlodipina Krka è indicato per il trattamento dell'ipertensione come terapia sostitutiva nei pazienti adeguatamente controllati con i singoli prodotti somministrati in concomitanza con lo stesso livello di dosaggio della combinazione, ma in compresse separate.

4.2 Posologia e metodo di somministrazione

Posologia

La dose giornaliera raccomandata è di una capsula del dosaggio scelto.
La combinazione a dose fissa non è adatta per l'inizio della terapia.

Prima di passare a Ramipril e Amlodipina Krka i pazienti devono essere controllati con dosi stabili dei monocomponenti assunti nello stesso momento. La dose di Ramipril e Amlodipina Krka deve essere basata sulle dosi dei singoli componenti della combinazione al momento del cambio.

Se è necessaria una modifica del dosaggio, deve essere effettuata una titolazione individuale dei monocomponenti in combinazione libera.

Popolazioni speciali

Pazienti trattati con diuretici

Nei pazienti trattati con diuretici si raccomanda cautela, in quanto in questi pazienti si può verificare deplezione di fluido e/o salina. Devono essere monitorate la funzione renale e il livello di potassio sierico.

Pazienti con danno renale

Per trovare la dose iniziale ottimale e la dose di mantenimento dei pazienti con danno renale, i pazienti devono essere titolati individualmente con i singoli componenti di amlodipina e ramipril.

Durante il trattamento con Ramipril e Amlodipina Krka devono essere monitorate la funzione renale e il livello di potassio sierico. Nel caso di un peggioramento della funzionalità renale, l'uso di Ramipril e Amlodipina Krka deve essere interrotto e sostituito con i componenti singoli adeguatamente adattati.

La dose giornaliera di ramipril nei pazienti con danno renale deve essere basata sulla clearance della creatinina (vedere paragrafo 5.2).

- se la clearance della creatinina è ≥ 60 ml/min, non è necessario adattare la dose iniziale (2,5 mg/giorno); la dose massima giornaliera di ramipril è 10 mg;
- se la clearance della creatinina è tra 30-60 ml/min, non è necessario adattare la dose iniziale (2,5 mg/giorno); la dose massima giornaliera di ramipril è 5 mg;
- se la clearance della creatinina è tra 10-30 ml/min, la dose iniziale è di 1,25 mg/giorno e la dose massima giornaliera di ramipril è 5 mg;
- nei pazienti ipertesi emodializzati: ramipril è lievemente dializzabile; la dose iniziale è di 1,25 mg/giorno e la dose massima giornaliera di ramipril è 5 mg; il medicinale deve essere somministrato poche ore dopo l'emodialisi.

Per i pazienti con danno renale non è richiesto nessun adattamento della dose di amlodipina. L'amlodipina non è dializzabile. L'amlodipina deve essere somministrata con particolare cautela ai pazienti sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza epatica

In caso di insufficienza epatica l'eliminazione di amlodipina può essere allungata. Non è stato stabilito l'esatto dosaggio raccomandato relativo ad amlodipina, ma il medicinale deve essere somministrato con particolare cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti con compromissione epatica, il trattamento con ramipril deve essere iniziato solo sotto stretto controllo medico e la dose massima giornaliera di ramipril è 2,5 mg.

Non sono consentite dosi di 2,5 mg di ramipril con questo medicinale.

Pazienti anziani

La dose usuale di amlodipina può essere somministrata alle persone anziane, tuttavia si deve prestare attenzione quando la dose viene aumentata (vedere paragrafo 5.2).

La dose iniziale di ramipril deve essere più bassa e successivamente la titolazione della dose deve essere più graduale a causa della maggiore probabilità di reazioni avverse. La somministrazione di Ramipril e Amlodipina Krka non è raccomandata nei pazienti molto anziani e fragili.

Popolazione pediatrica

Ramipril e Amlodipina Krka non è raccomandato per l'uso in bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età a causa della mancanza di dati di sicurezza e di efficacia.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Le capsule devono essere assunte per via orale ogni giorno alla stessa ora del giorno con o senza cibo. Non devono essere masticate o frantumate. Non devono essere assunte con succo di pompelmo.

4.3 Controindicazioni

Correlate a ramipril:

- Storia di angioedema (ereditario, idiopatico o dovuto ad un precedente angioedema con ACE inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina II)
- Trattamenti extracorporei che portano il sangue a contatto con superfici caricate negativamente (vedere paragrafo 4.5)
- Significativa stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale in un unico rene funzionante
- 2° e 3° trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Ramipril non deve essere usato nei pazienti con stati di ipotensione o emodinamicamente instabili
- Uso concomitante di Ramipril e Amlodipina Krka con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito o compromissione renale (GFR <60 ml / min / 1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1)
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Ramipril e amlodipina Krka non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

Correlate ad amlodipina:

- Ipotensione grave.
- Shock (incluso shock cardiaco).
- Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (per es. alto grado di stenosi aortica).
- Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto acuto del miocardio.

Correlate a ramipril/amlodipina:

- Tutte le controindicazioni relative a ciascun monocomponente, come indicato sopra, dovrebbero valere anche per la combinazione fissa di ramipril/amlodipina.
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad ogni altro ACE inibitore (Inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina), derivati dell'idropiridina o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tutte le avvertenze relative ai monocomponenti, elencate sotto, possono essere applicate anche alla combinazione fissa di ramipril/amlodipina.

Correlate a ramipril:

Popolazioni speciali

Gravidanza

La terapia con ACE-inibitori, come il ramipril, o con gli Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRAs) non deve essere iniziata durante la gravidanza. A meno che non sia considerata essenziale una terapia con ACE inibitori/AIIRAs, per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con 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, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Pazienti particolarmente a rischio di ipotensione

- Pazienti con iper-attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone

I pazienti con iper-attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone possono incorrere in un notevole calo acuto della pressione arteriosa e nel deterioramento della funzione renale dovuto all'inibizione dell'ACE, specialmente quando l'ACE-inibitore o un diuretico in associazione sono somministrati per la prima volta o al primo incremento della dose.

Deve essere prevista un'attivazione rilevante del sistema renina-angiotensina-aldosterone ed è necessaria una supervisione medica che includa il monitoraggio della pressione, per esempio in:

- Pazienti con ipertensione grave.
- Pazienti con insufficienza cardiaca congestizia scompensata.
- Pazienti con ostruzione emodinamicamente rilevante all'afflusso o al deflusso ventricolare sinistro (ad es. stenosi valvolare aortica o mitralica).
- Pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale con secondo rene funzionante.
- Pazienti in cui è presente o può svilupparsi deplezione di fluidi o di sali (inclusi i pazienti in trattamento con diuretici).
- Pazienti con cirrosi epatica e/o ascite.
- Pazienti che si sottopongono ad interventi chirurgici importanti o anestesia con farmaci che causano ipotensione.

In genere si raccomanda di correggere la disidratazione, l'ipovolemia o la deplezione dei sali prima di iniziare il trattamento (tuttavia, nei pazienti con insufficienza cardiaca, tale azione correttiva deve essere attentamente valutata rispetto al rischio di un sovraccarico).

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.

- Insufficienza cardiaca transitoria o persistente dopo infarto del miocardio.
- Pazienti a rischio di ischemia cardiaca o cerebrale in caso di ipotensione acuta.

La fase iniziale del trattamento richiede un attento controllo medico.

Anziani

Vedere paragrafo 4.2.

Chirurgia

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

Monitoraggio della funzione renale

La funzione renale deve essere valutata prima e durante il trattamento, e la dose deve essere aggiustata in particolare nelle prime settimane di trattamento. In pazienti con insufficienza renale è richiesto un monitoraggio particolarmente attento (vedere paragrafo 4.2). C'è il rischio di un danno della funzione renale, in particolare in 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 il ramipril (vedere paragrafo 4.8).

In caso di angioedema il ramipril deve essere interrotto.

La terapia di emergenza deve essere iniziata immediatamente. Il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per almeno 12 – 24 ore e dimesso dopo la completa risoluzione dei sintomi.

L'angioedema intestinale è stato riportato nei pazienti trattati con ACE inibitori incluso ramipril (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito).

L'uso concomitante degli ACE-inibitori e di sacubitril/valsartan è controindicato in considerazione dell'aumento del rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di ramipril. Il trattamento con ramipril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (rigonfiamento delle vie aeree o della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5).

Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente che sta già assumendo un ACE-inibitore.

Reazioni anafilattiche durante terapie desensibilizzanti

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

Monitoraggio elettrolitico: iperpotassiemia

In alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso ramipril, è stata osservata iperpotassiemia. Gli ACE-inibitori possono causare iperpotassiemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. Tuttavia, i pazienti a rischio di iperpotassiemia includono quelli con insufficienza renale, di età (> 70 anni), con diabete mellito non controllato o quelli che utilizzano sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o altri principi attivi (per es. eparina, trimetoprim o cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina) che aumentano il livello plasmatico del potassio o che presentano condizioni come disidratazione, scompenso cardiaco acuto o acidosi metabolica. Se l'uso di una delle sopracitate sostanze è ritenuto necessario, si raccomanda un regolare monitoraggio del potassio sierico e della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.5).

Monitoraggio elettrolitico: iponatriemia

E' stata osservata Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH) e la successiva iponatriemia in alcuni pazienti trattati con ramipril. E' raccomandato di monitorare regolarmente i livelli di sodio nel siero negli anziani e in altri pazienti a rischio di iponatriemia.

Neutropenia/agranulocitosi

Sono state osservate raramente neutropenia/agranulocitosi, così come trombocitopenia e anemia, è stata riportata anche depressione del midollo osseo. Si raccomanda di monitorare il numero dei globuli bianchi per permettere l'individuazione di una possibile leucopenia. Si consiglia un monitoraggio più frequente nella fase iniziale del trattamento e in pazienti con compromessa funzionalità renale, nei pazienti con concomitanti patologie del collagene (ad es. lupus eritematoso o sclerodermia) e in quelli trattati con medicinali che possono causare alterazioni del quadro ematico (vedere paragrafi 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, il ramipril può essere meno efficace nell'abbassare la pressione nelle popolazioni nere e rispetto a quelle di altre etnie, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di ipertensione a basso livello di renina nelle popolazioni nere ipertese.

Tosse

Con l'uso di ACE-inibitori, è stata riportata tosse. Solitamente, la tosse è non produttiva, persistente e si risolve con l'interruzione della terapia. La tosse da ACE-inibitori deve essere considerata nella diagnosi differenziale della tosse.

Correlate ad amlodipina:

Nelle crisi ipertensive la sicurezza e l'efficacia di amlodipina non sono state stabilite.

Pazienti con insufficienza cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela. In uno studio a lungo termine, controllato verso placebo, in pazienti con grave insufficienza cardiaca (grado III e IV della classificazione NYHA) l'incidenza riferita di edema polmonare è stata più elevata nel gruppo trattato con amlodipina rispetto al gruppo placebo (vedere paragrafo 5.1).

I calcio antagonisti, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, poiché possono aumentare i rischi di eventi cardiovascolari futuri e di mortalità.

Uso nei pazienti con compromissione epatica

L'emivita di amlodipina è prolungata e i valori di AUC sono più elevati nei pazienti con funzionalità epatica compromessa; non sono state stabilite raccomandazioni sulla dose. Pertanto amlodipina deve essere iniziata alla dose più bassa dell'intervallo di dose e deve essere usata con cautela sia all'inizio del trattamento che all'aumento della dose. In pazienti affetti da grave compromissione epatica possono essere necessari una titolazione della dose graduale e un attento monitoraggio.

Pazienti anziani

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

Pazienti con danno renale

In questi pazienti amlodipina può essere usata a dosi normali. I cambiamenti nelle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlati al grado di compromissione renale. Amlodipina non è dializzabile.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Correlate a ramipril:

Associazioni controindicate

Trattamenti extracorporei che portano a contatto il sangue con superfici a carica negativa quali dialisi o emofiltrazione con membrane ad alto flusso (per es. membrane poliacrilonitriliche) 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 questo tipo di trattamento, deve essere considerato l'uso di membrane per dialisi differenti o di una classe differente di antipertensivi. L'uso concomitante di ACE-inibitori con sacubitril/valsartan è controindicato poiché aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Precauzioni per l'uso

Sali di potassio, eparina, diuretici risparmiatori di potassio e altri principi attivi che aumentano i livelli del potassio nel sangue (inclusi gli antagonisti dell'Angiotensina II, tacrolimus, ciclosporina). Può verificarsi iperpotassiemia, quindi è richiesto un monitoraggio attento dei livelli sierici del potassio. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare cilazapril in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimoxazolo (trimetoprim/sulfametoxazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore del potassio come l'amiloride. L'associazione di cilazapril con i farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata

Ciclosporina

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

Eparina

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

Farmaci antipertensivi (per es. diuretici) ed altri farmaci 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 possibile potenziamento del rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.2 per i diuretici).

Duplici blocco del Sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) con ACE inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren

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).

Vasopressori simpaticomimetici ed altre sostanze (per 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 altri farmaci che possono alterare il quadro ematico: aumento del rischio 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 può subire un aumento. I livelli sierici di litio devono essere controllati.

Agenti antidiabetici inclusa insulina: possono verificarsi reazioni ipoglicemiche. E' raccomandato un monitoraggio della glicemia.

Farmaci antinfiammatori non steroidei ed acido acetilsalicilico: deve essere prevista una possibile riduzione dell'effetto antipertensivo di ramipril. Inoltre, una terapia concomitante con ACE-inibitori e

FANS può accrescere il rischio di peggioramento della funzionalità renale e aumentare la potassiemia.

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumentato rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4)

Correlate ad amlodipina:

Effetti di altri medicinali su amlodipina

Inibitori del CYP3A4: L'uso concomitante di amlodipina con inibitori forti o moderati di CYP3A4 (inibitori della proteasi, antifungini azolitici, macrolidi come eritromicina, verapamil o diltiazem) può causare aumenti significativi nell'esposizione ad amlodipina. La traduzione clinica di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciata negli anziani. Pertanto può essere necessario un monitoraggio clinico e un aggiustamento della dose.

Claritromicina: La claritromicina è un inibitore del CYP3A4. C'è un aumentato rischio di ipotensione nei pazienti che assumono claritromicina con amlodipina. È raccomandata una attenta osservazione dei pazienti quando l'amlodipina è somministrata in concomitanza con claritromicina.

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

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché la biodisponibilità può essere aumentata in alcuni pazienti causando un aumento degli effetti di riduzione della pressione sanguigna.

Dantrolene (infusione): negli animali, dopo somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare in associazione con iperpotassiemia. A causa del rischio di iperpotassiemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di calcioantagonisti quali amlodipina in pazienti sensibili a ipertermia maligna e nella gestione dell'ipertermia maligna.

Effetti di amlodipina su altri medicinali

Gli effetti di riduzione della pressione sanguigna di amlodipina si sommano agli effetti di riduzione della pressione sanguigna di altri medicinali con proprietà antipertensiva.

Tacrolimus: Vi è il rischio di aumento dei livelli ematici di tacrolimus quando co-somministrato con amlodipina ma non è stata completamente compresa la farmacocinetica di questa interazione. Al fine di evitare la tossicità di tacrolimus, la somministrazione di amlodipina in un paziente trattato con tacrolimus richiede il monitoraggio dei livelli ematici di tacrolimus e di un aggiustamento della dose di tacrolimus quando opportuno.

Inibitori del target della rapamicina (mTOR): gli inibitori mTOR come sirolimus, temsirolimus e everolimus sono substrati del CYP3A. L'amlodipina è un debole inibitore del CYP3A. Con l'uso concomitante di inibitori mTOR, l'amlodipina può aumentare l'esposizione degli inibitori mTOR.

Ciclosporina: Nessuno studio di interazione farmacologica sono stati condotti con ciclosporina e amlodipina in volontari sani o altre popolazioni ad eccezione dei pazienti con trapianto renale, dove

sono stati osservati aumenti della concentrazione variabile di valle (media 0% - 40%) di ciclosporina. Occorre prestare attenzione al monitoraggio dei livelli di ciclosporina in pazienti con trapianto renale con amlodipina, e deve essere necessaria una riduzione della dose di ciclosporina.

Simvastatina: La somministrazione concomitante di dosi multiple di 10 mg di amlodipina con 80 mg di simvastatina ha causato un aumento del 77% nell'esposizione a simvastatina rispetto alla simvastatina in monoterapia. Limitare la dose di simvastatina nei pazienti in trattamento con amlodipina fino a 20 mg al giorno.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Di seguito vengono dati gli effetti dei singoli componenti di questo medicinale di combinazione sulla gravidanza e l'allattamento:

Ramipril e Amlodipina Krka non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza ed è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza.

Ramipril e Amlodipina Krka non è raccomandato durante l'allattamento. La decisione di continuare/interrompere l'allattamento al seno o continuare/interrompere la terapia con Ramipril e Amlodipina Krka deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con amlodipina per la madre.

Gravidanza

Correlate a ramipril:

Ramipril e Amlodipina Krka non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4) ed è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito di esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento di tale rischio. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi 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 l'ACE-inibitore deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione agli ACE-inibitori durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (funzione renale ridotta, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi l'esposizione ad un ACE-inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto ACE-inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione, oliguria e iperpotassiemia (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

Correlate ad amlodipina:

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

In studi sugli animali, è stata osservata tossicità riproduttiva a dosi elevate (vedere paragrafo 5.3).

L'uso in gravidanza è raccomandato solo quando non vi siano alternative più sicure e quando la malattia in sé comporti un rischio maggiore per la madre e per il feto.

Allattamento

Correlate a ramipril:

Poiché sono disponibili informazioni insufficienti per quanto riguarda l'uso di ramipril durante l'allattamento (vedere paragrafo 5.2), ramipril non è raccomandato e sono preferibili trattamenti alternativi con migliori profili di sicurezza stabiliti durante l'allattamento, specialmente quando si allatta un neonato o un bambino pretermine.

Correlate 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. La decisione di continuare/interrompere l'allattamento al seno o continuare/interrompere la terapia con amlodipina deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con amlodipina per la madre.

Fertilità

In alcuni pazienti trattati con i calcioantagonisti sono stati riferiti cambiamenti biochimici reversibili della testa degli spermatozoi. I dati sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità sono insufficienti. In uno studio sul ratto, sono stati riscontrati effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

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

Ramipril e Amlodipina Krka può avere un'influenza minima o moderata sulla capacità di guidare ed utilizzare macchinari.

Alcuni effetti indesiderati (per es. sintomi del calo pressorio quali capogiri, mal di testa, stanchezza) possono interferire con la capacità di concentrazione e di reazione del paziente, e perciò rappresentano un rischio in situazioni in cui queste capacità siano particolarmente importanti (per es. usare macchinari o guidare veicoli).

Questo può verificarsi in modo particolare all'inizio del trattamento o quando si sta sostituendo un'altra terapia.

Si deve prestare cautela specialmente all'inizio del trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di ramipril include tosse secca persistente e reazioni dovute a ipotensione.

Reazioni avverse gravi includono ictus, infarto del miocardio, angioedema, iperpotassiemia, insufficienza renale o epatica, pancreatite, reazioni cutanee gravi e neutropenia / agranulocitosi.

Le reazioni avverse più comunemente riferite durante il trattamento sono sonnolenza, capogiri, cefalea, palpitazioni, vampate, dolore addominale, nausea, gonfiore delle caviglie, edema e affaticamento.

Elenco in formato tabulare delle reazioni avverse

La frequenza degli effetti indesiderati viene definita utilizzando la seguente convenzione:

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).

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante il trattamento con ramipril e amlodipina separatamente:

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Ramipril	Amlodipina
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Eosinofilia	
	Raro	Diminuzione del numero dei globuli bianchi (inclusa neutropenia o agranulocitosi), diminuzione del numero dei globuli rossi, diminuzione dell'emoglobina, diminuzione del numero delle piastrine	
	Molto raro		Leucocitopenia Trombocitopenia
	Non nota	Danno al midollo osseo, pancitopenia, anemia emolitica	
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro		Reazione allergiche
	Non nota	Reazioni anafilattiche o anafilattoidi, aumento degli anticorpi antinucleari	
Patologie endocrine	Non nota	Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Aumento del potassio nel sangue	
	Non comune	Anoressia, diminuzione dell'appetito	
	Molto raro		Iperglicemia
	Non nota	Diminuzione del potassio nel sangue	
Disturbi psichiatrici	Non comune	Umore depresso, ansia, nervosismo, irrequietezza, disturbi del sonno, inclusa sonnolenza.	Insonnia Cambiamenti d'umore (inclusa ansia) Depressione
	Raro	Stato confusionale	Confusione
	Non nota	Disturbi dell'attenzione	
Patologie del sistema nervoso	Comune	Mal di testa, capogiri	Sonnolenza, capogiri, cefalea (soprattutto all'inizio del trattamento)
	Non comune	Vertigini, parestesia, ageusia, disgeusia.	Tremore, disgeusia, sincope, ipoestesia, parestesia
	Raro	Tremore, disordini dell'equilibrio	

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Ramipril	Amlodipina
	Molto raro		Ipertonia Neuropatia periferica
	Non nota	Ischemia cerebrale compreso ictus ischemico e attacco ischemico transitorio, capacità psicomotorie alterate, sensazione di bruciore, parosmia	Disordine extrapiramidale
Patologie dell'occhio	Non comune	Disturbi della vista, inclusa visione offuscata	Disturbi visivi (inclusa diplopia)
	Raro	Congiuntivite	
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune		Tinnito
	Raro	Compromissione dell'udito, tinnito	
Patologie cardiache	Comune		Palpitazioni
	Non comune	Ischemia miocardica, compresa angina pectoris o infarto del miocardio, tachicardia, aritmia, palpitazioni, edema periferico	Aritmia (inclusa bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)
	Molto raro		Infarto miocardico
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione ortostatica, diminuzione della pressione del sangue, 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	Dispnea
	Non comune	Broncospasmo incluso aggravamento dell'asma, congestione nasale	Tosse, rinite
Patologie gastrointestinali	Comune	Infiammazione gastrointestinale, disturbi della digestione, disturbi addominali, dispepsia, diarrea, nausea, vomito	Dolore addominale, nausea, dispepsia, alterazione delle abitudini intestinali (incluse diarrea e costipazione)
	Non comune	Pancreatite (con gli ACE-inibitori sono stati riportati molto eccezionalmente casi ad esito fatale), aumento degli enzimi epatici, angioedema del piccolo	Vomito, bocca secca

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Ramipril	Amlodipina
		intestino inclusa gastrite, costipazione, bocca secca	
	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	Ictero colestatico, danno epatocellulare	
	Molto raro		Epatite, ittero, aumento degli enzimi epatici*
	Non nota	Epatite colestatica o citolitica (l'esito fatale è stato molto eccezionale)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea, in particolare maculopapulare	
	Non comune	Angioedema; in casi veramente eccezionali, l'ostruzione delle vie aeree dovuta all'angioedema può avere esito fatale; prurito, iperidrosi	Alopecia, porpora, scolorimento della pelle, iperidrosi, prurito eruzione cutanea, esantema, orticaria
	Raro	Dermatite esfoliativa, esantema, onicolisi	
	Molto raro	Reazione di fotosensibilità	Angioedema, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, Sindrome di Stevens-Johnson, Edema di Quincke, fotosensibilità
	Non nota	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pemfigo, aggravamento della psoriasi, dermatite psoriasiforme, esantema pemfigoide o lichenoido o enantema, alopecia	Necrolisi epidermica tossica
Patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo	Comune	Spasmo muscolare, mialgia	Gonfiore delle caviglie, crampi muscolari
	Non comune	Artralgia	Artralgia, Mialgia, Dolore alla schiena
Patologie renali e urinarie	Non comune	Danno renale inclusa insufficienza renale acuta, aumento della produzione di urine,	Disturbi della minzione, nocturia, aumento della frequenza di minzione

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Ramipril	Amlodipina
		peggioramento di proteinuria preesistente, aumento dell'uremia, aumento della creatininemia	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Impotenza erettile transitoria, diminuzione della libido	Impotenza, ginecomastia
	Non nota	Ginecomastia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune		Edema
	Comune	Dolore al petto, fatica	Affaticamento, astenia
	Non comune	Piressia	Dolore toracico, dolore, malessere
	Raro	Astenia	
Esami diagnostici	Non comune		Aumento di peso, Riduzione di peso

*per la maggior parte coerenti con la colestasi

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono informazioni sul sovradosaggio negli uomini di ramipril/amlodipina.

Correlate a ramipril:

I sintomi associati al sovradosaggio di ACE inibitori possono includere eccessiva vasodilatazione periferica (con marcata ipotensione, shock), bradicardia, disturbi elettrolitici e insufficienza renale. Il paziente deve essere attentamente monitorato ed il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Le misure suggerite includono disintossicazione primaria (lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti) e le misure per ripristinare la stabilità emodinamica, tra cui, la somministrazione di agonisti adrenergici alfa 1 o angiotensina II (angiotensinamide). Il ramiprilato, il metabolita attivo di ramipril è scarsamente rimosso dalla circolazione generale con l'emodialisi.

Correlate ad amlodipina:

Nell'uomo, l'esperienza di sovradosaggio intenzionale è limitata.

Sintomi

I dati disponibili suggeriscono che un evidente sovradosaggio potrebbe risultare in eccessiva vasodilatazione periferica e una possibile tachicardia riflessa. Sono state riferite ipotensione sistemica marcata e probabilmente prolungata fino a ed incluso shock con esito fatale.

Trattamento

Ipotensione clinicamente significativa causata da sovradosaggio di amlodipina richiede un supporto cardiovascolare attivo che include monitoraggio frequente della funzione cardiaca e respiratoria, sollevamento delle estremità e attenzione al volume del fluido circolatorio e alla produzione di urina.

Per ripristinare il tono circolatorio e la pressione sanguigna può essere utile un vasocostrittore, a patto che non vi siano controindicazioni al suo uso. Per invertire gli effetti del blocco del canale del calcio può essere utile la somministrazione di gluconato di calcio per via endovenosa.

In alcuni casi può essere utile la lavanda gastrica. In volontari sani è stato dimostrato che l'uso di carbone fino a 2 ore dopo la somministrazione di amlodipina 10 mg riduce la velocità di assorbimento di amlodipina.

Poiché amlodipina si lega alle proteine plasmatiche in maniera elevata, è improbabile che la dialisi sia di beneficio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina, ACE-inibitori e bloccanti del canale del calcio; codice ATC: C09BB07.

Ramipril

Meccanismo di azione

Il ramiprilato, metabolita attivo del profarmaco ramipril, inibisce l'enzima dipeptidilcarbosipectidasi I (sinonimi: enzima di conversione della angiotensina; chininasi II). Questo enzima, a livello plasmatico e tissutale, catalizza la conversione dell'angiotensina I nella sostanza ad attività vasocostrittrice angiotensina II, e la degradazione del vasodilatatore bradichinina. La ridotta formazione di angiotensina II e l'inibizione della degradazione della bradichinina portano a vasodilatazione.

Poiché l'angiotensina II stimola anche il rilascio di aldosterone, il ramiprilato causa una riduzione nella secrezione dell'aldosterone.

La risposta media agli ACE-inibitori in monoterapia dei pazienti ipertesi neri (afro-caraibica) è più bassa rispetto a quella dei pazienti (di solito questa popolazione di ipertesi ha un basso livello di renina) non neri.

Effetti farmacodinamici

Proprietà anti-ipertensive:

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

Dopo una singola dose orale, nella maggior parte dei pazienti l'azione antipertensiva si manifesta dopo 1-2 ore dall'assunzione. Il picco massimo si raggiunge dopo 3-6 ore dall'assunzione orale. L'effetto antipertensivo di una dose singola si protrae generalmente per 24 ore.

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

L'interruzione brusca della terapia non provoca un aumento rapido di rimbalzo della pressione arteriosa.

Efficacia e sicurezza clinica

Prevenzione cardiovascolare:

È stato effettuato uno studio preventivo controllato con placebo (studio HOPE) in cui ramipril è stato aggiunto alla terapia standard in più di 9.200 pazienti. Sono stati inclusi nello studio pazienti con

aumento del rischio di malattie cardiovascolari seguenti o malattia cardiovascolare aterotrombotica (storia di malattia coronarica, ictus o malattia vascolare periferica) o diabete mellito con almeno un fattore di rischio aggiuntivo (microalbuminuria documentata, ipertensione, elevati livelli di colesterolo totale, lipoproteine a bassa densità livello di colesterolo o il fumo di sigaretta).

Lo studio ha mostrato che il ramipril riduce in modo statisticamente significativo l'incidenza di infarto miocardico, morte per cause cardiovascolari e ictus, da solo e in combinazione (eventi combinati primari).

Tabella 1. Studio HOPE: Risultati principali				
	Ramipril %	Placebo %	Rischio relativo (95% intervallo di confidenza)	Valore p
Tutti i pazienti	n=4,645	N=4,652		
Eventi combinati primari	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
Infarto del miocardio	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Morte per 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
Endpoints secondari				
Morte per altre cause	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
Degenza per angina instabile	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Degenza per insufficienza cardiaca	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Complicanze dovute al diabete	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

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

L'analisi primaria ha mostrato che 117 (6,5%) partecipanti trattati ramipril e 149 (8,4%) trattati con placebo hanno sviluppato nefropatia conclamata, che corrisponde ad una RRR 24%; 95% CI [3 40], $p = 0,027$.

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 dell'associazione 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 inibitore del flusso di ioni calcio appartenente al gruppo delle diidropiridine (bloccanti lenti del canale o antagonisti di ioni calcio) che inibisce l'afflusso degli ioni del calcio nella muscolatura liscia cardiaca e vascolare.

Il meccanismo dell'azione antipertensiva di amlodipina è dovuta ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura vascolare liscia. Il preciso meccanismo per il quale amlodipina riduce l'angina non è stato pienamente compreso ma amlodipina riduce il carico ischemico totale tramite le due azioni seguenti:

1. Amlodipina dilata le arteriole periferiche riducendo così la resistenza periferica totale (post-carico) contro la quale lavora il cuore. Poiché la frequenza cardiaca resta stabile, questa riduzione del carico del cuore riduce il consumo energetico del miocardio e il bisogno di ossigeno.
2. Il meccanismo di azione di amlodipina probabilmente comporta anche dilatazione delle arterie coronariche principali e delle arteriole coronariche sia nelle regioni normali che in quelle ischemiche. Questa dilatazione aumenta l'apporto di ossigeno miocardico in pazienti con spasmo dell'arteria coronarica (di Prinzmetal o angina variante).

Nei pazienti con ipertensione, il dosaggio una volta al giorno fornisce riduzioni clinicamente significative della pressione sanguigna sia in posizione supina che sdraiata per un intervallo di 24 ore. Poiché l'azione inizia lentamente, la somministrazione dell'amlodipina non conduce a ipotensione acuta.

Amlodipina non è stata associata ad effetti metabolici avversi o ad alterazioni nei valori dei lipidi plasmatici ed è idonea per l'uso in pazienti con asma, diabete e gotta.

Uso nei pazienti con insufficienza cardiaca

Studi di emodinamica ed esercizio basati su studi clinici controllati in pazienti con insufficienza cardiaca di classe II-IV della classificazione NYHA hanno mostrato che amlodipina non conduce deterioramento clinico, misurato come tolleranza all'esercizio, frazione di eiezione ventricolare sinistra e sintomatologia clinica.

Uno studio controllato con placebo (PRAISE) disegnato per valutare pazienti con insufficienza cardiaca di classe II-IV della classificazione NYHA trattati con digossina, diuretici e ACE inibitori ha mostrato che amlodipina non conduce ad alcun aumento del rischio di mortalità e morbilità combinata in pazienti con insufficienza cardiaca.

In uno studio di follow-up, a lungo termine, controllato con placebo (PRAISE 2) con amlodipina in pazienti con insufficienza cardiaca di classe III e IV della classificazione NYHA senza sintomi clinici o risultati oggettivi che suggeriscano una malattia ischemica latente, trattati con dosi stabili di ACE inibitori, digitale e diuretici, amlodipina non ha avuto effetto sulla mortalità totale o cardiovascolare. In questa stessa popolazione amlodipina è stata associata ad un aumento dei casi di edema polmonare.

Studio sul trattamento per la prevenzione di attacchi cardiaci (ALLHAT)

Uno studio di mortalità-morbilità randomizzato in doppio cieco chiamato ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) è stato eseguito per comparare le più

recenti terapie farmacologiche: amlodipina 2,5-10 mg/die (calcioantagonista) o lisinopril 10-10 mg/die (ACE inibitore) come terapie di prima linea rispetto al diuretico tiazidico, al clortalidone 12,5-25 mg/die nell'ipertensione da lieve a moderata.

Un totale di 33.357 pazienti ipertesi di età pari o superiore a 55 anni sono stati randomizzati e seguiti per una media di 4,9 anni. I pazienti presentavano almeno uno dei fattori di rischio aggiuntivi per coronaropatia, inclusi: precedente infarto del miocardio o ictus (> 6 mesi prima dell'arruolamento) o altre patologie aterosclerotiche documentate (51,5% totale), diabete di tipo 2 (36,1%), colesterolo HDL <35 mg/dL (11,6%), ipertrofia ventricolare sinistra diagnosticata tramite elettrocardiogramma o ecocardiografia (20,9%), tabagismo in corso (21,9%).

L'endpoint primario era un endpoint composito di coronaropatia fatale o infarto del miocardio non fatale. Non c'è stata differenza significativa nell'endpoint primario tra la terapia a base di amlodipina e quella a base di clortalidone: RR 0,98 95% IC (0,90-1,07) p=0,65. Tra gli endpoint secondari, l'incidenza di cardiopatia (componente di un endpoint composito cardiovascolare combinato) è stata significativamente più elevata nel gruppo di amlodipina rispetto al gruppo di clortalidone (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% IC [1,25-1,52] p<0,001). Tuttavia, non c'è stata differenza significativa nella mortalità per tutte le cause tra la terapia a base di amlodipina e quella a base di clortalidone RR 0,96 95% IC [0,89-1,02] p=0,20.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Ramipril

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il ramipril viene rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale: il picco della concentrazione plasmatica di ramipril viene raggiunto entro un'ora. Sulla base del recupero urinario, l'assorbimento è pari ad almeno il 56% e non è influenzato in modo significativo dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale. La biodisponibilità del metabolita attivo ramiprilato, dopo somministrazione orale di 2,5 mg e 5 mg di ramipril, è del 45%. Le concentrazioni plasmatiche di picco del ramiprilato, unico metabolita attivo del ramipril, vengono raggiunte 2-4 ore dopo l'assunzione del ramipril. Le concentrazioni plasmatiche del ramiprilato allo stato stazionario dopo somministrazione una volta al giorno delle consuete dosi giornaliere di ramipril vengono raggiunte entro il quarto giorno di trattamento circa.

Distribuzione

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

Metabolismo

Il ramipril viene quasi completamente metabolizzato a ramiprilato ed a estere della dichetopiperazina, a forma acida della dichetopiperazina e a glucuronidi del ramipril e del ramiprilato.

Eliminazione

L'escrezione dei metaboliti avviene principalmente per via renale.

Le concentrazioni plasmatiche del ramiprilato diminuiscono in maniera polifasica. A causa del suo potente, saturabile legame all'ACE e della lenta dissociazione dall'enzima, il ramiprilato mostra una fase terminale di eliminazione prolungata a concentrazioni plasmatiche molto basse.

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

Pazienti con danno renale (vedere paragrafo 4.2)

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

Pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2)

In pazienti con funzione epatica compromessa, il metabolismo del ramipril a ramiprilato è ritardato, a causa della diminuzione dell'attività delle esterasi epatiche; in questi pazienti i livelli plasmatici del ramipril risultano aumentati.

Tuttavia, le concentrazioni di picco del ramiprilato in questi pazienti non sono diverse da quelle osservate nei soggetti con funzione epatica normale.

Lattazione

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

Amlodipina

Assorbimento, distribuzione, legame con le proteine plasmatiche

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

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

Biotrasformazione/eliminazione

L'emivita plasmatica di eliminazione è di circa 35-50 ore ed è coerente con un dosaggio una volta al giorno. L'amlodipina è estensivamente metabolizzata dal fegato in metaboliti inattivi. Il 10% del composto originario e il 60% dei metaboliti vengono escreti nelle urine.

Uso nella compromissione epatica

Sono disponibili dati clinici molto limitati sulla somministrazione di amlodipina in pazienti con compromissione epatica. I pazienti con insufficienza epatica presentano una clearance ridotta di amlodipina che produce un'emivita più lunga e un aumento dell'AUC di circa il 40-60%.

Uso negli anziani

Il tempo per raggiungere le concentrazioni di picco plasmatico di amlodipina è lo stesso negli anziani e nei pazienti giovani. La clearance dell'amlodipina può essere ridotta nei pazienti anziani così che l'area sotto la curva (AUC) e l'emivita di eliminazione finale siano aumentate. L'aumento dell'AUC e l'emivita di eliminazione nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, sono stati quelli previsti per i pazienti del gruppo di età studiato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ramipril

La somministrazione orale di ramipril è stata dimostrata essere priva di tossicità acuta nei roditori e nei cani.

Gli studi che coinvolgono la somministrazione orale cronica sono stati condotti in ratti, cani e scimmie.

Indicazioni di alterazioni degli elettroliti plasmatici e del quadro ematico sono stati trovati nei 3 specie.

Come espressione dell'attività farmacodinamica del ramipril, è stato osservato un pronunciato allargamento juxtaglomerulare nel cane e nella scimmia con dosi giornaliere di 250 mg/kg/giorno.

Ratti, cani e scimmie hanno tollerato rispettivamente dosi giornaliere di 2, 2,5 e 8 mg/kg/giorno, senza effetti nocivi. Studi tossicologici sulla riproduzione nel ratto, nel coniglio e nella scimmia non hanno rivelato alcuna proprietà teratogena.

La fertilità non è stata compromessa né nei maschi né nelle femmine di ratto.

La somministrazione di ramipril a ratti femmina durante il periodo fetale e l'allattamento ha prodotto

un danno renale irreversibile (dilatazione della pelvi renale) nella prole a dosi giornaliere di 50 mg/kg di peso corporeo o superiore.

Numerosi test di mutagenesi utilizzando diversi sistemi di prova non hanno dato alcuna indicazione che il ramipril possieda proprietà mutagene o genotossiche. Sono stati osservati danni renali irreversibili in ratti molto giovani trattati con una singola dose di ramipril.

Amlodipina

Tossicità riproduttiva:

Studi sulla riproduzione nei ratti e nei topi hanno mostrato parto ritardato, durata prolungata del travaglio e ridotta sopravvivenza dei cuccioli a dosi circa 50 volte superiori alla dose massima raccomandata nell'uomo espressa in mg/kg.

Compromissione della fertilità:

Non ci sono stati effetti sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/kg/die (8 volte* la dose massima raccomandata nell'uomo di 10 mg espressi in mg²).

In un altro studio in cui i ratti maschi sono stati trattati con amlodipina bisilato per 30 giorni ad una dose paragonabile alla dose per l'uomo espressa in mg/kg, sono stati rilevati riduzione plasmatica dell'ormone follicolo-stimolante e testosterone, nonché nella densità spermatica e nel numero di spermatici maturi e cellule di Sertoli.

Potenziale cancerogeno, mutagenesi:

Ratti e topi trattati con amlodipina nella dieta per due anni, a concentrazioni calcolate per fornire livelli di dose giornaliere di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die non hanno mostrato evidenza di potenziale cancerogeno. La dose più elevata (per i topi, simile alla dose clinica massima raccomandata di 10 mg espressa in mg², e per i ratti due volte questa dose massima) era vicina alla dose massima tollerata per i topi ma non per i ratti.

Gli studi di mutagenicità non rivelano effetti farmaco-correlati sia a livelli dei geni che a livello dei cromosomi.

*Sulla base del peso dei pazienti di 50 kg.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Ipromellosa 6cP
Amido di mais pregelatinizzato
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento della capsula

5mg/5 mg capsule rigide e 10 mg/5 mg capsule rigide

Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)
Gelatina

Inchiostro nero (gommalacca (E904), glicolpropilene (E1520), idrossido di potassio (E525), ossido di ferro nero (E172))

5mg/10 mg capsule rigide

20

Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)
Gelatina
Inchiostro nero (gommalacca (E904), glicolpropilene (E1520), idrossido di potassio (E525), ossido di ferro nero (E172))

10 mg/10 mg capsule rigide

Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)
Gelatina
Inchiostro bianco (gommalacca (E904), glicolpropilene (E1520), idrossido di potassio (E525), titanio diossido (E171))

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (OPA/alluminio/PVC//foglio alluminio): 30, 50, 60, 90 e 100 capsule rigide, in una scatola.

Blister mono-dose (OPA/alluminio/PVC//foglio alluminio): 30 x 1, 50 x 1, 60 x 1, 90 x 1 and 100 x 1 capsule rigide, in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

AIC n. 045268012 - "5mg/5mg capsule rigide" 30 capsule in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 045268024 - "5mg/5mg capsule rigide" 50 capsule in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 045268036 - "5mg/5mg capsule rigide" 60 capsule in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 045268048 - "5mg/5mg capsule rigide" 90 capsule in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 045268051 - "5mg/5mg capsule rigide" 100 capsule in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 045268063 - "5mg/5mg capsule rigide" 30x1 capsule in blister divisibile per dose unitaria OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 045268075 - "5mg/5mg capsule rigide" 50x1 capsule in blister divisibile per dose unitaria OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 045268087 - "5mg/5mg capsule rigide" 60x1 capsule in blister divisibile per dose unitaria OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 045268099 - "5mg/5mg capsule rigide" 90x1 capsule in blister divisibile per dose unitaria OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268101 - "5mg/5mg capsule rigide" 100x1 capsule in blister divisibile per dose unitaria OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268113 - "5mg/10mg capsule rigide" 30 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268125 - "5mg/10mg capsule rigide" 50 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268137 - "5mg/10mg capsule rigide" 60 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268149 - "5mg/10mg capsule rigide" 90 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268152 - "5mg/10mg capsule rigide" 100 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268164 - "5mg/10mg capsule rigide" 30x1 capsule in blister divisibile per dose unitaria OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268176 - "5mg/10mg capsule rigide" 50x1 capsule in blister divisibile per dose unitaria OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268188 - "5mg/10mg capsule rigide" 60x1 capsule in blister divisibile per dose unitaria OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268190 - "5mg/10mg capsule rigide" 90x1 capsule in blister divisibile per dose unitaria OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268202 - "5mg/10mg capsule rigide" 100x1 capsule in blister divisibile per dose unitaria OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268214 - "10mg/5mg capsule rigide" 30 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268226 - "10mg/5mg capsule rigide" 50 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268238 - "10mg/5mg capsule rigide" 60 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268240 - "10mg/5mg capsule rigide" 90 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268253 - "10mg/5mg capsule rigide" 100 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268265 - "10mg/5mg capsule rigide" 30x1 capsule in blister divisibile per dose unitaria OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268277 - "10mg/5mg capsule rigide" 50x1 capsule in blister divisibile per dose unitaria OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268289 - "10mg/5mg capsule rigide" 60x1 capsule in blister divisibile per dose unitaria OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268291 - "10mg/5mg capsule rigide" 90x1 capsule in blister divisibile per dose unitaria OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268303 - "10mg/5mg capsule rigide" 100x1 capsule in blister divisibile per dose unitaria OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268315 - "10mg/10mg capsule rigide" 30 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268327 - "10mg/10mg capsule rigide" 50 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268339 - "10mg/10mg capsule rigide" 60 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268341 - "10mg/10mg capsule rigide" 90 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268354 - "10mg/10mg capsule rigide" 100 capsule in blister OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268366 - "10mg/10mg capsule rigide" 30x1 capsule in blister divisibile per dose unitaria OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268378 - "10mg/10mg capsule rigide" 50x1 capsule in blister divisibile per dose unitaria OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268380 - "10mg/10mg capsule rigide" 60x1 capsule in blister divisibile per dose unitaria OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268392 - "10mg/10mg capsule rigide" 90x1 capsule in blister divisibile per dose unitaria OPA/AI/PVC/AI
AIC n. 045268404 - "10mg/10mg capsule rigide" 100x1 capsule in blister divisibile per dose unitaria OPA/AI/PVC/AI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24/10/2017

Data del rinnovo più recente: 13/03/2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia Italiana del Farmaco, <http://www.aifa.gov.it>

Agenzia Italiana del Farmaco