# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bisar, 2,5 mg/5 mg, capsula rigida
Bisar, 5 mg/5 mg, capsula rigida
Bisar, 5 mg/10 mg, capsula rigida
Bisar, 10 mg/5 mg, capsula rigida
Bisar, 10 mg/10 mg, capsula rigida

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Bisar, 2,5 mg/5 mg, capsula rigida: ogni capsula contiene 2,5 mg di ramipril e amlodipina besilato equivalente a 5 mg di amlodipina.
Bisar, 5 mg/5 mg, capsula rigida: ogni capsula contiene 5 mg di ramipril e amlodipina besilato equivalente a 5 mg di amlodipina.
Bisar, 5 mg/10 mg, capsula rigida: ogni capsula contiene 5 mg di ramipril e amlodipina besilato equivalente a 10 mg di amlodipina.
Bisar, 10 mg/5 mg, capsula rigida: ogni capsula contiene 10 mg di ramipril e amlodipina besilato equivalente a 5 mg di amlodipina.
Bisar, 10 mg/10 mg, capsula rigida: ogni capsula contiene 10 mg di ramipril e amlodipina besilato equivalente a 10 mg di amlodipina.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Bisar, 2,5 mg/5 mg, capsula rigida: capsule rigide di gelatina (misura n.1, cioè 19,1 – 19,7mm), testa: opaca, di colore rosa chiaro; corpo: opaco di colore bianco. Contenuto delle capsule: polvere bianca o quasi bianca.
Bisar, 5 mg/5 mg, capsula rigida: capsule rigide di gelatina (misura n.1, cioè 19,1 – 19,7 mm), testa: opaca, di colore rosa; corpo: opaco, di colore bianco. Contenuto delle capsule: polvere bianca o quasi bianca.
Bisar, 5 mg/10 mg, capsula rigida: capsule rigide di gelatina (misura n.1, cioè 19,1 – 19,7 mm), testa: opaca di colore rosso-marrone; corpo: opaco, di colore bianco. Contenuto delle capsule: polvere bianca o quasi bianca.
Bisar,10 mg/5 mg, capsula rigida: capsule rigide di gelatina (misura n.1, cioè 19,1 – 19,7 mm), testa: opaco, di colore rosa scuro; corpo: opaco, di colore bianco. Contenuto delle capsule: polvere bianca o quasi bianca.
Bisar, 10 mg/10 mg, capsula rigida: capsule rigide di gelatina (misura n.1, cioè 19,1 – 19,7 mm), testa: opaca, di colore marrone; corpo: opaco, di colore bianco. Contenuto delle capsule: polvere bianca o quasi bianca.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione negli adulti.



Documento reso disponibile da AIFA il 19/03/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Bisar è indicato come terapia sostitutiva in pazienti con pressione arteriosa adeguatamente controllata con ramipril e amlodipina somministrati simultaneamente al medesimo dosaggio della combinazione.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Bisar non deve essere utilizzato come trattamento iniziale dell'ipertensione. I dosaggi di ogni componente devono essere adattati su base individuale secondo il profilo del paziente ed il controllo della pressione arteriosa.
Se è necessaria una correzione della dose, questa dovrà essere determinata su base individuale utilizzando prima i singoli componenti ramipril e amlodipina e, solo una volta stabilizzata, la terapia potrà essere sostituita con Bisar.

La dose raccomandata è di una capsula al giorno. La dose massima giornaliera è di una capsula 10 mg/10 mg.

*Popolazioni speciali*

*Danno renale*
Al fine di trovare la dose ottimale iniziale e la dose di mantenimento nei pazienti con danno renale, la dose per il paziente deve essere regolata su base individuale con titolazioni distinte delle dosi dei singoli componenti ramipril e amlodipina.
Ramipril è leggermente dializzabile, pertanto il medicinale deve essere somministrato qualche ora dopo l'effettuazione dell'emodialisi.
L'amlodipina non è dializzabile. Amlodipina deve essere somministrata con particolare cautela ai pazienti sottoposti a dialisi.
Durante il trattamento con Bisar è necessario monitorare la funzione renale ed i livelli di potassio sierico.
Nel caso di deterioramento della funzione renale, la somministrazione di Bisar deve essere interrotta e sostituita dalla somministrazione dei suoi singoli componenti, in dosi adeguatamente adattate.

*Compromissione epatica*
La dose massima giornaliera e di 2,5 mg di ramipril.

*Anziani*
Nei soggetti anziani sono raccomandate dosi iniziali più basse e l'aumento del dosaggio deve avvenire con cautela.

*Popolazione pediatrica*
La sicurezza e l'efficacia di Bisar nei bambini non sono state stabilite.
I dati attualmente disponibili sono riportati nelle sezioni 4.8, 5.1, 5.2 e 5.3, ma non può essere riportata alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione
Bisar può essere assunto indipendentemente dai pasti dal momento che il cibo non ha effetto sull'assorbimento di ramipril e amlodipina. Si raccomanda che Bisar venga assunto sempre alla stessa ora del giorno.

## 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al ramipril, amlodipina e altri ACE inibitori (inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina), derivati diidropiridinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Informazioni su ramipril
- L'uso concomitante di Bisar con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o con danno renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 $m^2$) (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1).



Documento reso disponibile da AIFA il 19/03/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

- Uso concomitante di Bisar con terapia a base di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Bisar 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)
- Storia di angioedema (ereditario, idiopatico o angioedema precedente con ACE-inibitori o antagonisti dei recettori dell'angiotensina-II).
- 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 solo rene funzionante.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Stati ipotensivi o emodinamicamente instabili.

Informazioni su amlodipina
- Ipotensione grave.
- Shock (incluso shock cardiogeno).
- Ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro (ad es. stenosi aortica di grado elevato).
- Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto acuto del miocardio.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Informazioni su ramipril

*Duplice blocco del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAAS)*
C'è evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o di aliskiren aumenti il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Pertanto, non è raccomandato il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o di aliskiren (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 deve essere soggetta ad 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.

*Popolazioni speciali*

*Gravidanza*: gli ACE-inibitori non devono essere somministrati durante la gravidanza. A meno che la continuazione della terapia con 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. In caso di gravidanza accertata, 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*

- Pazienti con iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone
I pazienti con iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone sono a rischio di un notevole calo della pressione arteriosa e del deterioramento della funzionalità renale, dovuti all'ACE-inibizione, specialmente quando un ACE-inibitore o un diuretico in associazione vengano somministrati per la prima volta o al primo incremento della dose.

Deve essere prevenuta una significativa attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone ed è necessaria la supervisione medica che includa il monitoraggio della pressione, ad esempio in caso di:
- pazienti con grave ipertensione;



Documento reso disponibile da AIFA il 19/03/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

- 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 con cirrosi epatica e/o ascite;
- pazienti che si sottopongono ad interventi chirurgici importanti o durante anestesia con farmaci che causano 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 sovraccarico di volume).

- Insufficienza cardiaca transitoria o persistente post 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 funzionalità renale*
La funzionalità renale deve essere valutata prima e durante il trattamento e il dosaggio deve essere regolato, in particolare, nelle prime settimane di trattamento. Un monitoraggio particolarmente accurato è richiesto nei pazienti con danno renale (vedere paragrafo 4.2). Vi è il rischio di compromissione della funzionalità renale, soprattutto nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o dopo un trapianto di rene.

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

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 Bisar. Il trattamento con Bisar 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.

In caso di angioedema, il ramipril deve essere interrotto.
La terapia di emergenza deve essere avviata tempestivamente. Il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per almeno 12-24 ore e dimesso dopo la completa risoluzione dei sintomi.
Nei pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso ramipril, sono stati osservati casi di angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.8). Tali pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito).

*Reazioni anafilattiche durante la desensibilizzazione*
La probabilità e la gravità delle reazioni anafilattiche e anafilattoidi al veleno di insetti e ad altri allergeni risultano aumentate durante la terapia con ACE-inibitori. Prima di effettuare la desensibilizzazione deve essere presa in considerazione la temporanea sospensione di ramipril.



Documento reso disponibile da AIFA il 19/03/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

*Potassio sierico*
Gli ACE-inibitori possono provocare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. Tuttavia, nei pazienti con una funzione renale compromessa e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori del potassio, trimetoprim o cotrimoxazolo, noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo, e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina, si può verificare iperkaliemia.
Il rischio di sviluppare iperkaliemia si verifica anche in pazienti di età superiore a 70 anni, con diabete mellito non controllato, disidratazione, scompenso cardiaco acuto o acidosi metabolica.
I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5).

*Neutropenia/agranulocitosi*
Sono state osservate raramente neutropenia/agranulocitosi, come anche trombocitopenia ed anemia, ed inoltre è stata osservata depressione del midollo osseo. Si raccomanda il monitoraggio della conta dei globuli bianchi per permettere l'individuazione di una possibile leucopenia. Si raccomanda un monitoraggio più frequente nella fase iniziale del trattamento nei pazienti con danno renale, nei pazienti con concomitanti patologie del collagene (ad es. lupus eritematoso o sclerodermia), ed in tutti coloro che sono trattati con altri medicinali che possono causare alterazioni nel profilo ematico (vedere paragrafo 4.5 e 4.8).

*Differenze etniche*
Gli ACE-inibitori causano un più alto tasso di angioedema in pazienti neri rispetto a pazienti non neri. Come altri ACE-inibitori, ramipril può risultare meno efficace nella capacità di abbassare la pressione nei pazienti neri rispetto a quelli non neri, probabilmente per una maggiore prevalenza, nella popolazione nera ipertesa, di ipertensione con bassi livelli di renina.

*Tosse*
É stata osservata tosse a seguito di uso di ACE-inibitori. Tipicamente, si tratta di tosse non-produttiva, persistente e che si risolve con l'interruzione della terapia. La tosse indotta da ACE-inibitori deve essere considerata come parte della diagnosi differenziale della tosse.

Informazioni su amlodipina

La sicurezza e l'efficacia di amlodipina nella crisi ipertensiva non sono state stabilite.

*Popolazioni speciali*

*Pazienti con insufficienza cardiaca*
I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela. In uno studio clinico a lungo termine, controllato con placebo, condotto su pazienti con grave insufficienza cardiaca (classe III e IV di NYHA), amlodipina è stata associata ad una maggiore incidenza di casi di edema polmonare, rispetto al gruppo trattato con placebo (vedere paragrafo 5.1). I bloccanti dei canali del calcio, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia, poiché tali sostanze possono aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

*Pazienti con funzionalità epatica compromessa*
Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa l'emivita plasmatica di amlodipina risulta prolungata e i valori di AUC sono più elevati; per questi pazienti non sono state stabilite raccomandazioni specifiche relative al dosaggio.
Amlodipina deve quindi essere inizialmente assunta al dosaggio più basso dell'intervallo di dosi, ed usata con cautela sia all'inizio del trattamento che all'aumentare del dosaggio. Nei pazienti con grave compromissione epatica, possono essere richiesti una lenta regolazione del dosaggio ed un attento monitoraggio.

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



Documento reso disponibile da AIFA il 19/03/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Eccipienti
Bisar contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per capsula, cioè essenzialmente "senza sodio".

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Informazioni su ramipril

*Associazioni controindicate*

I trattamenti extracorporei che portano il sangue a contatto con superfici con carica negativa, quali la dialisi o l'emofiltrazione con determinate membrane ad alto flusso (ad es. membrane poliacrilonitriliche), e l'aferesi delle lipoproteine a bassa densità con destran-solfato sono controindicati a causa dell'aumentato rischio di gravi reazioni anafilattoidi (vedere paragrafo 4.3). Se è richiesto tale trattamento, deve essere considerato l'uso di un diverso tipo di membrana per dialisi o una diversa classe di agenti antipertensivi.

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema
L'uso concomitante di ACE-inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato poiché aumenta il rischio di angioedema a causa della concomitante inibizione della neprilisina (NEP) e dell'ACE (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

*Precauzioni d'uso*

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

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

Diuretici risparmiatori del potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio: sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con Bisar si può sviluppare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio (come spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono determinare aumenti significativi del potassio sierico. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare Bisar 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 Bisar con i farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico.

Tacrolimus: può causare iperpotassiemia, si raccomanda quindi un attento monitoraggio dei livelli di potassio sierico.

Ciclosporina:
durante l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Eparina: durante l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Agenti antipertensivi (ad es. diuretici) ed altre sostanze che possono ridurre la pressione arteriosa (ad es. nitrati, antidepressivi triciclici, anestetici, assunzione acuta di alcolici, baclofen, alfuzosina, doxazosina,



Documento reso disponibile da AIFA il 19/03/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

prazosina, tamsulosina, terazosina): è necessario prevenire il potenziamento del rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.2 relativo ai diuretici).

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

Allopurinolo, immunosoppressori, corticosteroidi, procainamide, citostatici ed altre sostanze che possono alterare la conta delle cellule ematiche: aumento della probabilità di reazioni ematologiche (vedere paragrafo 4.4).

Sali di litio: l'escrezione di litio può essere ridotta dagli ACE inibitori e pertanto, può aumentare la tossicità del litio. I livelli sierici di litio devono essere monitorati.

Agenti antidiabetici, inclusa l'insulina: possono verificarsi reazioni ipoglicemiche e si raccomanda il monitoraggio della glicemia.

Farmaci antinfiammatori non steroidei e acido acetilsalicilico: si deve prevenire la riduzione dell'effetto antipertensivo di ramipril. Inoltre, una terapia concomitante con ACE-inibitori e farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzionalità renale e ad un aumento della potassiemia.

Informazioni su amlodipina

*Effetti di altri prodotti medicinali su amlodipina*

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

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: 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).

Non è raccomandata la somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo poiché in alcuni pazienti può aumentare la biodisponibilità di amlodipina e potenziare conseguentemente l'effetto antiipertensivo di amlodipina.

Dantrolene (per 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 amlodipina, in pazienti particolarmente soggetti a ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna.

*Effetti di amlodipina su altri medicinali*

Gli effetti della riduzione della pressione arteriosa di amlodipina si sommano agli effetti di riduzione della pressione esercitata da altri farmaci con proprietà antiipertensive.



Documento reso disponibile da AIFA il 19/03/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

In studi clinici di interazione, amlodipina non ha alterato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina owarfarin.

Simvastatina: la somministrazione concomitante di dosi multiple di 10 mg di amlodipina con 80 mg di simvastatina ha determinato un aumento del 77% nella esposizione a simvastatina, se confrontato con simvastatina somministrata da sola. Bisogna limitare la dose di simvastatina a 20 mg al giorno nei pazienti trattati con amlodipina.

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 ed un aggiustamento della dose di tacrolimus ove appropriato.

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 minima (media dallo 0% al 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.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Effetti dei singoli componenti di questa associazione su gravidanza e allattamento:
Bisar non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza.
Bisar non è raccomandato durante l'allattamento. La decisione se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con Bisar 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*

Informazioni su ramipril

Gli ACE-inibitori non sono raccomandati 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 il proseguimento della terapia con ACE-inibitori non sia considerato indispensabile, 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. In caso di gravidanza accertata, 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 (riduzione della 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 sottoposti ad attento monitoraggio per quanto riguarda ipotensione, oliguria e iperpotassiemia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Informazioni su amlodipina

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



Documento reso disponibile da AIFA il 19/03/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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*

Informazioni su ramipril

Poiché non sono disponibili informazioni sufficienti relative all'uso di ramipril durante l'allattamento (vedere paragrafo 5.2), ramipril non è raccomandato durante l'allattamento e devono essere messi in atto trattamenti alternativi con migliori e consolidati profili di sicurezza, specialmente se si allatta un neonato o un neonato pretermine.

Informazioni su 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 se proseguire/interrompere l'allattamento o se proseguire/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*

Informazioni su amlodipina

In alcuni pazienti trattati con bloccanti dei canali del calcio sono state osservate modificazioni biochimiche reversibili della testa degli spermatozoi. I dati clinici riguardanti il potenziale effetto di 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

Bisar altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Alcuni effetti indesiderati (ad es. sintomi di un calo pressorio quali capogiri, cefalea, affaticamento) possono interferire con la capacità di concentrazione e di reazione del paziente e pertanto possono compromettere la capacità del paziente di concentrarsi e reagire e, quindi, possono rappresentare un rischio in situazioni in cui tali capacità sono particolarmente importanti (ad es. guida di veicoli o uso di macchinari).
Ciò può accadere soprattutto all'inizio del trattamento, o quando si sta passando a Bisar da altri medicinali. Si raccomanda cautela soprattutto all'inizio del trattamento.

## 4.8 Effetti indesiderati

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, danno renale o compromissione epatica, pancreatite, reazioni cutanee gravi e neutropenia/agranulocitosi.
Le più comuni reazioni avverse segnalate durante il trattamento con amlodipina sono sonnolenza, capogiri, cefalea, palpitazioni, rossore, dolore addominale, nausea, gonfiore alle caviglie, edema e affaticamento.

La frequenza degli effetti indesiderati è definita usando la convenzione seguente:
Molto comuni (≥1/10), comuni (da ≥1/100 a <1/10); non comuni (da ≥1/1.000 a <1/100); rari (da ≥1/10.000 a <1/1.000), molto rari (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate quando ramipril e amlodipina sono stati somministrati in maniera indipendente:

| Classificazione per | Frequenza | Ramipril | Amlodipina |
|---|---|---|---|



Documento reso disponibile da AIFA il 19/03/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

| | | | |
|---|---|---|---|
| sistemi e organi | | | |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Non comuni | Eosinofilia | |
| | Rari | Riduzione della conta dei globuli bianchi (incluse neutropenia o agranulocitosi), diminuzione della conta dei globuli rossi, diminuzione dell'emoglobina, riduzione della conta piastrinica | |
| | Molto rari | | Leucocitopenia, trombocitopenia |
| | Non noti | Depressione del midollo osseo, pancitopenia, anemia emolitica | |
| Disturbi del Sistema immunitario | Molto rari | | Reazioni allergiche |
| | Non noti | Reazioni anafilattiche o anafilattoidi, aumento degli anticorpi antinucleo | |
| Patologie endocrine | Non noti | Sindrome da inappropriate secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) | |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Comuni | Aumento del potassio ematico | |
| | Non comuni | Anoressia, diminuzione dell'appetito | |
| | Molto rari | | Iperglicemia |
| | Non noti | Riduzione del sodio ematico | |
| Disturbi psichiatrici | Non comuni | Umore depresso, ansia, nervosismo, irritabilità, disturbi del sonno inclusa sonnolenza | Insonnia, alterazioni dell'umore (inclusa ansia), depressione |
| | Rari | Stato confusionale | Confusione |
| | Non noti | Disturbi dell'attenzione | |
| Patologie del sistema nervoso | Comuni | Cefalea, capogiri | Sonnolenza, capogiri, cefalea (particolarmente all'inizio del trattamento) |
| | Non comuni | Vertigini, parestesia, ageusia, disgeusia | Tremore, disgeusia, sincope, ipoestesia, parestesia |
| | Rari | Tremore, disturbi dell'equilibrio | |
| | Molto rari | | Ipertonia, neuropatia periferica |
| | Non noti | Ischemia cerebrale incluso ictus ischemico e attacco ischemico transitorio, capacità psicomotorie compromesse, sensazione di bruciore, parosmia | Disturbo extrapiramidale |



Documento reso disponibile da AIFA il 19/03/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

| | | | |
|---|---|---|---|
| Patologie dell'occhio | Non comuni | Disturbi della vista, inclusa visione offuscata | Disturbi della vista (inclusa diplopia) |
| | Rari | Congiuntivite | |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | Non comuni | | Tinnito |
| | Rari | udito compromesso, tinnito | |
| Patologie cardiache | Comuni | | Palpitazioni |
| | Non comuni | Ischemia del miocardio inclusi angina pectoris o infarto del miocardio, tachicardia, aritmia, palpitazioni, edema periferico | Aritmia (inclusa bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale) |
| | Molto rari | | Infarto del miocardio |
| Patologie vascolari | Comuni | Ipotensione, diminuzione della pressione ortostatica, sincope | Rossore |
| | Non comuni | Rossore | Ipotensione |
| | Rari | Stenosi vascolare, ipoperfusione, vasculite | |
| | Molto rari | | Vasculite |
| | Non noti | Fenomeno di Raynaud | |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Comuni | Tosse secca non produttiva, bronchite, sinusite, dispnea | |
| | Non comuni | Broncospasmo incluso aggravamento dell'asma congestione nasale | Dispnea, rinite |
| | Molto rari | | Tosse |
| Patologie gastrointestinali | Comuni | Infiammazione gastrointestinale, disturbi della digestione, fastidio addominale, dispepsia, diarrea, nausea, vomito | Dolore addominale, nausea, dispepsia, alterazioni delle abitudini intestinali (inclusa diarrea e costipazione) |
| | Non comuni | Pancreatite (esiti fatali con ACE inibitori sono stati riportati in casi rarissimi), aumento degli enzimi pancreatici, angioedema dell'intestino tenue, dolore addominale superiore inclusa gastrite, costipazione, secchezza delle fauci | Vomito, secchezza delle fauci |
| | Rari | Glossite | |
| | Molto rari | | Pancreatite, gastrite, iperplasia gengivale |
| | Non noti | Stomatite aftosa | |
| Patologie epatobiliari | Non comuni | Aumento degli enzimi epatici e/o della bilirubina coniugata | |
| | Rari | Ittero colestatico, danno epatocellulare | |
| | Molto rari | | Epatite, ittero, aumento |



Documento reso disponibile da AIFA il 19/03/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | degli enzimi epatici* |
| | Non noti | Insufficienza epatica acuta, epatite colestatica o citolitica (esiti fatali sono stati rarissimi) | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Comuni | Rash, in particolare maculo-papulare | |
| | Non comuni | Angioedema; molto raramente l'ostruzione delle vie aeree causata da angioedema può portare ad un esito fatale; prurito, iperidrosi | Alopecia, porpora, discromia cutanea, iperidrosi, prurito, eruzione cutanea, esantema, orticaria |
| | Rari | Dermatite esfoliativa, orticaria, onicolisi | |
| | Molto rari | Reazioni di fotosensibilità | Angioedema, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, edema di Quincke, fotosensibilità |
| | Non noti | Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pemfigo, psoriasi aggravata, dermatite psoriasiforme, esantema pemfigoide o lichenoide o enantema, alopecia | Necrolisi epidermica tossica |
| Patologie del sistema Muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Comuni | Spasmi muscolari, mialgia | Gonfiore delle caviglie, crampi muscolari |
| | Non comuni | Artralgia | Artralgia, mialgia, mal di schiena |
| Patologie renali e urinarie | Non comuni | 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, aumento della frequenza urinaria |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | Non comuni | Disfunzione erettile transitoria, diminuzione della libido | Impotenza, ginecomastia |
| | Non noti | Ginecomastia | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Molto comuni | | Edema |
| | Comuni | Dolore toracico, affaticamento | Affaticamento, astenia |
| | Non comuni | Piressia | Dolore toracico, dolore, malessere |
| Esami diagnostici | Rari | Astenia | |
| | Non comunui | | Aumento o calo ponderale |



Documento reso disponibile da AIFA il 19/03/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

* nella maggior parte dei casi con 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 di segnalazione nazionale all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

### 4.9 Sovradosaggio

Informazioni su ramipril

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

Informazioni su amlodipina

L'esperienza di casi di sovradosaggio intenzionale nell'uomo è limitata.

*Sintomi*
I dati disponibili suggeriscono che un forte sovradosaggio può provocare eccessiva vasodilatazione periferica e una possibile tachicardia riflessa. È stata osservata ipotensione sistemica marcata e probabilmente prolungata, fino allo shock ed esiti fatali.

*Trattamento*
L'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio da amlodipina richiede un supporto cardiovascolare attivo, incluso il frequente monitoraggio della funzionalità cardiaca e respiratoria, il sollevamento delle estremità e una attenzione al volume dei fluidi circolanti e alla produzione di urine. 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 per annullare gli effetti del blocco dei canali del calcio.
In alcuni casi può essere utile eseguire la lavanda gastrica. In volontari sani è stato evidenziato che la somministrazione di carbone vegetale fino a 2 ore dopo l'assunzione di 10 mg di amlodipina riduce la velocità di assorbimento di 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

Categoria farmacoterapeutica: inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina (ACE-inibitori) e bloccanti dei canali del calcio. Codice ATC: C09BB07

Ramipril

*Meccanismo d'azione*
Il ramiprilato, metabolita attivo di ramipril, inibisce l'enzima dipeptidilcarbossipeptidasi I (sinonimi: enzima di conversione dell'angiotensina; chininasi II). Questo enzima, a livello plasmatico e tissutale, catalizza la conversione di angiotensina I in angiotensina II - sostanza ad attività vasocostrittrice – così come la degradazione del vasodilatatore attivo bradichina. La riduzione della formazione di angiotensina II e l'inibizione della degradazione della bradichinina, provocano vasodilatazione.



Documento reso disponibile da AIFA il 19/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

*Effetti farmacodinamici*
*Proprietà antiipertensive:*
La somministrazione di ramipril determina una marcata riduzione delle resistenze arteriose periferiche. Generalmente non si verificano particolari cambiamenti nel flusso plasmatico renale né nella velocità di filtrazione glomerulare. La somministrazione di ramipril a pazienti ipertesi provoca riduzione della pressione arteriosa sia in posizione eretta che in posizione supina senza un 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.
Il massimo effetto antipertensivo in un trattamento continuato con ramipril si ottiene generalmente dopo 3-4 settimane di trattamento. È stato osservato 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 effetto rebound della pressione arteriosa.

Efficacia e sicurezza clinica
*Prevenzione cardiovascolare*
E' stato eseguito uno studio di prevenzione controllato con placebo (studio HOPE), condotto su più di 9200 pazienti, nel quale ramipril veniva somministrato in aggiunta alla terapia standard. Sono stati inclusi nello studio pazienti con aumentato rischio di patologia cardiovascolare successiva a malattia cardiovascolare aterotrombotica (storia di patologie coronariche, ictus o patologia vascolare periferica) o con diabete mellito con almeno un ulteriore fattore di rischio (microalbuminuria documentata, ipertensione, livelli di colesterolo totale elevati, bassi livelli di colesterolo ad alta densità o fumo di sigaretta).
Lo studio ha evidenziato che ramipril diminuisce in modo statisticamente significativo l'incidenza di infarto del miocardio, la morte per cause cardiovascolari e ictus, sia da solo che in associazione (eventi combinati primari).

| Tabella 1. Studio HOPE: Principali risultati | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Ramipril % | Placebo % | Rischio Relativo (Intervallo di Confidenza del 95%) | p-value |
| 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 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 |
| Ospedalizzazione per angina instabile | 12,1 | 12,3 | 0,98 (0,87-1,10) | NS |
| Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca | 3,2 | 3,5 | 0,88 (0,70-1,10) | 0,25 |
| Complicanze correlate al diabete | 6,4 | 7,6 | 0,84 (0,72-0,98) | 0,03 |



Documento reso disponibile da AIFA il 19/03/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Lo studio MICRO-HOPE, un sottostudio predefinito derivante dallo studio HOPE, ha studiato gli effetti dell'associazione di ramipril 10 mg al regime terapeutico corrente verso placebo, in 3.577 pazienti con una eta ≥ 55 anni (senza limite superiore di età) con prevalenza del diabete di tipo 2 (ed almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare), normotesi o ipertesi.
L'analisi primaria ha evidenziato che 117 (6,5%) dei partecipanti che assumevano ramipril e 149 (8,4%) di coloro che ricevevano placebo hanno sviluppato nefropatia, che corrisponde ad una Riduzione del Rischio Relativo (RRR) del 24%, IC 95% [3-40], p=0,027.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VANEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno preso in esame l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.
ONTARGET è stato uno studio condotto su pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito di tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VANEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito di 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 anche rilevanti 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 gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

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 tasso di funzionalità glomerulare (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).

Popolazione pediatrica
In uno studio clinico randomizzato, condotto in doppio cieco, controllato con placebo, che ha coinvolto 244 pazienti pediatrici affetti da ipertensione (73% di ipertensione primaria), di età compresa tra i 6 e i 16 anni, i pazienti sono stati trattati con basse, intermedie o alte dosi di ramipril per ottenere concentrazioni plasmatiche di ramiprilato corrispondenti all'intervallo di dose dell'adulto di 1,25 mg, 5 mg e 20 mg in base al peso corporeo.
Alla fine delle 4 settimane, ramipril era risultato inefficace relativamente all'endpoint di abbassamento della pressione arteriosa sistolica, mentre alla dose più alta ha ridotto la pressione arteriosa diastolica. Sia le dosi intermedie che quelle alte di ramipril hanno mostrato una significativa riduzione di entrambe le pressioni arteriose, sistolica e diastolica, nei bambini con ipertensione accertata.
Questo effetto non è stato osservato in uno studio di sospensione di 4 settimane con aumento progressivo del dosaggio, randomizzato, in doppio cieco, condotto su 218 pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i



Documento reso disponibile da AIFA il 19/03/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

16 anni (75% di ipertensione primaria), nei quali la pressione arteriosa sistolica e diastolica mostravano un modesto rebound, ma non un ritorno statisticamente significativo ai valori basali, in tutti e tre gli intervalli di dose testati [dose bassa (0,625 mg – 2,5 mg), dose intermedia (2,5 mg – 10 mg) o dose elevata (5 mg – 20 mg)] di ramipril in funzione del peso. Nella popolazione pediatrica studiata ramipril non ha mostrato una relazione dose-risposta lineare.

Amlodipina

*Meccanismo d'azione*
Amlodipina è un inibitore del flusso degli ioni calcio appartenente al gruppo delle diidropiridine (bloccante dei canali lenti o antagonista degli ioni calcio) ed inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio nella muscolatura liscia miocardica ed in quella vascolare.
Il meccanismo dell'azione antipertensiva di amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vascolare. L'esatto meccanismo con cui amlodipina allevia gli effetti dell'angina non è ancora del tutto noto, ma l'amlodipina riduce il carico ischemico totale attraverso le due azioni di seguito descritte:

1) L'amlodipina dilata le arteriole periferiche, riducendo così le resistenze periferiche totali (post-carico) contro cui lavora il cuore. Considerato che la frequenza cardiaca rimane stabile, questo mancato carico del cuore riduce il consumo energetico e la richiesta di ossigeno da parte del miocardio.

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 su 1997 pazienti;
Comparazione di Amlodipina rispetto a Enalapril per la Limitazione dei casi di Trombosi (CAMELOT). 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 rivascolarizzazione nei pazienti con CAD.

**Tabella 1. Incidenza dei risultati clinici significativi di CAMELOT**

| | Tasso di eventi cardiovascolari No. (%) | | | Amlodipina vs. Placebo | |
|---|---|---|---|---|---|
| Risultati | Amlodipina | Placebo | Enalapril | Prapporto di rischio (95% CI) | Valore P |
| Endpoint primario | | | | | |
| Eventi avversi cardiovascolari | 110 (16,6) | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0,54-0,88) | .003 |
| Componenti Individuali | | | | | |
| Rivascolarizzazione 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 MI non fatale | 14 (2,1) | 19 (2,9) | 11 (1,6) | 0,73 (0,37-1,46) | .37 |
| Ictus o TIA | 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 perificerica | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 8 (1,2) | 2,6 (0,50-13,4) | .24 |



Documento reso disponibile da AIFA il 19/03/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Abbreviazioni: CHF, insufficienza cardiaca congestizia; CI, intervallo di confidenza; MI, infarto del miocardio; TIA, attacco ischemico transitorio.

2) Il meccanismo di azione di amlodipina coinvolge probabilmente anche la dilatazione delle principali arterie coronarie e delle arteriole coronariche, sia nelle regioni normali che in quelle ischemiche. Tale dilatazione aumenta il rilascio di ossigeno nel miocardio nei pazienti con spasmo delle arterie coronariche (angina di Prinzmetal o sua variante).
Nei pazienti con ipertensione, la somministrazione di una dose giornaliera riduce in maniera clinicamente significativa la pressione arteriosa sia in posizione supina che eretta per tutto l'arco delle 24 ore. A causa della lenta insorgenza d'azione, l'ipotensione acuta non è un'indicazione per la somministrazione di amlodipina.
L'amlodipina non è stata associata ad alcun effetto metabolico indesiderato o ad alterazione del profilo dei lipidi plasmatici; l'amlodipina è idonea per l'uso nei pazienti con asma, diabete, e gotta.

Uso in pazienti con insufficienza cardiaca
In uno studio a lungo termine, controllato con placebo (PRAISE-2), sull'amlodipina, condotto su pazienti con insufficienza cardiaca di classe III e IV della classificazione NYHA, senza sintomi clinici o particolari segni obiettivi o malattia ischemica di base, trattati 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 cardiaco (ALLHAT)
Uno studio clinico di morbidità-mortalità, randomizzato, in doppio cieco, denominato ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial – *Trattamento antiipertensivo e di riduzione dei lipidi per la prevenzione dell'attacco cardiaco*) è stato condotto per mettere a confronto le più recenti terapie 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 al trattamento con il diuretico tiazidico clortalidone 12,5-25 mg/die, nell'ipertensione da lieve a moderata.
In totale sono stati randomizzati 33.357 pazienti ipertesi di età ≥ 55 anni che sono stati seguiti per una media di 4,9 anni. I pazienti presentavano almeno un altro fattore di rischio di cardiopatia coronarica (CHD), inclusi: precedente infarto del miocardio o ictus (> 6 mesi prima dell'arruolamento) o altra malattia cardiovascolare aterosclerotica documentata CVD (complessivamente 51,5%), diabete di tipo 2 (36,1%), CHDL < 35 mg/dl (11,6%), ipertrofia ventricolare sinistra diagnosticata mediante elettrocardiogramma o ecocardiografia (20,9%), attualmente fumatore (21,9%).
L'endpoint primario consisteva in una combinazione di CHD fatale o infarto del miocardio non fatale. Non è stata osservata alcuna differenza significativa nell'endpoint primario tra la terapia a base di amlodipina e quella a base di clortalidone: RR 0,98, IC 95% (0,90-1,07), p=0,65. Tra gli endpoint secondari, l'incidenza di insufficienza cardiaca (una delle componenti dell'endpoint cardiovascolare composto) è stata significativamente più elevata nel gruppo con amlodipina rispetto al gruppo con clortalidone (10,2% vs 7,7%, RR: 1,38, IC 95% [1,25-1,52], p<0,001). Tuttavia, non è stata osservata alcuna differenza nella mortalità per qualsiasi causa tra la terapia a base di amlodipina e quella a base di clortalidone. RR: 0,96, IC 95% [0,89-1,02], p=0,20.

Popolazione pediatrica (bambini di età superiore a 6 anni)
In uno studio che ha coinvolto 268 bambini nell'intervallo di età 6-17 anni, principalmente affetti da ipertensione secondaria, in cui sono stati confrontati amlodipina 2,5 mg e 5,0 mg contro placebo, è stato evidenziato che entrambe le dosi di farmaco riducono la pressione arteriosa sistolica in misura significativamente maggiore rispetto al placebo. La differenza tra i due dosaggi non è risultata statisticamente significativa.
Non sono stati studiati gli effetti a lungo termine di amlodipina su crescita, pubertà e sviluppo generale. Inoltre, non è stata stabilita l'efficacia a lungo termine della terapia con amlodipina in età pediatrica nel ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare in età adulta.
L'Agenzia Europea per i Medicinali ha concesso l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Bisar in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'indicazione autorizzata (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Ramipril



Documento reso disponibile da AIFA il 19/03/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

*Assorbimento*
A seguito della somministrazione orale, ramipril è rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale: il picco della concentrazione plasmatica di ramipril è raggiunto entro 1 ora. Sulla base della quantità riscontrata nelle urine, l'entità dell'assorbimento è almeno del 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 di ramipril, è raggiunto 2- 4 ore dopo l'assunzione di ramipril. Dopo somministrazione, una volta al giorno, delle consuete dosi 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 alle proteine sieriche e di circa il 73% e quello del ramiprilato è di circa il 56%.

*Metabolismo*
Ramipril, viene quasi completamente metabolizzato e convertito in ramiprilato e nell'estere dichetopiperazina, nell'acido dichetopiperazinico e nei glucuronidi di ramipril e ramiprilato.

*Eliminazione*
L'escrezione dei metaboliti è principalmente renale. Le concentrazioni plasmatiche di ramiprilato diminuiscono in maniera polifasica. Il ramiprilato, per via del suo forte e saturabile legame all'ACE e della lenta dissociazione dall'enzima, a concentrazioni plasmatiche molto basse, mostra una fase di eliminazione terminale prolungata. Dopo somministrazione di dosi giornaliere multiple 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. Questa differenza è correlata alla capacità di saturazione dell'enzima nel legare il ramiprilato.
Una singola dose orale di ramipril produce nel latte materno livelli di ramipril e del suo metabolita sotto il limite di rilevabilità. Tuttavia non è noto l'effetto di dosi multiple.

*Pazienti con danno renale (vedere paragrafo 4.2)*
L'escrezione renale di ramiprilato è ridotta nei pazienti con funzionalità renale ridotta, e la clearance renale di ramiprilato è proporzionalmente legata alla clearance della creatinina. Questo determina elevate concentrazioni plasmatiche di ramiprilato, che diminuiscono più lentamente rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale.

*Pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2)*
Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica, il metabolismo di ramipril a ramiprilato risulta rallentato, per la ridotta attività delle esterasi epatiche, ed in tali pazienti i livelli plasmatici di ramipril risultano aumentati. Il picco della concentrazione di ramiprilato in questi pazienti, comunque, non è diverso da quello dei soggetti con funzionalità epatica normale.

*Allattamento*
Una dose orale singola di 10 mg di ramipril determina un livello di farmaco non rilevabile nel latte materno.
Tuttavia l'effetto di dosi multiple non è noto.

*Popolazione pediatrica*
Il profilo farmacocinetico di ramipril è stato studiato in 30 pazienti pediatrici, nell'intervallo di età 2-16 anni, con un peso corporeo >10 kg ipertesi. Dopo la somministrazione di dosi da 0,05 a 0,2 mg/kg, ramipril è stato rapidamente ed ampiamente metabolizzato a ramiprilato. Il picco delle concentrazioni plasmatiche di
ramiprilato si manifestava entro 2-3 ore.



Documento reso disponibile da AIFA il 19/03/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

La clearance di ramiprilato era altamente correlata al logaritmo del peso corporeo (p<0,01) così come alla dose (p<0,001). Clearance e volume di distribuzione aumentavano con il crescere dell'età dei bambini, per ciascun gruppo di dosaggio.
La dose di 0,05 mg/kg nei bambini raggiungeva livelli di esposizione comparabili a quelli negli adulti trattati con ramipril 5 mg. La dose di 0,2 mg/kg nei bambini mostrava livelli di esposizione più alti rispetto alla dose massima di 10 mg al giorno, raccomandata negli adulti.

Amlodipina

*Assorbimento, distribuzione, legame alle proteine plasmatiche*
Dopo la somministrazione orale di dosi terapeutiche, amlodipina è ben assorbita con un picco nei livelli ematici compreso nell'intervallo tra 6-12 ore post-dose. La biodisponibilità assoluta è stata stimata essere compresa nell'intervallo 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 di amlodipina non è modificata dall'assunzione di cibo.

*Biotrasformazione/eliminazione*
L'emivita plasmatica di eliminazione calcolata nella fase terminale è di circa 35-50 ore ed è coerente con il dosaggio di una somministrazione al giorno. Amlodipina è ampiamente metabolizzata nel fegato in metaboliti inattivi con il 10% del composto originario ed il 60% di metaboliti eliminati attraverso le urine.

*Uso nei pazienti con compromissione epatica*
Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con compromissione epatica. I pazienti con insufficienza epatica hanno una ridotta clearance di amlodipina con conseguente maggiore emivita ed un aumento dell'AUC di circa il 40-60%.

*Uso negli anziani*
L'intervallo di tempo entro cui viene raggiunto il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina è simile nei soggetti anziani ed in quelli più giovani. Nei pazienti anziani la clearance di amlodipina tende a diminuire, con conseguente aumento dell'AUC e dell'emivita di eliminazione. Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia gli aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione sono risultati in linea con 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 1-17 anni (di cui 34 pazienti avevano un'età compresa nell'intervallo 6-12 anni e 28 pazienti nell'intervallo 13-17 anni) ai quali è stata somministrata una dose di amlodipina compresa tra 1,25 e 20 mg somministrata una o due volte al giorno. Nei bambini di età 6-12 anni e negli adolescenti di età 13-17 anni, la clearance orale tipica (CL/F) era 22,5 e 27,4 L/h nei maschi, e 16,4 e 21,3 L/h nelle femmine, rispettivamente. Nell'esposizione è stata osservata una grande variabilità tra individui. I dati disponibili per i bambini di età inferiore a 6 anni sono limitati.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Informazioni su Ramipril

La somministrazione orale di ramipril si è rivelata priva di tossicità acuta nei roditori e nei cani. Sono stati condotti studi riguardanti la somministrazione orale cronica in ratti, cani e scimmie. Nelle 3 specie sono state rilevate evidenze di alterazioni degli elettroliti plasmatici ed alterazioni nel profilo ematico.
Come espressione dell'attività farmacodinamica di ramipril è stato evidenziato un pronunciato ingrossamento 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/kg/die rispettivamente, senza effetti nocivi.
Studi di tossicità riproduttiva nel ratto, nel coniglio e nella scimmia, non hanno mostrato proprietà teratogene.



Documento reso disponibile da AIFA il 19/03/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

La fertilità non è risultata compromessa né nei ratti maschi né nelle 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, nella prole, un danno renale irreversibile (dilatazione della pelvi renale).
A seguito della conduzione estensiva di vari test di mutagenesi, non è emersa alcuna indicazione che ramipril possieda proprietà mutageniche o genotossiche. Un danno renale irreversibile è stato evidenziato in ratti molto giovani a cui è stata somministrata una dose singola di ramipril.

Informazioni su Amlodipina

*Tossicologia riproduttiva*
Studi sulla riproduzione condotti su ratti e topi hanno evidenziato un ritardo nel parto, una durata maggiore del travaglio ed una ridotta sopravvivenza dei piccoli con dosaggi circa 50 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo espressa in mg/kg.

*Compromissione della fertilità*
Non è stato rilevato 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 (pari ad 8 volte* la dose massima di 10 mg raccomandata nell'uomo, espressa in $mg/m^2$). Un altro studio condotto su ratti maschi trattati con amlodipina besilato per 30 giorni, ad una dose comparabile a quella somministrata nell'uomo (espressa in mg/kg), ha mostrato una diminuzione di testosterone e di ormone follicolo-stimolante nel plasma, così come una riduzione della densità spermatica e del numero di spermatidi 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 mostrato alcuna evidenza di cancerogenicità.
La dose più alta (per i topi una dose simile alla dose clinica massima di 10 mg su base $mg/m^2$ raccomandata nell'uomo, e per i ratti una dose pari al doppio*) era vicina alla massima dose tollerata dai topi ma non dai ratti.
Studi di mutagenesi non hanno evidenziato effetti associati al farmaco né a livello genico, né cromosomico.

*Basato su un paziente del peso di 50 kg.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:
Cellulosa, microcristallina
Calcio fosfato dibasico anidro
Amido di mais, pregelatinizzato
Sodio amido glicolato (tipo A)
Sodio stearil-fumarato

Involucro della capsula (2,5 mg/5 mg; 5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg; 5 mg/10 mg)
Ferro ossido rosso (E172)
Titanio diossido (E171)
Gelatina

Involucro della capsula (10 mg/10 mg)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido nero (E172)



Documento reso disponibile da AIFA il 19/03/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Ferro ossido rosso (E172)
Titanio diossido (E171)
Gelatina

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni per la capsula rigida da 2,5 mg/5 mg.
30 mesi per la capsula rigida da 5 mg/5 mg, 10 mg/5 mg, 5 mg/10 mg e 10 mg/10 mg.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PA/Alluminio/PVC/Alluminio.
Contenuto delle confezioni: 28, 30, 32,50, 56, 60, 90, 91, 96, 98, 100 capsule rigide.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlino
Germania

## 8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

045606011 - "2,5 mg/5 mg Capsule Rigide" 28 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606023 - "2,5 mg/5 mg Capsule Rigide" 30 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606035 - "2,5 mg/5 mg Capsule Rigide" 32 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606516 - "2,5 mg/5 mg Capsule Rigide" 50 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606047 - "2,5 mg/5 mg Capsule Rigide" 56 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606050 - "2,5 mg/5 mg Capsule Rigide" 60 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606062 - "2,5 mg/5 mg Capsule Rigide" 90 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606074 - "2,5 mg/5 mg Capsule Rigide" 91 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606086 - "2,5 mg/5 mg Capsule Rigide" 96 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606098 - "2,5 mg/5 mg Capsule Rigide" 98 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606100 - "2,5 mg/5 mg Capsule Rigide" 100 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606112 - "5 mg/5 mg Capsule Rigide" 28 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606124 - "5 mg/5 mg Capsule Rigide" 30 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606136 - "5 mg/5 mg Capsule Rigide" 32 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606528 - "5 mg/5 mg Capsule Rigide" 50 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606148 - "5 mg/5 mg Capsule Rigide" 56 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606151 - "5 mg/5 mg Capsule Rigide" 60 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al



Documento reso disponibile da AIFA il 19/03/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

045606163 - "5 mg/5 mg Capsule Rigide" 90 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606175 - "5 mg/5 mg Capsule Rigide" 91 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606187 - "5 mg/5 mg Capsule Rigide" 96 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606199 - "5 mg/5 mg Capsule Rigide" 98 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606201 - "5 mg/5 mg Capsule Rigide" 100 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606213 - "5 mg/10 mg Capsule Rigide" 28 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606225 - "5 mg/10 mg Capsule Rigide" 30 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606237 - "5 mg/10 mg Capsule Rigide" 32 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606530 - "5 mg/10 mg Capsule Rigide" 50 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606249 - "5 mg/10 mg Capsule Rigide" 56 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606252 - "5 mg/10 mg Capsule Rigide" 60 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606264 - "5 mg/10 mg Capsule Rigide" 90 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606276 - "5 mg/10 mg Capsule Rigide" 91 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606288 - "5 mg/10 mg Capsule Rigide" 96 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606290 - "5 mg/10 mg Capsule Rigide" 98 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606302 - "5 mg/10 mg Capsule Rigide" 100 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606314 - "10 mg/5 mg Capsule Rigide" 28 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606326 - "10 mg/5 mg Capsule Rigide" 30 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606338 - "10 mg/5 mg Capsule Rigide" 32 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606542 - "10 mg/5 mg Capsule Rigide" 50 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606340 - "10 mg/5 mg Capsule Rigide" 56 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606353 - "10 mg/5 mg Capsule Rigide" 60 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606365 - "10 mg/5 mg Capsule Rigide" 90 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606377 - "10 mg/5 mg Capsule Rigide" 91 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606389 - "10 mg/5 mg Capsule Rigide" 96 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606391 - "10 mg/5 mg Capsule Rigide" 98 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606403 - "10 mg/5 mg Capsule Rigide" 100 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606415 - "10 mg/10 mg Capsule Rigide" 28 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606427 - "10 mg/10 mg Capsule Rigide" 30 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606439 - "10 mg/10 mg Capsule Rigide" 32 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606555 - "10 mg/10 mg Capsule Rigide" 50 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606441 - "10 mg/10 mg Capsule Rigide" 56 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606454 - "10 mg/10 mg Capsule Rigide" 60 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606466 - "10 mg/10 mg Capsule Rigide" 90 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606478 - "10 mg/10 mg Capsule Rigide" 91 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606480 - "10 mg/10 mg Capsule Rigide" 96 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606492 - "10 mg/10 mg Capsule Rigide" 98 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
045606504 - "10 mg/10 mg Capsule Rigide" 100 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al

## 9. DATA DI PRIMA AUTORIZZATIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15/02/2018

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 19/03/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*