

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TRIAMLO 2,5 mg/5 mg:

Ogni capsula contiene 2,5 mg di ramipril e amlodipina besilato equivalente a 5 mg di amlodipina.

TRIAMLO 5 mg/5 mg:

Ogni capsula contiene 5 mg di ramipril e amlodipina besilato equivalente a 5 mg di amlodipina.

TRIAMLO 10 mg/5 mg:

Ogni capsula contiene 10 mg di ramipril e amlodipina besilato equivalente a 5 mg di amlodipina.

TRIAMLO 5 mg/10 mg:

Ogni capsula contiene 5 mg di ramipril e amlodipina besilato equivalente a 10 mg di amlodipina.

TRIAMLO 10 mg/10 mg:

Ogni capsula contiene 10 mg di ramipril e amlodipina besilato equivalente a 10 mg di amlodipina.

Eccipiente con effetti noti: sodio.

Ogni capsula contiene 0,26 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

TRIAMLO 2,5 mg/5 mg:

Capsule rigide di gelatina, dimensione n. 1, testa: colore rosa pallido opaco, corpo: colore bianco opaco. Contenuto delle capsule: polvere bianca o biancastra.

TRIAMLO 5 mg/5 mg:

Capsule rigide di gelatina, dimensione n. 1, testa: colore rosa opaco, corpo: colore bianco opaco. Contenuto delle capsule: polvere bianca o biancastra.

TRIAMLO 10 mg/5 mg:

Capsule rigide di gelatina, dimensione n. 1, testa: colore rosa scuro opaco, corpo: colore bianco opaco. Contenuto delle capsule: polvere bianca o biancastra.

TRIAMLO 5 mg/10 mg:

Capsule rigide di gelatina, dimensione n. 1, testa: colore rosso opaco/marrone, corpo: colore bianco opaco. Contenuto delle capsule: polvere bianca o biancastra.

TRIAMLO 10 mg/10 mg:

Capsule rigide di gelatina, dimensione n. 1, testa: colore marrone opaco, corpo: colore bianco opaco. Contenuto delle capsule: polvere bianca o biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione negli adulti.

TRIAMLO è indicato come terapia sostitutiva nei pazienti con pressione arteriosa adeguatamente controllata con ramipril e amlodipina somministrati contemporaneamente al medesimo dosaggio della combinazione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

TRIAMLO non deve essere usato come trattamento iniziale dell'ipertensione. I dosaggi di ciascun componente devono essere adattati su base individuale secondo il profilo del paziente e il controllo della pressione arteriosa.

Se è necessaria una correzione della dose, questa dovrà essere determinata utilizzando prima i singoli componenti ramipril e amlodipina e solo una volta stabilizzata potrà essere sostituita con TRIAMLO.

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Per stabilire la dose iniziale ottimale e la dose di mantenimento in pazienti con compromissione 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, quindi il prodotto medicinale deve essere somministrato qualche ora dopo l'effettuazione della emodialisi.

Amlodipina non è dializzabile. Amlodipina deve essere somministrata con particolare attenzione nei pazienti in dialisi.

Durante la terapia con TRIAMLO è necessario monitorare la funzionalità renale e i livelli sierici del potassio. In caso di deterioramento della funzionalità renale, è necessario interrompere la somministrazione di TRIAMLO e sostituirla con i singoli componenti in dosi adeguatamente adattate.

Compromissione epatica

La dose massima giornaliera di ramipril è di 2,5 mg.

Per amlodipina, non sono state determinate raccomandazioni di dosaggio nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata; pertanto la scelta del dosaggio deve essere effettuata con cautela e deve iniziare dal dosaggio più basso dell'intervallo posologico (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). La farmacocinetica di amlodipina non è stata studiata nella compromissione epatica grave. Amlodipina deve essere iniziata alla dose più bassa e deve essere titolata lentamente nei pazienti con grave compromissione epatica.

Anziani

Negli anziani si raccomanda un dosaggio iniziale inferiore e l'aumento del dosaggio deve avvenire con cautela.

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza e di efficacia di TRIAMLO nei bambini non è stato stabilito.

I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.3 ma non può essere riportata alcuna raccomandazione sulla posologia.

Modo di somministrazione

TRIAMLO può essere assunto indipendentemente dai pasti, poiché il cibo non ha effetto sull'assorbimento di ramipril e amlodipina. Si raccomanda di assumere TRIAMLO sempre alla stessa ora del giorno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità verso ramipril, amlodipina e altri ACE-inibitori (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina), derivati diidropiridinici o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Informazioni su ramipril

- E' controindicato l'uso concomitante di TRIAMLO con medicinali contenenti aliskiren nei pazienti affetti da diabete mellito o con danno renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Anamnesi di angioedema (ereditario, idiopatico o conseguente a precedente angioedema da ACE-inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina II).
- Uso concomitante di terapia con sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- Trattamenti extracorporei che portano il sangue a contatto con superfici a carica negativa (vedere il paragrafo 4.5).
- Significativa stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi unilaterale in pazienti con un singolo rene funzionale.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere i paragrafi 4.4 e 4.6).
- Ipotensione o stati di instabilità emodinamica.

Informazioni su amlodipina

- Ipotensione grave.
- Shock (incluso shock cardiogeno).
- Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (ad es., stenosi aortica di grado elevato).
- Insufficienza cardiaca con instabilità emodinamica successiva a infarto acuto del miocardio.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda di utilizzare il prodotto con cautela nei pazienti trattati contemporaneamente con diuretici, poiché in questi pazienti potrebbe verificarsi ipovolemia e/o deplezione di sali. È necessario monitorare la funzionalità renale e il livello di potassio sierico.

Informazioni su ramipril

Duplici 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, deve essere evitato 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 con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e 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 il proseguimento della terapia con ACE-inibitori non sia considerata fondamentale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono essere indirizzate verso trattamenti antipertensivi alternativi con un profilo di sicurezza stabilito per l'uso in gravidanza. In caso di gravidanza accertata, il trattamento con ACE-inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se necessario, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Pazienti particolarmente a 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 pronunciato e acuto calo della pressione sanguigna e un deterioramento della funzionalità renale, a causa dell'ACE-inibizione, specialmente quando un ACE-inibitore o un diuretico in associazione vengano somministrati per la prima volta o al primo aumento della dose.

È necessario prevedere l'attivazione significativa del sistema renina-angiotensina-aldosterone ed è necessaria la supervisione medica incluso il monitoraggio della pressione, per esempio in :

- pazienti con grave ipertensione;
 - pazienti con insufficienza cardiaca congestizia scompensata;
 - pazienti con impedimento, emodinamicamente importante, all'afflusso o al deflusso ventricolare sinistro (ad es., stenosi della valvola aortica o mitralica);
 - pazienti con stenosi monolaterale dell'arteria renale con il secondo rene funzionale;
- pazienti in cui esiste o può svilupparsi deplezione di liquidi o di sale (compreso pazienti che usano diuretici).
- pazienti con cirrosi epatica e/o ascite;
 - pazienti sottoposti a intervento chirurgico maggiore o durante anestesia con farmaci che causano ipotensione.

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

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

La fase iniziale del trattamento richiede una speciale supervisione medica.

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 di sottoporsi ad 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 attento monitoraggio è richiesto, in particolare, nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2). Esiste il rischio di compromissione della funzionalità renale specialmente in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o dopo un trapianto di rene.

Angioedema

Casi di angioedema sono stati segnalati in pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso ramipril (vedere paragrafo 4.8). Questo rischio di angioedema (ad es., gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) può aumentare in pazienti che assumono in associazione medicinali che possono causare angioedema come inibitori mTOR (bersaglio della rapamicina nei mammiferi) (come ad esempio 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).

In caso di angioedema deve essere interrotta la somministrazione di ramipril.

Deve essere istituita tempestivamente una terapia di emergenza. Il paziente deve restare in 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

L'assunzione di ACE-inibitori aumenta la probabilità e la gravità che si sviluppino reazioni anafilattiche e anafilattoidi al veleno di insetti e ad altri allergeni. Prima di effettuare la desensibilizzazione, deve essere presa in considerazione la temporanea sospensione della somministrazione di ramipril.

Controllo degli elettroliti: iperpotassiemia

Iperpotassiemia è stata osservata in alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori incluso ramipril. I pazienti a rischio di sviluppare iperpotassiemia includono quelli con insufficienza renale, un'età superiore a 70 anni, diabete mellito non controllato o quelli che fanno uso di sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio e altri principi attivi che aumentano il livello di potassio plasmatico o condizioni quali la disidratazione,

scompenso cardiaco acuto e l'acidosi metabolica. Nel caso in cui l'uso concomitante degli agenti sopra indicati sia ritenuto necessario, si raccomanda di effettuare un regolare monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Controllo degli elettroliti: iponatremia

In alcuni pazienti trattati con ramipril è stata osservata la sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH) e conseguentemente iponatremia. Si raccomanda di controllare i livelli di sodio nel sangue regolarmente negli anziani e in altri pazienti a rischio di iponatremia.

Neutropenia/agranulocitosi

Raramente, sono state osservate neutropenia/agranulocitosi, come anche trombocitopenia e anemia ed è stata anche osservata depressione midollare. Si raccomanda il monitoraggio della conta dei globuli bianchi per consentire l'identificazione di una possibile leucopenia. Si raccomanda un monitoraggio più frequente nella fase iniziale del trattamento nei pazienti con compromessa funzione renale nei pazienti con concomitanti patologie del collagene (ad es., lupus eritematoso o sclerodermia) e in tutti i soggetti trattati con altri prodotti medicinali che possono causare alterazioni del quadro ematico (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Differenze etniche

Gli ACE-inibitori causano una maggiore incidenza di casi di angioedema nella popolazione nera rispetto alle altre popolazioni non nere. Come altri ACE-inibitori, ramipril può risultare meno efficace nella capacità di ridurre la pressione sanguigna in persone di pelle nera rispetto a pazienti non neri, probabilmente per una maggiore prevalenza, nella popolazione nera ipertesa, di ipertensione con bassi livelli di renina.

Tosse

È stata osservata tosse durante l'utilizzo di ACE-inibitori. Tipicamente, si tratta di tosse non-produttiva, persistente e che si risolve dopo interruzione della terapia. La tosse indotta da assunzione di ACE-inibitori deve essere considerata come parte della diagnosi differenziale della tosse.

Informazioni su amlodipina

La sicurezza e l'efficacia di amlodipina nelle crisi ipertensive non è stata stabilita.

Popolazioni speciali

Insufficienza cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela. In uno studio a lungo termine, controllato con placebo, condotto su pazienti con grave insufficienza cardiaca (classe III e IV secondo la 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 del canale del calcio, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela in pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia, poiché tali sostanze possono aumentare il rischio di eventi cardiovascolari futuri e di mortalità.

Compromissione epatica

Nei pazienti con danno epatico l'emivita plasmatica di amlodipina risulta prolungata e i valori di AUC sono più alti; 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 compromissione epatica grave, può essere richiesta una lenta regolazione della dose e un attento monitoraggio.

Anziani

Nei pazienti anziani si raccomanda di usare cautela in caso di aumento del dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Compromissione renale

Amlodipina può essere usata in questi pazienti ad una dose normale. Modifiche delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina non sono correlate al grado di compromissione renale. Amlodipina non è dializzabile.

Avvertenza sugli eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè è praticamente “senza sodio”.

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Informazioni su ramipril

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 TRIAMLO.

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

Precauzioni d'uso

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

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).

Sali di potassio, eparina, diuretici risparmiatori di potassio e altre sostanze attive che aumentano il potassio plasmatico (inclusi antagonisti dell'angiotensina II, trimetoprim e in combinazione a dose fissa con sulfametossazolo, tacrolimus e ciclosporina).

Possono causare iperpotassiemia e si raccomanda, quindi, un attento monitoraggio del livello di potassio sierico.

Agenti antipertensivi (ad es., diuretici) e altre sostanze che possono ridurre la pressione arteriosa (ad es., nitrati, antidepressivi triciclici, anestetici, consumo acuto di alcool, baclofen, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina).

E' necessario prevenire il potenziamento del rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.2 relativo ai diuretici).

Agenti vasopressori simpatomimetici e 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, agenti citostatici e 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 del litio può essere ridotta dagli ACE-inibitori, aumentandone quindi la tossicità. Il livello sierico di litio deve essere monitorato.

Agenti antidiabetici inclusa insulina

Possono verificarsi reazioni ipoglicemiche. Si raccomanda il monitoraggio glicemico.

Farmaci antinfiammatori non steroidei e acido acetilsalicilico

È necessario prevenire l'effetto antipertensivo di ramipril. Il trattamento concomitante con ACE-inibitori e farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) può inoltre aumentare il rischio di peggioramento della funzionalità renale e portare a un incremento della potassiemia.

Inibitori mTOR o vildagliptin

E' possibile un aumento del rischio di angioedema in pazienti che assumono in associazione medicinali come inibitori mTOR (ad esempio temsirolimus, everolimus, sirolimus) o vildagliptin. Deve essere prestata attenzione quando si inizia la 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)).

Informazioni su amlodipina

Effetti di altri prodotti medicinali su amlodipina

Inibitori di CYP3A4

L'uso concomitante di amlodipina con inibitori forti o moderati di CYP3A4 (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può dar luogo ad un significativo aumento dell'esposizione amlodipina con conseguente aumento del rischio di ipotensione. La manifestazione clinica di queste variazioni farmacocinetiche (PK) può essere più pronunciata negli anziani. Potrebbe quindi essere necessario istituire in questi pazienti un attento monitoraggio clinico e un aggiustamento della dose.

Induttori di 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 la biodisponibilità può aumentare in alcuni pazienti, causando un aumento degli effetti antiipertensivi di amlodipina.

Dantrolene (per infusione)

Nei modelli animali sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati a iperpotassiemia, dopo somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperpotassiemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante dei bloccanti del canale del calcio, come amlodipina, in pazienti particolarmente soggetti a ipertermia maligna e in caso di gestione dell'ipertermia maligna.

Effetti di amlodipina su altri medicinali

Gli effetti ipotensivi di amlodipina si sommano agli effetti ipotensivi esercitati da altri medicinali con proprietà antiipertensive.

Tacrolimus

Il rischio di aumento dei livelli plasmatici di tacrolimus aumenta quando somministrato in associazione ad amlodipina. Per evitare la tossicità di tacrolimus, la somministrazione concomitante di amlodipina e

tacrolimus, richiede nei pazienti trattati un monitoraggio dei livelli di tacrolimus nel sangue e se necessario un aggiustamento della dose.

Inibitori di mTOR

Gli inibitori di mTOR, come sirolimus, temsirolimus e everolimus sono substrati del CYP3A. L'amlodipina è un debole inibitore del CYP3A. Con l'uso concomitante di inibitori di mTOR, l'amlodipina può aumentare l'esposizione agli inibitori di mTOR.

Ciclosporina

Non sono stati condotti studi di interazione farmacologiche tra ciclosporina e amlodipina in volontari sani o altre popolazioni ad eccezione dei pazienti che hanno avuto un trapianto di reni, in cui era stato osservato un aumento di variazione della concentrazione di ciclosporina (media 0 – 40 %). Deve essere preso in considerazione il monitoraggio dei livelli di ciclosporina nei pazienti trapiantati trattati con amlodipina, e deve essere diminuita la dose di ciclosporina in base alle necessità.

Simvastatina

La somministrazione concomitante di dosi multiple di 10 mg di amlodipina con 80 mg di simvastatina ha prodotto un aumento del 77% nell'esposizione a simvastatina rispetto a simvastatina in monoterapia. Bisogna limitare la dose di simvastatina a 20 mg al giorno nei pazienti che assumono amlodipina.

Negli studi clinici di interazione, amlodipina non ha alterato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina o warfarin.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Effetti dei singoli componenti di questo prodotto combinato su gravidanza e allattamento

TRIAMLO non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza ed è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza.

TRIAMLO non è raccomandato durante l'allattamento. La decisione di continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con TRIAMLO deve essere presa considerando i benefici dell'allattamento al seno per il bambino e i benefici derivanti dall'assunzione di 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 il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Non è stato possibile trarre conclusioni certe relativamente all'evidenza epidemiologica del rischio di teratogenicità a seguito di esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza; non è tuttavia possibile escludere un piccolo aumento del rischio. A meno che la terapia continuata con ACE-inibitori non sia considerata indispensabile, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono essere indirizzate verso trattamenti antipertensivi alternativi con un profilo di sicurezza idoneo all'uso in gravidanza. In caso di gravidanza confermata, il trattamento con ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, deve essere istituita una terapia alternativa.

L'esposizione a terapia di ACE-inibitori/antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza induce, come noto, tossicità per il feto nell'uomo (riduzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo dell'ossificazione cranica) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3). In caso di esposizione ad ACE-inibitori a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda il controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati la cui madre abbia assunto ACE-inibitori devono essere sottoposti ad attento monitoraggio di ipotensione, oliguria e iperpotassiemia (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Informazioni su amlodipina

La sicurezza di amlodipina durante la gravidanza non è ancora stata stabilita.

Negli studi su animali è stata osservata tossicità riproduttiva ad alte dosi (vedere paragrafo 5.3).

L'utilizzo in gravidanza è raccomandato solo nel caso in cui non vi sia un'alternativa più sicura e se la malattia stessa costituisce un rischio maggiore per la madre e per il feto.

Allattamento

Informazioni su ramipril

A causa della scarsità di informazioni disponibili riguardanti l'uso di ramipril durante l'allattamento (vedere paragrafo 5.2), ramipril non è raccomandato durante l'allattamento e si raccomandano 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 di continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con amlodipina deve essere presa tenendo presente il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio derivante dalla terapia con amlodipina per la madre.

Fertilità

In alcuni pazienti trattati con bloccanti del canale del calcio sono state osservate modificazioni biochimiche reversibili della testa degli spermatozoi. Non vi sono abbastanza dati clinici per confermare il potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. Da uno studio su ratti sono emersi effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

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

TRIAMLO altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare o di usare macchinari. Alcuni effetti indesiderati (ad es., sintomi di un calo pressorio quali capogiri, cefalea, affaticamento) 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., condurre un veicolo o un macchinario).

Questo può avvenire specialmente all'inizio del trattamento o quando si sta passando a TRIAMLO da altri medicinali. Si raccomanda cautela in particolare 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 epatico, pancreatite, reazioni cutanee gravi e neutropenia/agranulocitosi.

Le reazioni avverse più comunemente segnalate durante il trattamento con amlodipina sono sonnolenza, capogiri, cefalea, palpitazioni, arrossamenti del viso, dolore addominale, nausea, gonfiore delle caviglie, edema e affaticamento.

La frequenza delle reazioni avverse è determinata in base alla seguente convenzione:

Molto comuni ($\geq 1/10$); comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comuni (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rari (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rari ($< 1/10.000$), non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Ramipril	Amlodipina
	Non comuni	Eosinofilia	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Ramipril	Amlodipina
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Rari	Riduzione della conta dei globuli bianchi (includendo neutropenia o agranulocitosi), riduzione della conta dei globuli rossi, riduzione dell'emoglobina, riduzione della conta piastrinica	
	Molto rari		Leucocitopenia, trombocitopenia
	Non noti	Insufficienza midollare, pancitopenia, anemia emolitica	
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Molto rari		Reazioni allergiche
	Non noti	Reazioni anafilattiche o anafilattoidi, aumento degli anticorpi antinucleo	
<i>Patologie endocrine</i>	Non noti	Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)	
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Comuni	Aumento del potassio ematico	
	Non comuni	Anoressia, diminuzione dell'appetito	
	Molto rari		Iperglicemia
	Non noti	Riduzione del sodio ematico	
<i>Disturbi psichiatrici</i>	Non comuni	Umore depresso, ansia, nervosismo, irrequietezza, disturbi del sonno inclusa sonnolenza	Insonnia, alterazioni dell'umore (incluso ansia), depressione
	Rari	Stato confusionale	Confusione
	Non noti	Disturbi dell'attenzione	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Comuni	Cefalea, capogiri	Sonnolenza, capogiri, cefalea (specialmente all'inizio del trattamento)
	Non comuni	Vertigine, parestesia, ageusia, disgeusia	Tremore, disgeusia, sincope, ipoestesia, parestesia
	Rari	Tremore, disturbi dell'equilibrio	
	Molto rari		Ipertonia, neuropatia periferica

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Ramipril	Amlodipina
	Non noti	Ischemia cerebrale incluso ictus ischemico e attacco ischemico transitorio, alterazioni delle abilità psicomotorie, sensazione di bruciore, parosmia	Disturbi extrapiramidali
Patologie dell'occhio	Comuni		Disturbi della vista (inclusa diplopia)
	Non comuni	Disturbi della vista, inclusa visione offuscata	
	Rari	Congiuntivite	
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comuni		Tinnito
	Rari	Danni all'udito, tinnito	
Patologie cardiache	Comuni		Palpitazioni
	Non comuni	Ischemia del miocardio inclusa 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, riduzione 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	Dispnea
	Non comuni	Broncospasmo incluso aggravamento dell'asma, congestione nasale	Tosse, rinite
Patologie gastrointestinali	Comuni	Infiammazione gastrointestinale, disturbi della digestione, fastidio addominale, dispepsia, diarrea, nausea, vomito	Dolore addominale, nausea, dispepsia, alterazione delle abitudini intestinali (incluse diarrea e costipazione)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Ramipril	Amlodipina
	Non comuni	Pancreatite (molto eccezionalmente con ACE-inibitori, sono stati osservati casi di decesso), aumento degli enzimi pancreatici, angioedema dell'intestino tenue, dolore addominale superiore inclusi gastrite, costipazione, secchezza delle fauci	Vomito, secchezza della bocca
	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 degli enzimi epatici*
	Non noti	Insufficienza epatica acuta, epatite colestatica o citolitica (gli esiti fatali sono stati molto eccezionali)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comuni	Eruzione cutanea specialmente maculo-papulare	
	Non comuni	Angioedema; in rarissimi casi, l'ostruzione delle vie aeree conseguente ad angioedema può avere un esito fatale; prurito, iperidrosi	Alopecia, porpora, alterazione del colore della cute, iperidrosi, prurito, eruzione cutanea, esantema, orticaria
	Rari	Dermatite esfoliativa, orticaria, onicolisi,	
	Molto rari	Reazione di fotosensibilità	Angioedema, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, edema di Quincke, fotosensibilità

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Ramipril	Amlodipina
	Non noti	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pemfigo, psoriasi aggravata, dermatite psoriasiforme, esantema pemfigoide o lichenoido o enantema, alopecia	Necrolisi epidermica tossica
Disturbi muscoloscheletrici e del tessuto connettivo	Comuni	Spasmi muscolari, mialgia	Gonfiore alle caviglie, crampi muscolari
	Non comuni	Artralgia	Artralgia, mialgia, mal di schiena
Patologie renali e urinarie	Non comuni	Compromissione renale inclusa insufficienza renale acuta, aumento della diuresi, peggioramento della proteinuria preesistente, aumento dell'azotemia, aumento della creatinina ematica	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
	Rari	Astenia	
Esami diagnostici	Non comuni		Aumento di peso, diminuzione di peso

* Per lo più coerente 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 nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Informazioni su ramipril

Sintomi

I sintomi associati a sovradosaggio di ACE-inibitori possono includere eccessiva vasodilatazione periferica (con marcata ipotensione, shock), bradicardia, alterazione dell'equilibrio elettrolitico e insufficienza renale.

Gestione

Il paziente deve essere strettamente monitorato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Le misure da adottare includono disintossicazione primaria (lavanda gastrica, somministrazione di agenti adsorbenti) e misure atte a ristabilire la stabilità emodinamica, inclusa la somministrazione di agonisti alfa-1 adrenergici o di angiotensina II (angiotensinamide). Ramiprilato, il metabolita attivo di ramipril, viene scarsamente rimosso dalla circolazione generale attraverso l'emodialisi.

Informazioni su amlodipina

Nell'uomo è limitata l'esperienza relativa a casi di sovradosaggio intenzionale.

Sintomi

I dati disponibili suggeriscono che un forte sovradosaggio può causare eccessiva vasodilatazione periferica ed una possibile tachicardia riflessa. Sono stati osservati casi di ipotensione sistemica marcata e probabilmente prolungata con shock ed esito fatale.

Gestione

L'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio da amlodipina richiede un supporto cardiovascolare attivo, incluso il monitoraggio frequente della funzionalità cardiaca e respiratoria, il sollevamento delle estremità e una attenzione al volume di fluidi circolanti e alla produzione di urine.

Un vasocostrittore potrebbe essere utile per ripristinare il tono vascolare e la pressione sanguigna, salvo nei casi in cui sia controindicato l'uso. La somministrazione endovenosa di gluconato di calcio può aiutare ad annullare gli effetti del blocco del canale del calcio.

In alcuni casi può essere utile eseguire una lavanda gastrica. Nei volontari sani, l'uso di carbone nelle 2 ore successive alla somministrazione di amlodipina 10 mg ha mostrato di ridurre il tasso di assorbimento di amlodipina. Poiché amlodipina si lega fortemente alle proteine, la dialisi non rappresenta un beneficio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina e bloccanti del canale del calcio, codice ATC: C09 BB07

Informazioni su ramipril

Meccanismo di azione

Ramiprilato, il metabolita attivo del profarmaco ramipril, inibisce l'enzima dipeptidilcarbossipeptidasi I (sinonimi: enzima di conversione dell'angiotensina; chininasi II). Nel plasma e nei tessuti questo enzima catalizza la conversione di angiotensina I in angiotensina II, sostanza ad attività vasocostrittrice, così come la degradazione del vasodilatatore attivo bradichinina. Una ridotta formazione di angiotensina II e l'inibizione della degradazione di bradichinina causano vasodilatazione.

Poiché 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 risultata inferiore rispetto a quella dei pazienti non neri (solitamente in tale popolazione, gli ipertesi hanno un basso livello di renina).

Effetti farmacodinamici

Proprietà antipertensive

La somministrazione di ramipril causa una marcata riduzione della resistenza arteriosa periferica. In generale non si verificano particolari cambiamenti nel flusso plasmatico renale e nella velocità di filtrazione glomerulare. La somministrazione di ramipril a pazienti ipertesi provoca riduzione della pressione sanguigna sia in posizione supina che eretta senza un aumento compensatorio della frequenza cardiaca. Nella maggior parte dei pazienti l'insorgenza dell'effetto antipertensivo dopo dose singola si manifesta da 1 a 2 ore dopo la somministrazione orale. Il picco dell'effetto di una dose singola si registra normalmente da 3 a 6 ore dopo la somministrazione orale. L'effetto antipertensivo di una dose singola dura normalmente per 24 ore.

Il massimo effetto antipertensivo in un trattamento continuato con ramipril si manifesta generalmente dopo 3-4 settimane. È stato osservato che l'effetto antipertensivo si mantiene in caso di terapia a lungo termine protratta fino a 2 anni. L'interruzione improvvisa della somministrazione di ramipril non produce un rapido ed eccessivo effetto rimbalzo della pressione sanguigna.

Efficacia e sicurezza clinica

Due grandi studi controllati e randomizzati (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 su 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 su pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

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

Considerata la similarità delle loro proprietà farmacocinetiche, questi risultati sono rilevanti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

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 testare il beneficio 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 chiuso precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo trattato con aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo trattato con aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Prevenzione cardiovascolare

È 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. Nello studio sono stati inclusi pazienti con aumentato rischio di malattia cardiovascolare successiva a malattia cardiovascolare aterosclerotica (anamnesi di cardiopatia coronarica, ictus o malattia vascolare periferica) o diabete mellito con almeno un ulteriore fattore di rischio (microalbuminuria documentata, ipertensione, livelli di colesterolo totale elevati, bassi livelli di lipoproteine ad alta densità (HDL) o abitudine al fumo).

Lo studio ha evidenziato che ramipril riduce in maniera statisticamente significativa l'incidenza di infarto del miocardio, decesso per cause cardiovascolari e ictus, sia se somministrato da solo che in terapia combinata (eventi primari combinati).

Tabella 1. Studio HOPE: Risultati principali				
	Ramipril %	Placebo %	Rischio relativo (intervallo di confidenza del 95%)	p-value
Tutti i pazienti	n= 4.645	N = 4.652		
<i>Eventi primari combinati</i>	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
Infarto miocardico	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
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
<i>Endpoint secondari</i>				
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	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	ND

angina instabile				
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

Lo studio MICRO-HOPE, un sottostudio predefinito derivante da HOPE, ha esaminato l'effetto dell'aggiunta di ramipril 10 mg al regime terapeutico corrente verso placebo in 3.577 pazienti con un'età almeno di ≥ 55 anni (senza limite superiore per l'età), con prevalenza di diabete di tipo 2 (e almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare), normotesi o ipertesi.

L'analisi primaria ha evidenziato che 117 partecipanti (6,5%) trattati con ramipril e 149 (8,4%) con placebo, hanno sviluppato nefropatia, corrispondente a una riduzione del rischio relativo (RRR, relative risk reduction) del 24%; IC 95 % [3-40], $p = 0,027$.

Popolazione pediatrica

In uno studio clinico randomizzato, condotto in doppio cieco, controllato con placebo di 244 pazienti in età pediatrica affetti da ipertensione (73% di ipertensione primaria), con un'età compresa da 6 e 16 anni, i pazienti hanno ricevuto una dose bassa, intermedia o alta di ramipril per raggiungere concentrazioni plasmatiche di ramiprilato corrispondenti all'intervallo di dose degli adulti pari a 1,25 mg, 5 mg e 20 mg sulla base del peso corporeo. Al termine di 4 settimane, ramipril era risultato inefficace relativamente all'endpoint di abbassamento della pressione sistolica, ma alla dose maggiore ha ridotto la pressione diastolica. Sia la dose intermedia sia quella elevata di ramipril si sono mostrate utili per ridurre significativamente la pressione sistolica e diastolica in bambini con ipertensione accertata.

Questo effetto non è stato osservato in uno studio di sospensione di 4 settimane, con aumento progressivo della dose, randomizzato in doppio cieco su 218 pazienti in età pediatrica con un'età compresa tra 6 e 16 anni (75% di ipertensione primaria), in cui sia la pressione diastolica sia sistolica hanno mostrato un leggero rimbalzo, 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. Ramipril non ha mostrato una relazione dose-risposta lineare nella popolazione pediatrica studiata.

Informazioni su amlodipina

Meccanismo di azione

Amlodipina è un inibitore del flusso di ioni calcio appartenente al gruppo dei diidropiridinici (bloccante dei canali lenti o antagonista degli ioni calcio) e inibisce il flusso transmembrana di ioni calcio della muscolatura liscia cardiaca e vascolare.

Il meccanismo dell'azione antipertensiva di amlodipina è dovuto a un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vascolare.

Nei pazienti ipertesi, la somministrazione di una dose giornaliera riduce in maniera clinicamente significativa la pressione sanguigna sia in posizione supina sia eretta per tutto l'intervallo di 24 ore. A causa della lenta insorgenza d'azione, l'ipotensione acuta non è un'indicazione alla somministrazione di amlodipina. Amlodipina non è stata associata a effetti avversi metabolici o ad alterazioni dei livelli plasmatici ed è adatta all'uso in pazienti con asma, diabete e gotta.

Uso in pazienti con insufficienza cardiaca

Uno studio a lungo termine, controllato con placebo (PRAISE-2) di amlodipina condotto su pazienti con insufficienza cardiaca di classe III e IV secondo la classificazione NYHA, senza sintomi clinici, né particolari segni obiettivi indicativi di malattie ischemiche, trattati con dosi fisse di ACE-inibitori, digitale e diuretici ha indicato che amlodipina non ha effetto sulla mortalità cardiovascolare totale. In questa stessa popolazione, amlodipina è stata associata a un aumento delle segnalazioni di edema polmonare.

Studio clinico sul trattamento preventivo di attacco cardiaco (ALLHAT)

Uno studio randomizzato in doppio cieco, per la morbilità e mortalità chiamato (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 confrontare le terapie farmacologiche più recenti: 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.

Un totale di 33.357 pazienti ipertesi a partire dai 55 anni di età sono stati randomizzati e seguiti per una media di 4,9 anni. I pazienti avevano almeno un altro fattore di rischio di cardiopatia coronarica (CHD), tra cui: precedente infarto miocardico o ictus (> 6 mesi precedenti l'arruolamento) o la documentazione di altre malattie cardiovascolari aterosclerotiche documentate (CVD, complessivamente 51,5%), diabete di tipo 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), ipertrofia ventricolare sinistra diagnosticata mediante elettrocardiogramma o ecocardiografia (20,9%), attuale abitudine al fumo (21,9%).

L'“endpoint” primario consisteva in una combinazione di cardiopatia coronarica fatale (CHD, coronary heart disease) o infarto del miocardio non fatale. Non è stata rilevata alcuna differenza significativa nell'“endpoint” primario tra 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) era significativamente maggiore 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). Non vi è stata tuttavia alcuna differenza significativa nella mortalità per qualsiasi causa tra la terapia basata su amlodipina e quella basata su 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 pazienti dai 6 ai 17 anni con ipertensione prevalentemente secondaria, il confronto tra una dose di 2,5 mg e 5,0 mg di amlodipina contro placebo, ha dimostrato che entrambe le dosi riducono la pressione arteriosa sistolica in maniera significativamente maggiore rispetto al placebo. La differenza tra le due dosi non era statisticamente significativa.

Non sono stati studiati gli effetti a lungo termine di amlodipina su crescita, pubertà e sviluppo generale. Inoltre, non è ancora stata stabilita l'efficacia della terapia di amlodipina a lungo termine in età pediatrica, nel ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare in età adulta.

L'agenzia europea del farmaco ha concesso l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con TRIAMLO in tutte le sottopopolazioni di pazienti pediatrici per l'indicazione autorizzata (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso in età pediatrica).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Informazioni su ramipril

Assorbimento

Ramipril, a seguito della somministrazione orale, viene rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale: il picco della concentrazione plasmatica di ramipril viene raggiunto entro un'ora. Sulla base della quantità riscontrata nelle urine, il grado di assorbimento è almeno del 56% e non è influenzato in maniera significativa dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale. La biodisponibilità del metabolita attivo ramiprilato dopo somministrazione orale di 2,5 mg e 5 mg di ramipril è del 45%. Il picco di concentrazione plasmatica di ramiprilato, l'unico metabolita attivo di ramipril, si raggiungono 2-4 ore dopo l'assunzione di ramipril. Dopo una somministrazione giornaliera, con le dosi usuali di ramipril, le concentrazioni plasmatiche di ramiprilato allo stato stazionario vengono raggiunte entro il quarto giorno di trattamento.

Distribuzione

Il legame di ramipril alle proteine plasmatiche è di circa del 73% e quello di ramiprilato di circa del 56%.

Biotrasformazione

Ramipril, a seguito di metabolizzazione, viene quasi completamente trasformato in ramiprilato e nell'estere dichetopiperazina, nell'acido dichetopiperazinico e nei glucuronidi di ramipril e ramiprilato.

Eliminazione

L'escrezione dei metaboliti avviene principalmente attraverso i reni. Le concentrazioni plasmatiche di ramiprilato si riducono in maniera polifasica. Ramiprilato, per via del potente legame saturabile con l'ACE e

la 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 a 10 mg e maggiore per le dosi inferiori di 1,25-2,5 mg. Questa differenza è dovuta alla capacità di saturazione dell'enzima nel legare ramiprilato. Una dose orale singola di ramipril produce nel latte materno, livelli di ramipril e del suo metabolita sotto il limite di rivelabilità. Non è tuttavia noto l'effetto di dosi multiple.

Compromissione renale (vedere paragrafo 4.2)

L'escrezione renale di ramiprilato è ridotta in pazienti con compromissione della funzionalità renale e la clearance renale di ramiprilato è proporzionalmente correlata alla clearance della creatinina. Questo determina elevate concentrazioni plasmatiche di ramiprilato, che si riducono più lentamente rispetto a soggetti con funzionalità renale normale.

Compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2)

Nei pazienti con danno epatico, il metabolismo di ramipril a ramiprilato è rallentato, a causa della ridotta attività delle esterasi epatiche e in tali pazienti i livelli plasmatici di ramipril risultano aumentati. Il picco della concentrazione di ramiprilato in questi pazienti, tuttavia, non è diverso da quello dei soggetti con funzionalità epatica normale.

Allattamento

Una dose orale singola di 10 mg di ramipril ha determinato un livello di farmaco non rilevabile nel latte materno. Non è tuttavia noto l'effetto di dosi multiple.

Popolazione pediatrica

Il profilo farmacocinetico di ramipril è stato studiato in 30 pazienti pediatrici, con un'età compresa tra 2 e 16 anni e un peso ≥ 10 kg, con ipertensione. Dopo la somministrazione di dosi da 0,05 a 0,2 mg/kg, ramipril è stato rapidamente e ampiamente metabolizzato a ramiprilato. Il picco delle concentrazioni plasmatiche di ramiprilato si manifestava entro 2-3 ore.

La clearance di ramiprilato è risultata altamente correlata alle variazioni del peso corporeo ($p < 0,01$) come anche alla dose ($p < 0,001$). La clearance e il volume di distribuzione sono aumentati all'aumentare dell'età dei bambini, per ciascun gruppo di dose. La dose di 0,05 mg/kg nei bambini ha raggiunto livelli di esposizione paragonabili a quelli degli adulti trattati con ramipril 5 mg. La dose di 0,2 mg/kg nei bambini ha prodotto livelli di esposizione maggiori rispetto alla dose massima raccomandata di 10 mg al giorno negli adulti.

Informazioni su amlodipina

Assorbimento, distribuzione, legame alle proteine plasmatiche

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

La biodisponibilità di amlodipina non è influenzata 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 giornaliero. Amlodipina viene ampiamente metabolizzata nel fegato in metaboliti inattivi con il 10% di composto originario e il 60% di metaboliti escreti nelle urine.

Compromissione epatica

Sono disponibili solo pochissimi dati clinici relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con compromissione epatica. I pazienti con insufficienza epatica hanno una ridotta clearance di amlodipina con una conseguente maggiore emivita e un aumento dell'AUC del 40-60% circa.

Anziani

Nei soggetti anziani, l'intervallo di tempo entro cui viene raggiunto il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina è simile a quello dei soggetti 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.

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio di farmacocinetica (PK) sulla popolazione in 74 bambini ipertesi con un'età da 1 a 17 anni (con 34 pazienti da 6 a 12 anni e 28 pazienti da 13 a 17 anni) trattati con amlodipina da 1,25 a 20 mg una o due volte al giorno. Nei bambini da 6 a 12 anni e negli adolescenti da 13 a 17 anni, la tipica clearance orale (CL/F) era, rispettivamente, di 22,5 e 27,4 l/ora nei maschi e di 16,4 e 21,3 l/ora nelle femmine. È stata osservata un'ampia variabilità tra individui. I dati riportati su bambini di età inferiore ai 6 anni sono limitati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Informazioni su ramipril

È stato visto che la somministrazione orale di ramipril non presenta tossicità acuta su roditori e cani.

Studi di somministrazione orale cronica sono stati condotti su ratti, cani e scimmie.

Nelle 3 specie sono state rilevate evidenze di alterazioni degli elettroliti plasmatici e alterazioni del quadro ematico.

Come espressione dell'attività farmacodinamica di ramipril è stato evidenziato un pronunciato ingrossamento dell'apparato iuxtaglomerulare nei cani e nelle scimmie a partire da dosi giornaliere di 250 mg/kg/giorno.

Ratti, cani e scimmie hanno tollerato dosi giornaliere pari a 2, 2,5 e 8 mg/kg/giorno rispettivamente senza effetti nocivi.

Da studi di tossicologia riproduttiva su ratti, conigli e scimmie non sono emersi effetti teratogeni.

La fertilità non è risultata compromessa nei maschi o nelle femmine di ratto.

La somministrazione di ramipril in femmine di ratto durante il periodo di gestazione e di allattamento, con dosi giornaliere di 50 mg/kg di peso corporeo o maggiori, ha prodotto nella prole un danno renale irreversibile (dilatazione della pelvi renale).

A seguito della conduzione estensiva di vari tests di mutagenesi non sono emerse indicazioni 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 e una minore sopravvivenza dei piccoli con dosaggi circa 50 volte superiori al dosaggio massimo raccomandato per gli umani espressa in mg/kg.

Compromissione della fertilità

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità in ratti trattati con amlodipina (maschi per 64 giorni e femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi massime di 10 mg/kg/giorno (8 volte la dose massima raccomandata per l'uomo*, pari a 10 mg su base mg/m²).

In un altro studio condotto su ratti in cui esemplari maschi sono stati trattati con amlodipina besilato per 30 giorni a una dose paragonabile alla dose per l'uomo (espressa in mg/kg), sono state riscontrate diminuzioni dell'ormone follicolo-stimolante e del testosterone plasmatici come anche riduzione della densità spermatica e del numero di spermatici maturi e delle cellule del Sertoli.

Carcinogenesi, mutagenesi

In ratti e topi trattati con amlodipina somministrata con la dieta per due anni, a concentrazioni calcolati per fornire livelli posologici giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/giorno, non hanno mostrato alcuna evidenza di cancerogenicità. La dose maggiore (per i topi una dose simile alla dose clinica massima raccomandata di 10

mg espressa in mg/m² e per i ratti pari al doppio*) era simile alla dose massima tollerata dai topi, ma non dai ratti.

Studi di mutagenesi non hanno evidenziato effetti associati al farmaco a livello genico o cromosomico.

*In base a un peso del paziente 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 stearilfumarato

TRIAMLO 2,5 mg/5 mg; 5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg; 5mg/10mg:

Involucro della capsula

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

TRIAMLO 10 mg /10 mg:

Involucro della capsula

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

TRIAMLO 2,5 mg/5 mg: 2 anni.

TRIAMLO 5 mg/5 mg, 10 mg/5 mg, 5 mg/10 mg e 10 mg/10 mg: 30 mesi.

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, 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

Sanofi S.p.A.
Viale L.Bodio 37/B
20158 Milano

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

043405012 - " 2,5mg + 5mg Capsule Rigide " 28 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405024 - " 2,5mg + 5mg Capsule Rigide " 30 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405036 - " 2,5mg + 5mg Capsule Rigide " 32 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405048 - " 2,5mg + 5mg Capsule Rigide " 56 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405051 - " 2,5mg + 5mg Capsule Rigide " 60 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405063 - " 2,5mg + 5mg Capsule Rigide " 90 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405075 - " 2,5mg + 5mg Capsule Rigide " 91 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405087 - " 2,5mg + 5mg Capsule Rigide " 96 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405099 - " 2,5mg + 5mg Capsule Rigide " 98 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405101 - " 2,5mg + 5mg Capsule Rigide " 100 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al

043405113 - " 5mg + 5mg Capsule Rigide " 28 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405125 - " 5mg + 5mg Capsule Rigide " 30 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405137 - " 5mg + 5mg Capsule Rigide " 32 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405149 - " 5mg + 5mg Capsule Rigide " 56 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405152 - " 5mg + 5mg Capsule Rigide " 60 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405164 - " 5mg + 5mg Capsule Rigide " 90 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405176 - " 5mg + 5mg Capsule Rigide " 91 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405188 - " 5mg + 5mg Capsule Rigide " 96 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405190 - " 5mg + 5mg Capsule Rigide " 98 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405202 - " 5mg + 5mg Capsule Rigide " 100 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al

043405214 - " 5mg + 10mg Capsule Rigide " 28 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405226 - " 5mg + 10mg Capsule Rigide " 30 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405238 - " 5mg + 10mg Capsule Rigide " 32 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405240 - " 5mg + 10mg Capsule Rigide " 56 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405253 - " 5mg + 10mg Capsule Rigide " 60 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405265 - " 5mg + 10mg Capsule Rigide " 90 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405277 - " 5mg + 10mg Capsule Rigide " 91 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405289 - " 5mg + 10mg Capsule Rigide " 96 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405291 - " 5mg + 10mg Capsule Rigide " 98 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405303 - " 5mg + 10mg Capsule Rigide " 100 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al

043405315 - " 10mg + 5mg Capsule Rigide " 28 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405327 - " 10mg + 5mg Capsule Rigide " 30 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405339 - " 10mg + 5mg Capsule Rigide " 32 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405341 - " 10mg + 5mg Capsule Rigide " 56 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405354 - " 10mg + 5mg Capsule Rigide " 60 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405366 - " 10mg + 5mg Capsule Rigide " 90 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405378 - " 10mg + 5mg Capsule Rigide " 91 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405380 - " 10mg + 5mg Capsule Rigide " 96 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405392 - " 10mg + 5mg Capsule Rigide " 98 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405404 - " 10mg + 5mg Capsule Rigide " 100 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al

043405416 - " 10mg + 10mg Capsule Rigide " 28 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405428 - " 10mg + 10mg Capsule Rigide " 30 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405430 - " 10mg + 10mg Capsule Rigide " 32 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405442 - " 10mg + 10mg Capsule Rigide " 56 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405455 - " 10mg + 10mg Capsule Rigide " 60 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405467 - " 10mg + 10mg Capsule Rigide " 90 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al

043405479 - " 10mg + 10mg Capsule Rigide " 91 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405481 - " 10mg + 10mg Capsule Rigide " 96 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405493 - " 10mg + 10mg Capsule Rigide " 98 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al
043405505 - " 10mg + 10mg Capsule Rigide " 100 Capsule In Blister Pa/Al/Pvc/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data prima autorizzazione: 20/02/2015

Data ultimo Rinnovo: 14/05/2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco