

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRIAPIN 5 mg/5 mg compresse a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 5 mg di ramipril e 5 mg di felodipina.

Ciascuna compressa contiene 51,5 mg di lattosio anidro.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

TRIAPIN 5 mg/5 mg compresse sono compresse tonde (con un diametro di circa 9 mm), di colore marrone-rossiccio, biconvesse, con inciso  $\frac{H}{OE}$  su di un lato e 5 sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale. La combinazione fissa di TRIAPIN è indicata in pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da felodipina o da ramipril assunti singolarmente.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

*Uso negli adulti, inclusa la popolazione anziana:*

Una compressa di TRIAPIN 5 mg/ 5 mg una volta al giorno..

##### Popolazioni speciali

*Uso in pazienti con insufficienza epatica:*

Vedere paragrafi 4.3 e 4.4 .

*Uso in pazienti con insufficienza renale o pazienti già in trattamento con diuretici:*

Vedere paragrafi 4.3 e 4.4 .

Può essere raccomandata una titolazione individuale della dose dei singoli componenti e, se clinicamente appropriato, si può prendere in considerazione un passaggio diretto dalla monoterapia alla combinazione fissa.

##### Popolazione pediatrica:

L'uso di TRIAPIN non è raccomandato nei bambini per la mancanza di dati.

#### Modo di somministrazione:

Le compresse di TRIAPIN devono essere ingerite intere con una sufficiente quantità di liquido. Le compresse non devono essere spezzate, frantumate o masticate.

Le compresse possono essere assunte senza cibo o dopo un pasto leggero non ricco di grassi o di carboidrati.

### **4.3 Controindicazioni**

- ipersensibilità alla felodipina (o ad altre diidropiridine), al ramipril, ad altri ACE inibitori o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- anamnesi di angioedema;
- uso concomitante di terapia con sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.4 e 4.5);
- in condizioni emodinamicamente instabili: shock cardiovascolare, insufficienza cardiaca non trattata, infarto miocardico acuto, angina pectoris instabile, ictus;
- ostruzione valvolare cardiaca emodinamicamente significativa;
- ostruzione dinamica dell'efflusso cardiaco;
- blocco AV di II o III grado;
- grave compromissione della funzionalità epatica;
- grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min) ed in pazienti in dialisi;
- gravidanza;
- allattamento;
- l'uso concomitante di TRIAPIN con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### *Angioedema*

L'angioedema che si verifica durante il trattamento con un ACE inibitore richiede l'immediata sospensione del medicinale. L'angioedema può coinvolgere lingua, glottide o laringe (ad es. rigonfiamento delle vie aeree o della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) e in tal caso possono essere necessarie misure di emergenza.

Nei pazienti in terapia con ACE-inibitori è stato riportato angioedema al volto, estremità, labbra, lingua, glottide o laringe. Deve essere instaurata una terapia di emergenza che includa, senza escludere altre eventuali terapie, un'immediata somministrazione sottocutanea di adrenalina in soluzione 1:1000 (da 0,3 a 0,5 ml) o la somministrazione endovenosa lenta di adrenalina 1 mg/ml (osservare le istruzioni sulla diluizione) con controllo dell'elettrocardiogramma e della pressione arteriosa. Il paziente deve essere ricoverato e tenuto in osservazione per almeno 12 - 24 ore e non deve essere dimesso fino alla completa risoluzione dei sintomi.

Nei pazienti in terapia con ACE-inibitori è stato riportato angioedema intestinale. Questi pazienti hanno presentato dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non vi era storia pregressa di angioedema facciale e i livelli di esterasi-C1 erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato con tecniche quali TAC addominale o ecografia, o all'intervento chirurgico, e i sintomi si sono risolti dopo l'interruzione dell'ACE-inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale di pazienti trattati con ACE-inibitori che presentano dolore addominale.

Rispetto ai pazienti non neri è stata riportata una più alta incidenza di angioedema nei pazienti neri trattati con ACE inibitori.

Il rischio di angioedema può aumentare nei pazienti che assumono contemporaneamente medicinali che possono causare angioedema come inibitori di mTOR (mammalian target of rapamycin) (ad es temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptin o inibitori della neprilisina (NEP) (come racecadotril). L'associazione di ramipril con sacubitril/valsartan è controindicata a causa dell'aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

#### *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.

#### *Funzionalità renale*

La funzionalità renale deve essere controllata, in particolare durante le prime settimane di trattamento con ACE inibitori. Particolare attenzione deve essere riservata a quei pazienti con attivazione del sistema renina-angiotensina.

Per i pazienti con compromissione della funzionalità renale di lieve/moderata gravità (clearance della creatinina 20-60 ml/min) e per i pazienti già in trattamento con diuretici: si veda il dosaggio dei rispettivi monocomponenti.

#### *Monitoraggio elettrolitico: Iperkaliemia*

Iperkaliemia è stata osservata in alcuni pazienti in terapia con ACE-inibitori, compreso ramipril. Pazienti a rischio per lo sviluppo di

iperkaliemia comprendono quelli con insufficienza renale, di età > 70 anni, con diabete mellito non controllato, o quelli che assumono sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o altri principi attivi che aumentano il potassio (ad esempio eparina, trimetoprim e in combinazione a dose fissa con sulfametoxazolo, tacrolimus, ciclosporina); o condizioni quali disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica.. Se si ritiene necessario l'uso concomitante dei prodotti sopra menzionati, si raccomanda di monitorare regolarmente la concentrazione sierica di potassio (vedere paragrafo 4.5).

#### *Monitoraggio elettrolitico: Iponatriemia*

Sindrome da inappropriata secrezione di ormone anti-diuretico (SIADH) e conseguente iponatriemia è stata osservata in alcuni pazienti trattati con ramipril. Si raccomanda che i livelli sierici di sodio siano regolarmente monitorati nella popolazione anziana e in altri pazienti a rischio di iponatriemia.

#### *Proteinuria*

Si può verificare in particolare nei pazienti con preesistente insufficienza renale o in trattamento con dosi relativamente alte di ACE inibitori.

#### *Ipertensione renovascolare/stenosi dell'arteria renale*

Nei pazienti con ipertensione renovascolare e preesistente stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi unilaterale dell'arteria renale in pazienti con un solo rene, trattati con ACE inibitori, aumenta il rischio di grave ipotensione e di insufficienza renale. La perdita della funzionalità renale può verificarsi con solo lievi variazioni nei livelli di creatinina anche in pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale.

Non c'è alcuna esperienza sulla somministrazione di TRIAPIN in pazienti che hanno subito di recente un trapianto renale.

#### *Insufficienza epatica*

Raramente gli ACE inibitori sono stati associati ad una sindrome che inizia con un ittero colestatico e progredisce a necrosi epatica fulminante e (talvolta) a morte. Il meccanismo di questa sindrome non è noto. I pazienti in trattamento con ACE inibitori che sviluppano ittero o un significativo innalzamento degli enzimi epatici devono interrompere il trattamento con ACE inibitori e ricevere un appropriato trattamento medico.

Pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata: per il dosaggio vedere i rispettivi monoproducti.

#### *Chirurgia/anestesia*

Può manifestarsi ipotensione nei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore o durante il trattamento con agenti anestetici che notoriamente riducono la pressione sanguigna. Se si manifesta ipotensione, può essere corretta mediante espansione del volume plasmatico.

#### *Stenosi aortica/cardiomiopatia ipertrofica*

Gli ACE inibitori devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con impedimenti emodinamicamente rilevanti della funzione ventricolare sinistra o dello svuotamento del ventricolo (es. stenosi della valvola aortica o mitrale, cardiomiopatia ostruttiva). La fase iniziale del trattamento richiede uno speciale controllo medico.

#### *Ipotensione sintomatica*

In alcuni pazienti, dopo la prima dose, si può riscontrare ipotensione sintomatica, ciò avviene principalmente nei pazienti con insufficienza cardiaca (con o senza insufficienza renale) trattati con alte dosi di diuretici dell'ansa, in situazioni di iposodiemia o di ridotta funzionalità renale. A tali pazienti deve essere somministrato TRIAPIN solamente dopo appropriate valutazioni e dopo che le dosi dei singoli componenti siano state aumentate gradualmente. TRIAPIN deve essere somministrato unicamente se il paziente è emodinamicamente stabile (vedere paragrafo 4.3 ). Si può verificare ipotensione in pazienti ipertesi senza insufficienza cardiaca e renale, particolarmente in quelli con ipovolemia da terapia diuretica, regime iposodico, diarrea o vomito.

I pazienti che sono particolarmente a rischio di eccessiva riduzione della pressione arteriosa (pazienti con insufficienza coronarica o cerebrovascolare) devono essere trattati con ramipril e felodipina in associazione libera. Se si raggiunge un controllo della pressione arteriosa stabile e soddisfacente con le dosi di ramipril e felodipina contenute in TRIAPIN, il paziente può passare all'associazione fissa. In alcuni casi felodipina può causare ipotensione con tachicardia, che possono aggravare una concomitante angina pectoris.

#### *Neutropenia/Agranulocitosi*

TRIAPIN può causare agranulocitosi e neutropenia. Questi effetti indesiderati sono stati osservati anche con altri ACE inibitori, raramente in pazienti senza complicanze, ma più frequentemente in pazienti con insufficienza renale, specialmente quando associata a collagenopatia vascolare (lupus eritematoso sistemico, sclerodermia) e in terapia con agenti immunosoppressori. Nei pazienti con collagenopatia vascolare si deve monitorare la conta dei globuli bianchi, specialmente se la malattia è associata ad alterata funzionalità renale. La neutropenia e l'agranulocitosi sono reversibili dopo interruzione del trattamento con ACE inibitori. Se nel corso della terapia con TRIAPIN dovessero comparire sintomi quali febbre, ingrossamento dei linfonodi, e/o infiammazione della gola, va consultato il medico e va verificata immediatamente la conta dei globuli bianchi.

#### *Tosse*

Durante il trattamento con ACE-inibitori può manifestarsi tosse secca che scompare dopo l'interruzione del trattamento.

#### *Trattamento concomitante con ACE-inibitori e antidiabetici*

Il trattamento concomitante con ACE-inibitori e antidiabetici (insulina ed ipoglicemizzanti orali) può aumentare l'effetto ipoglicemico con rischio di ipoglicemia. Tale effetto può essere particolarmente pronunciato all'inizio del trattamento e in pazienti con compromessa funzionalità renale.

La felodipina viene metabolizzata dal CYP3A4. Pertanto deve essere evitata l'associazione con prodotti medicinali che sono potenti inibitori o induttori di CYP3A4. Per la stessa ragione, la concomitante assunzione di succo di pompelmo deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5 ).

#### *Litio*

La combinazione di litio e ACE-inibitori non è raccomandata. (vedere paragrafo 4.5 ).

#### *LDL-aferesi*

Deve essere evitato l'uso concomitante di ACE-inibitori e di trattamenti extracorporei che portano il sangue a contatto con superfici a carica negativa poichè ciò può provocare gravi reazioni anafilattoidi. Tali trattamenti extracorporei includono dialisi o emofiltrazione con talune membrane ad alto flusso (ad es. poliacrilonitrile) e aferesi delle lipoproteine a bassa densità con destrano-solfato.

#### *Terapia desensibilizzante*

Aumentata probabilità e maggior gravità delle reazioni anafilattiche e anafilattoidi al veleno degli insetti (ad es. api e vespe) come per gli altri ACE-inibitori.

#### *Gravidanza:*

le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con gli ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se necessario, occorre iniziare una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

#### *Differenze etniche*

Come con altri ACE-inibitori, ramipril è apparentemente meno efficace nel ridurre la pressione sanguigna in pazienti neri rispetto a pazienti non neri, probabilmente a causa di una più alta prevalenza di stati di bassa renina nella popolazione nera ipertesa.

#### *Bambini, pazienti con clearance della creatinina < 20 ml/min, e pazienti in dialisi*

Non c'è alcuna esperienza. TRIAPIN non deve essere somministrato a questi gruppi di pazienti.

#### *Iperplasia gengivale*

Nei pazienti trattati con felodipina è stata segnalata lieve iperplasia gengivale con pronunciata gengivite / periodontite. L'iperplasia può essere evitata o risolta mediante un' accurata igiene dentale.

#### *Lattosio*

Questo prodotto contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

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

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti 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).

### Associazioni controindicate

L'uso concomitante di ACE inibitori con sacubitril/valsartan è controindicato in quanto aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Il trattamento con ramipril non deve essere iniziato prima di 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan. Sacubitril/valsartan non deve essere usato prima di 36 ore dall'ultima dose di Triapin.

### Associazioni non raccomandate

La felodipina è un substrato di CYP3A4. I medicinali che inducono o inibiscono il CYP3A4 hanno grande influenza sulle concentrazioni plasmatiche di felodipina.

I medicinali che aumentano il metabolismo della felodipina attraverso l'induzione del citocromo P450 3A4 comprendono carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale e rifampicina come pure l'iperico (*Hypericum perforatum*). Durante la somministrazione concomitante di felodipina con carbamazepina, fenitoina e fenobarbitale, la AUC diminuisce del 93% e la  $C_{max}$  dell'82%. Ci si aspetta un effetto simile con l'iperico. Deve essere evitata la combinazione con induttori di CYP3A4.

Tra i potenti inibitori del citocromo P450 3A4 si includono gli antimicotici azolici, i macrolidi, la telitromicina e gli inibitori delle proteasi HIV. Durante la somministrazione concomitante di felodipina con itraconazolo, la  $C_{max}$  è aumentata di 8 volte e l'AUC di 6 volte. Durante la somministrazione concomitante di felodipina con eritromicina, la  $C_{max}$  e l'AUC sono aumentate approssimativamente di 2,5 volte.

Deve essere evitata la combinazione con potenti inibitori di CYP3A4.

Il succo di pompelmo inibisce il citocromo P450 3A4. La somministrazione concomitante di felodipina con succo di pompelmo ne aumenta la  $C_{max}$  e l'AUC di circa 2 volte. Tale combinazione deve essere evitata.

### Associazioni da considerare con particolare cautela

#### Litio

Gli ACE inibitori possono ridurre l'escrezione di litio causando tossicità da litio. I livelli di litio devono essere controllati.

*Agenti antipertensivi e altre sostanze con potenziale effetto ipotensivo (es. nitrati, antipsicotici, narcotici, anestetici)*

L'effetto antipertensivo di TRIAPIN può essere potenziato.

*Allopurinolo, immunosoppressori, corticosteroidi, procainamide, citostatici e altri farmaci che possono alterare il quadro ematico*

Possono aumentare la probabilità di reazioni ematologiche.

*Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS)*

Possono determinare una riduzione dell'effetto di ramipril. Inoltre, il trattamento concomitante con gli ACE-inibitori e tali medicinali può aumentare il rischio di peggioramento della funzionalità renale e un aumento della potassiemia.

*Farmaci simpaticomimetici*

Questi farmaci possono ridurre l'effetto antipertensivo di TRIAPIN. Si raccomanda un particolare e attento monitoraggio della pressione arteriosa.

*Inibitori di mTOR o vildagliptin*

E' possibile un aumento del rischio di angioedema in pazienti che assumono contemporaneamente medicinali quali gli inibitori di mTOR (ad esempio, temsirolimus, everolimus, sirolimus) o vildagliptin. Occorre cautela all'inizio della terapia (vedere paragrafo 4.4).

*Inibitori della neprilisina (NEP)*

Un aumento del rischio di angioedema è stato segnalato con l'uso concomitante di ACE inibitori e un NEP inibitore come racecadotril (vedere paragrafo 4.4).

*Sacubitril/valsartan*

L'uso concomitante di ACE inibitori con sacubitril/valsartan è controindicato in quanto aumenta il rischio di angioedema.

*Insulina, metformina, sulfoniluree*

Il concomitante trattamento con ACE-inibitori e farmaci antidiabetici può causare un pronunciato effetto ipoglicemico con rischio di ipoglicemia. Questo effetto è più pronunciato all'inizio del trattamento.

*Teofillina*

Il trattamento concomitante di felodipina e teofillina orale riduce l'assorbimento di teofillina di circa il 20%. Questo è probabilmente un effetto clinicamente di minor importanza.

*Tacrolimus*

La felodipina può aumentare la concentrazione di tacrolimus. Quando usati insieme, la concentrazione sierica di tacrolimus deve essere monitorata e il dosaggio di tacrolimus può richiedere un adeguamento.

*Farmaci che causano iperkaliemia*



Sali di potassio, eparina, diuretici risparmiatori di potassio ed altri principi attivi che causano iperkaliemia (es. trimetoprim e in combinazione a dose fissa con sulfametoxazolo, tacrolimus, ciclosporina). Può verificarsi iperkaliemia, quindi è richiesto un attento monitoraggio dei livelli sierici di potassio (vedere paragrafo 4.4).

#### *Sale*

Un aumento dell'apporto salino con la dieta può attenuare l'effetto antipertensivo di TRIAPIN.

#### *Alcool*

Aumenta la vasodilatazione. Può aumentare l'effetto antipertensivo di TRIAPIN.

### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

#### Gravidanza

TRIAPIN è controindicato (vedere paragrafo 4.3 ) in gravidanza.

I calcio-antagonisti possono inibire le contrazioni uterine durante il parto. Non è ancora stato stabilito se il prodotto prolunghi il travaglio a fine gravidanza. Può verificarsi il rischio di ipossia fetale in caso di ipotensione materna e di ridotta perfusione dell'utero, dovuta a redistribuzione del flusso ematico attraverso la vasodilatazione periferica. Negli animali da esperimento, i calcio-antagonisti hanno causato embriotossicità e/o effetti teratogeni, in particolare malformazioni scheletriche distali in diverse specie animali.

Non sono stati condotti studi appropriati e ben controllati nell'essere umano con ramipril. Gli ACE inibitori attraversano la barriera placentare e possono causare morbilità e mortalità fetale e neonatale quando vengono somministrati in gravidanza. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con gli ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se necessario, occorre iniziare una terapia alternativa.

E' noto che l'esposizione alla terapia con ACE inibitori/Antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardata ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere anche paragrafo 5.3). In caso di 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 hanno assunto ACE inibitori devono essere attentamente osservati per ipotensione, oliguria e iperkaliemia (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Allattamento

Negli animali ramipril viene escreto nel latte. Non sono disponibili informazioni circa l'escrezione di ramipril nel latte umano. Felodipina è escreta nel latte umano.

Le donne non devono allattare al seno durante il trattamento con TRIAPIN (vedere il paragrafo 4.3 ).

## Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità maschile e femminile dei pazienti (vedere paragrafo 5.3)

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

Alcuni effetti indesiderati (ad es. alcuni sintomi da ipotensione come vertigine) possono essere accompagnati da una riduzione della capacità di concentrazione e di reazione. Ciò può rappresentare un rischio in situazioni dove queste capacità sono di particolare importanza, ad es. guidare veicoli o utilizzare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Le frequenze utilizzate nelle tabelle di questo paragrafo sono: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**I seguenti effetti indesiderati possono essere riscontrati durante il trattamento con felodipina:**

<b>Frequenze / Organo o sistema</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>					Reazioni di ipersensibilità
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>					Iperglicemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>				Impotenza/ disfunzioni sessuali	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Cefalea	Capogiri, parestesie	Sincope	
<i>Patologie cardiache</i>			Tachicardia, palpitazioni		
<i>Patologie vascolari</i>		Vampate	Ipotensione		Vasculite leucocitoclastica
<i>Patologie gastrointestinali</i>			Nausea, dolori addominali	Vomito	Iperplasia gengivale, gengivite
<i>Patologie epatobiliari</i>					Aumento degli enzimi epatici
<i>Patologie della cute e del tessuto</i>			Eruzione cutanea, prurito	Orticaria	Reazioni di fotosensibilità, angioedema

<i>sottocutaneo</i>					
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>				Artralgia, mialgia	
<i>Patologie renali e urinarie</i>					Pollachiuria
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Edema periferico		Stanchezza		Febbre

**I seguenti effetti indesiderati possono essere riscontrati durante il trattamento con ramipril:**

<b>Frequenze / Organo o sistema</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		Eosinofilia	Diminuzione del numero dei globuli bianchi (compresa neutropenia o agranulocitosi), diminuzione del numero dei globuli rossi, diminuzione dell'emoglobina, diminuzione del numero delle piastrine.		Insufficienza midollare pancitopenia, anemia emolitica.

<b>Frequenze / Organo o sistema</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>					Reazioni anafilattiche o anafilattoidi, aumento degli anticorpi antinucleo
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Potassio ematico aumentato	Anoressia, diminuzione dell'appetito			Diminuzione del sodio sierico
<i>Disturbi psichiatrici</i>		Umore depresso, ansia, nervosismo, agitazione, disturbi del sonno inclusa sonnolenza	Stato confusionale		Alterazione dell'attenzione
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea, capogiri	Vertigine, parestesia, ageusia, disgeusia	Tremori, disordini dell'equilibrio		Ischemia cerebrale, compresi ictus ischemico e attacco ischemico transitorio, alterazioni delle capacità psicomotorie, sensazione di bruciore, parosmia.
<i>Patologie dell'occhio</i>		Disturbi della vista inclusa visione offuscata	Congiuntivite		
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>			Disturbi uditivi, tinnito		
<i>Patologie cardiache</i>		Ischemia miocardica compressa			

<b>Frequenze / Organo o sistema</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
		angina pectoris o infarto miocardico, tachicardia, aritmia, palpitazioni, edema periferico			
<i>Patologie vascolari</i>	Ipotensione, diminuzione della pressione ortostatica, sincope	Rossore	Stenosi vascolare, ipoperfusione, vasculite		Fenomeno di Raynaud
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Tosse secca non produttiva, bronchite, sinusite, dispnea.	Broncospasmo incluso peggioramento dell'asma, congestione nasale.			
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Infiammazione gastrointestinale, disturbi della digestione, disturbi addominali, dispepsia, diarrea, nausea, vomito.	Pancreatite (con gli ACE inibitori sono stati riportati molto eccezionalmente casi ad esito fatale), aumento dei livelli degli enzimi pancreatici, angioedema del piccolo intestino, dolore nella parte	Glossiti		Stomatite aftosa

<b>Frequenze / Organo o sistema</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
		superiore dell'addome e inclusa gastrite, stipsi, bocca secca			
<i>Patologie epatobiliari</i>		Aumento degli enzimi epatici e/o della bilirubina coniugata	Ittero colestatico, danno epatocellulare		Insufficienza epatica acuta, epatite colestatica o citolitica (molto eccezionalmente è stato riportato esito fatale)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Eruzione cutanea in particolare maculopapulare	Angioedema: (molto eccezionalmente l'ostruzione delle vie aeree in seguito ad angioedema può avere esito fatale); prurito, iperidrosi	Dermatite esfoliativa, orticaria, onicolisi.	Reazioni di fotosensibilità	Necrosi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pemfigo, psoriasi aggravata, dermatite psoriasiforme, esantema o enantema pemfigoide o lichenoidale, alopecia.
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Spasmi muscolari, mialgia	Artralgia			
<i>Patologie endocrine</i>					Sindrome da secrezione inappropriata di ormone antidiuretico

<b>Frequenze / Organo o sistema</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
					(SIADH)
<i>Patologie renali e urinarie</i>		Danno renale inclusa insufficienza renale acuta, aumento della minzione, peggioramento di una proteinuria pre-esistente, aumento dei livelli sierici di urea, aumento dei livelli sierici di creatinina.			
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>		Impotenza erettile transitoria, riduzione della libido			Ginecomastia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Dolore toracico, stanchezza	Piressia	Astenia		

### 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

### Sintomi

Il sovradosaggio può causare un'eccessiva vasodilatazione periferica con accentuata ipotensione, bradicardia, shock, alterazione degli elettroliti e insufficienza renale.

### Modalità di intervento in caso di sovradosaggio

Il primo trattamento per disintossicare il paziente è, per esempio, la lavanda gastrica, la somministrazione di farmaci adsorbenti e/o di solfato di sodio (possibilmente nei primi 30 minuti). In caso di ipotensione deve essere considerato l'impiego di simpaticomimetici  $\alpha_1$ -adrenergici e angiotensina II in aggiunta ad infusioni saline e di liquidi. Bradicardia o imponenti reazioni vagali dovrebbero essere trattate mediante somministrazione di atropina.

Non c'è alcuna esperienza sull'efficacia di una diuresi forzata, correzione del pH urinario, emofiltrazione, o dialisi per aumentare l'eliminazione di ramipril o ramiprilato. Se tuttavia vengono prese in considerazione la dialisi o l'emofiltrazione, si veda anche il paragrafo 4.4 - Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

**Categoria farmacoterapeutica : farmaci antiipertensivi. Codice ATC: C09B B05.**

Entrambi, il calcio-antagonista felodipina e l'ACE-inibitore ramipril, riducono la pressione arteriosa dilatando i vasi sanguigni periferici. I calcio antagonisti dilatano le arterie mentre gli ACE inibitori dilatano sia le arterie che le vene. La vasodilatazione, e quindi la riduzione della pressione arteriosa, possono portare all'attivazione del sistema nervoso simpatico e del sistema renina-angiotensina. L'inibizione dell'ACE determina una riduzione della concentrazione plasmatica di angiotensina II.

L'inizio dell'effetto antiipertensivo di una singola dose di TRIAPIN si manifesta dopo 1 o 2 ore. Il massimo effetto antiipertensivo si raggiunge entro 2-4 settimane ed è mantenuto per tutta la durata della terapia a lungo termine. La riduzione della pressione è mantenuta per tutto l'intervallo fra dosi (24 ore). Non sono disponibili dati sulla morbilità e sulla mortalità.

Felodipina è un calcio-antagonista vasoselettivo, che riduce la pressione arteriosa diminuendo le resistenze vascolari periferiche, grazie ad una diretta azione inibitrice sulla muscolatura liscia vascolare. Grazie alla sua selettività sulla muscolatura liscia delle arteriole, felodipina, somministrata a dosi terapeutiche, non ha alcun effetto diretto sulla contrattilità cardiaca o sulla conduzione. Felodipina riduce la resistenza vascolare renale e non influenza la normale velocità di filtrazione glomerulare. In pazienti con



alterata funzionalità renale, può aumentare la velocità di filtrazione glomerulare. Felodipina esercita un lieve effetto natriuretico/diuretico e non determina ritenzione di liquidi.

*Ramipril* è un profarmaco che viene idrolizzato nel metabolita attivo ramiprilato, un potente ACE (enzima di conversione dell'angiotensina) inibitore a lunga durata. A livello plasmatico e tissutale l'enzima di conversione catalizza la conversione dell'angiotensina I nell'angiotensina II che ha attività vasocostrittrice e la degradazione del vasodilatatore bradichinina. La vasodilatazione indotta dall'ACE inibitore riduce la pressione arteriosa, il pre-carico e il post-carico.

Poiché l'angiotensina II stimola anche il rilascio dell'aldosterone, ramiprilato riduce la secrezione di aldosterone. Ramipril riduce la resistenza arteriosa periferica senza causare modifiche rilevanti del flusso plasmatico renale e della velocità di filtrazione glomerulare. La somministrazione di ramipril a pazienti ipertesi provoca una riduzione della pressione arteriosa sia in clino- che in ortostatismo senza aumento compensatorio della frequenza cardiaca.

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

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più

frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Caratteristiche generali dei principi attivi.

#### *Felodipina (formulazione a lento rilascio):*

La biodisponibilità è di circa il 15 % e non è influenzata dalla concomitante assunzione di cibo. La massima concentrazione plasmatica è raggiunta dopo 3-5 ore. Il legame con le proteine plasmatiche è superiore al 99%. Il volume di distribuzione, in situazione di stato stazionario, è di 10 l/kg. L'emivita di eliminazione di felodipina è di circa 25 ore e lo stato stazionario è raggiunto dopo 5 giorni.

Non esiste alcun rischio di accumulo durante il trattamento a lungo termine. La clearance media è di 1200 ml/min. Una riduzione della clearance nella popolazione anziana porta a concentrazioni plasmatiche più alte di felodipina; tuttavia l'età spiega solo in parte le variazioni, interindividuali, delle concentrazioni plasmatiche. Felodipina è metabolizzata nel fegato e tutti i metaboliti identificati sono privi di attività vasodilatatrice. Circa il 70% della dose somministrata viene escreta sotto forma di metaboliti nelle urine e circa il 10% nelle feci. Meno dello 0,5% della dose è escreto in forma immodificata nelle urine. Alterazioni della funzionalità renale non influenzano la concentrazione plasmatica di felodipina.

#### *Ramipril:*

I parametri farmacocinetici di ramiprilato sono calcolati dopo somministrazione per via endovenosa di ramipril. Ramipril è metabolizzato nel fegato e, oltre al metabolita attivo ramiprilato, sono stati identificati altri metaboliti, farmacologicamente inattivi. In pazienti con insufficienza epatica, la formazione del metabolita attivo ramiprilato, può risultare ridotta. I metaboliti sono principalmente escreti dai reni. La biodisponibilità di ramiprilato è circa del 28% dopo somministrazione orale di ramipril. Dopo somministrazione per via endovenosa di 2,5 mg di ramipril, circa il 53% della dose si è trasformata in ramiprilato e la massima concentrazione sierica di ramiprilato è raggiunta dopo 2-4 ore.

L'assorbimento e la biodisponibilità non sono influenzate dalla concomitante assunzione di cibo. Il legame proteico di ramiprilato è di circa il 55%. Il volume di distribuzione è di circa 500 litri; l'emivita effettiva, dopo somministrazione ripetuta di dosi giornaliere di 5-10 mg, è di 13-17 ore. Lo stato stazionario è raggiunto dopo circa 4 giorni. La clearance renale è di 70-100 ml/min e la clearance totale è di circa 380 ml/min. Alterazioni della funzionalità renale ritardano l'eliminazione di ramiprilato e riducono la sua escrezione urinaria.

### Caratteristiche del prodotto in combinazione

In TRIAPIN, le farmacocinetiche di ramipril, ramiprilato e felodipina sono praticamente immutate rispetto ai monocomponenti, alla felodipina a rilascio prolungato e ramipril compresse. Felodipina non influenza l'ACE inibizione determinata da ramiprilato. Le compresse contenenti

l'associazione fissa sono da considerarsi bioequivalenti ai singoli prodotti somministrati in associazione.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi di tossicità a dosi ripetute eseguiti con la combinazione nei ratti e nelle scimmie non ha mostrato alcuna effetto sinergico.

Dati non clinici, ottenuti da studi convenzionali di genotossicità e potenziale carcinogenetico per felodipina e ramipril, non hanno rivelato nessun particolare rischio per gli uomini.

#### Tossicità riproduttiva

Felodipina: Negli studi sulla fertilità e sulla riproduzione in generale, eseguiti nei ratti, è stato osservato un prolungamento del parto, comportante un travaglio difficoltoso/aumento di morti fetali e di mortalità postnatale precoce. Studi di tossicità sulla riproduzione, condotti sui conigli, hanno dimostrato un ingrossamento reversibile dose-correlato delle ghiandole mammarie nelle madri e delle anomalie digitali dose-correlate a carico dei feti.

Ramipril: Studi condotti su ratti, conigli e scimmie non hanno rilevato attività teratogena. Dosi giornaliere date a femmine di ratto durante la gravidanza e l'allattamento hanno provocato una dilatazione irreversibile della pelvi renale nei nuovi nati.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

cellulosa microcristallina  
ipolosa  
ipromellosa  
ossidi di ferro E172  
lattosio anidro  
macrogol 6000  
macroglicerol idrossistearato  
amido di mais  
paraffina  
propilgallato  
silicato sodico di alluminio  
sodio stearilfumarato  
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 25°C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PVDC da 10, 14, 15, 21, 28, 30, 50, 98 e 100 compresse.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

Sanofi S.R.L. - Viale L. Bodio, 37/B - 20158 Milano

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

TRIAPIN 5 mg/5 mg compresse a rilascio prolungato

- 14 compresse in blister PVC/PVDC AIC n. 034095036

- 28 compresse in blister PVC/PVDC AIC n. 034095048

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

Data della prima autorizzazione: 03.11.1998

Data del rinnovo più recente: 19.09.2007

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

Determinazione AIFA del