

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Coreyra 5 mg/5 mg capsule  
Coreyra 10 mg/5 mg capsule

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Coreyra 5 mg/5 mg capsule: fiecare capsulă conține ramipril 5 mg și besilat de amlodipină echivalent la amlodipină 5 mg.  
Coreyra 10 mg/5 mg capsule: fiecare capsulă conține ramipril 10 mg și besilat de amlodipină echivalent la amlodipină 5 mg.  
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

#### Coreyra 5 mg/5 mg capsule

Capsule gelatinoase, de mărime 1, cu cap de culoare roz opac și corp de culoare alb opac. Conținutul capsulelor: pulbere de culoare albă până la aproape albă.

#### Coreyra 10 mg/5 mg capsule

Capsule gelatinoase, de mărime 1, cu cap de culoare roz închis opac și corp de culoare alb opac .  
Conținutul capsulelor: pulbere de culoare albă până la aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Comparația cu doză fixă este indicată în tratamentul hipertensiunii arteriale la adulți, ca terapie de substituție la pacienții a căror tensiune arterială este controlată în mod adecvat de ramipril și amlodipină administrate concomitent, la aceeași doză, dar ca medicamente separate.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Coreyra nu trebuie utilizat pentru inițierea tratamentului pentru hipertensiune arterială. Doza fiecărui component trebuie stabilită în mod individual în funcție de profilul pacientului și de controlul tensiunii

arteriale.

În cazul în care este necesară ajustarea dozelor, aceasta trebuie făcută prin administrarea comprimatelor separat, pentru fiecare componentă și dacă este posibil, după stabilirea dozelor optime, se poate trece la administrarea Coreyra.

Doza recomandată este o capsulă pe zi. Doza zilnică maximă este o capsulă de 10 mg/10 mg.

Acest medicament nu este disponibil în concentrația de 10 mg / 10 mg, dar această concentrație poate fi obținută de la alți deținători de autorizații de punere pe piață .

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

Pentru stabilirea dozei inițiale optime și dozei de menținere la pacienții cu insuficiență renală, doza trebuie stabilită treptat în mod individual, utilizând separat componentele amlodipină și ramipril.

Ramipril este eliminat prin dializă în proporție mică, prin urmare medicamentul trebuie administrat la câteva ore după efectuarea hemodializei.

Amlodipina nu este hemodializabilă. Amlodipina trebuie administrată cu deosebită precauție la pacienții care efectuează ședințe de dializă.

În timpul tratamentului cu Coreyra, funcția renală și potasiemia trebuie monitorizate. În cazul deteriorării funcției renale, utilizarea Coreyra trebuie întreruptă și înlocuită cu componentele individuale la o doză ajustată în mod adecvat.

#### *Insuficiență hepatică*

Doza zilnică maximă este ramipril 2,5 mg.

Acest medicament nu este disponibil în concentrația de 10 mg / 10 mg, dar această concentrație poate fi obținută de la alți deținători de autorizații de punere pe piață .

#### *Vârstnici*

La vârstnici se recomandă o doză inițială mai mică și precauție la creșterea dozei.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea utilizării Coreyra la copii nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la punctele 4,8; 5,1; 5,2 și 5,3 însă nu pot fi făcute recomandări cu privire la doze.

### Mod de administrare

Deoarece alimentele nu afectează absorbția ramiprilului și amlodipinei, Coreyra poate fi administrat indiferent de orarul meselor. Se recomandă administrarea Coreyra la aceeași oră în fiecare zi.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la ramipril, amlodipina, alt inhibitor al ECA (enzima de conversie a angiotensinei) inhibitori, blocante ale canalelor de calciu sau la oricare dintre excipienți este listat în secțiunea 6.1.

### Referitoare la ramipril:

- Utilizarea concomitentă a Coreyra cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienți cu diabet zaharat sau moderată până la insuficiență renală severă (RFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct. 4.4 și 4.5).
- Antecedente de angioedem (ereditar, idiopatic sau indus de administrarea anterioară de alți inhibitori ECA sau de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II).
- Tratamente extracorporale care implică contactul sângelui cu suprafețe încărcate electronegativ (vezi pct. 4.5).

- Stenoză bilaterală severă de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Pacienții hipotensivi sau instabili hemodinamic.
- Administrarea concomitentă cu terapia cu sacubitril/valsartan. Ramiprilul nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi și pct. 4.4 și 4.5).

#### Referitoare la amlodipină:

- Hipotensiune arterială severă
- Șoc (inclusiv șoc cardiogen)
- Obstrucție la nivelul tractului de ejecție a ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică severă)
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic, după infarct miocardic acut

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Se recomandă precauție la pacienții tratați concomitent cu diuretice deoarece acești pacienți pot avea depleție volemică sau salină. Funcția renală și potasiemia trebuie monitorizată.

#### Referitoare la ramipril

##### *Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)*

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

##### Grupe speciale de pacienți

*Sarcină:* Tratamentul cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) nu trebuie început în timpul sarcinii. În cazul în care continuarea tratamentului cu IECA este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie transferate la un tratament antihipertensiv alternativ, cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu IECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

##### *Pacienți cu risc de hipotensiune arterială*

- Pacienți cu sistemul renină-angiotensină-aldosteron puternic activat prezintă un risc pronunțat de scădere marcantă a tensiunii arteriale și de deteriorare a funcției renale din cauza inhibării ECA, mai ales în cazul în care este administrat pentru prima dată un IECA, este administrat concomitent cu un diuretic sau la prima creștere a dozei.

Activarea semnificativă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron poate fi anticipată și este necesară supraveghere medicală, inclusiv monitorizarea tensiunii arteriale, dacă este necesar, de exemplu la:

- pacienți cu hipertensiune arterială severă,
- pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă decompensată,
- pacienți cu obstrucție la nivelul tractului de ejecție sau de încărcare al ventriculului stâng, relevantă din punct de vedere hemodinamic (de exemplu stenoză aortică sau de valvă mitrală),
- pacienți cu stenoză unilaterală de arteră renală, celălalt rinichi fiind funcțional
- pacienți cu ciroză hepatică și/sau ascită,

- pacienți cărora li se efectuează intervenții chirurgicale majore sau în timpul anesteziei cu medicamente care pot determina hipotensiune arterială,  
În general, se recomandă corectarea deshidratării, hipovolemiei sau depleției de electroliți înainte de inițierea tratamentului (cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență cardiacă aceste măsuri corective trebuie aplicate cu precauție, din cauza riscului de încărcare volemică).
- Insuficiență cardiacă tranzitorie sau persistentă post infarct miocardic,
- Pacienții cu risc de ischemie miocardică sau cerebrală din cauza unei hipotensiuni arteriale acute.

Faza de inițiere a tratamentului necesită supraveghere medicală deosebită.

#### Pacienți vârstnici

Vezi pct. 4.2

#### Intervenții chirurgicale

Se recomandă întreruperea tratamentului cu IECA, cum este și ramiprilul, când este posibil, cu o zi înaintea intervenției chirurgicale.

#### Monitorizarea funcției renale

Trebuie evaluată funcția renală înainte și în timpul tratamentului și la ajustarea dozelor, mai ales în primele săptămâni de tratament. Pacienții cu insuficiență renală necesită o monitorizare deosebit de atentă (vezi pct. 4.2). Există riscul de deteriorare a funcției renale, mai ales la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă sau după un transplant renal.

#### Angioedem

Angioedemul a fost raportat la pacienții tratați cu IECA, inclusiv cu ramipril (vezi pct. 4.8). În caz de angioedem tratamentul cu ramipril trebuie întrerupt.

Trebuie instituit tratamentul de urgență. Pacienții trebuie ținuți sub observație cel puțin 12-24 ore și externati după dispariția completă a simptomelor. La pacienții tratați cu IECA, inclusiv ramipril, a fost raportat angioedemul intestinal (vezi pct. 4.8). Acești pacienți au prezentat dureri abdominale (cu sau fără greață sau vărsături).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată datorită riscului crescut de angioedem. Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de ramipril. Tratamentul cu ramipril nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori ai racecadotrilului, inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate determina un risc crescut de angioedem (de exemplu, tumefierea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără tulburări respiratorii) (vezi pct. 4.5). Se recomandă prudență la inițierea racecadotrilului, inhibitorilor mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin la un pacient care deja ia un inhibitor ECA.

#### Reacții anafilactice în timpul tratamentului de desensibilizare

Probabilitatea de apariție și severitatea reacțiilor anafilactice sau anafilactoide la veninul insectelor sau la alți alergeni pot crește în cazul administrării de IECA. Înainte de începerea tratamentului de desensibilizare trebuie întreruptă temporar administrarea de ramipril.

#### Potasiu seric

La unii pacienți tratați cu IECA, inclusiv ramipril, s-a observat hiperkaliemie. Pacienții cu risc de a prezenta hiperkaliemie includ pacienți cu insuficiență renală, vârstnici (cu vârsta >70 ani), pacienți cu diabet zaharat necontrolat terapeutic sau cei care utilizează săruri de potasiu, diuretice care fixează potasiul sau alte substanțe active care pot crește concentrația plasmatică a potasiului sau pacienți aflați în unele situații cum sunt deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică.

Inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală și/sau la pacienții tratați cu suplimente de potasiu (inclusiv înlocuitori de sare), diuretice care economisesc potasiul, trimetoprim sau cotrimoxazol cunoscute și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocanților receptorilor de angiotensină, poate apărea hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiul și blocanții receptorilor pentru angiotensină-ar trebui utilizate cu prudență la pacienții cărora li se administrează inhibitori ECA, iar monitorizarea nivelului de potasiu și funcția renală serică (vezi pct. 4.5). Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatiche de potasiu dacă este necesară administrarea concomitentă a substanțelor menționate mai sus (vezi pct. 4.5).

#### Neutropenie/agranulocitoza

Neutropenia/agranulocitoza ca și trombocitopenia și anemia au fost rareori observate și a fost raportată, de asemenea, supresie a măduvei osoase. Se recomandă monitorizarea numărului de leucocite pentru a detecta o posibilă leucopenie. Se recomandă o monitorizare mai frecventă, mai ales în faza de inițiere a tratamentului, la pacienții cu insuficiență renală, la cei cu boli de colagen (ca de exemplu lupus eritematos sau sclerodermie) și la toți cei tratați cu alte medicamente care pot determina modificări ale hemoleucogramei (vezi pct. 4.5 și 4.8).

#### Diferențe etnice

IECA determină apariția angioedemului cu frecvență mai mare la populația aparținând rasei negre comparativ cu celelalte rase. Similar altor IECA, ramiprilul poate avea o eficacitate redusă în ceea ce privește scăderea hipertensiunii arteriale la populația aparținând rasei negre comparativ cu celelalte rase, posibil din cauza unei prevalențe mai mari în ceea ce privește hipertensiunea arterială cu valori plasmatiche mici ale reninei la populația hipertensivă aparținând rasei negre.

#### Tusea

Tusea a fost raportată la utilizarea inhibitorilor ECA. Caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și dispare la întreruperea tratamentului. Tusea indusă de terapia cu inhibitori ECA trebuie luată în considerare în cadrul diagnosticului diferențial al tusei.

#### Referitoare la amlodipină

Siguranța și eficacitatea utilizării amlodipinei în tratamentul crizelor hipertensive nu a fost stabilită.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Pacienți cu insuficiență cardiacă*

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție. Într-un studiu clinic pe termen lung controlat cu placebo efectuat la pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasele NYHA III-IV), a fost raportată o incidență a edemului pulmonar mai mare la grupul de pacienți tratați cu amlodipină comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (vezi pct. 5.1). Blocanții canalelor de calciu, incluzând amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot crește riscul apariției altor evenimente cardiovasculare și mortalitatea.

##### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amlodipinei la pacienții cu insuficiență hepatică este prelungit și valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică; nu au fost stabilite recomandări privind dozele. Prin urmare, tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat utilizând doze începând de la partea inferioară a intervalului de dozare și se recomandă prudență, atât la inițierea tratamentului, cât și la creșterea dozelor. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, poate fi necesară creșterea lentă a dozelor și monitorizarea atentă.

### *Pacienți vârstnici*

La vârstnici creșterea dozei trebuie să se facă cu precauție (vezi pct. 4.2 și 5.2).

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Referitoare la ramipril

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenilui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

### *Asocieri contraindicate*

Medicamente care conțin aliskiren: administrarea concomitentă este strict contraindicat la pacienții cu diabet zaharat sau cu insuficiență renală moderată sau severă ( $\text{RFG} < 60 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$ ) (vezi pct. 4.3).

Tratamentele extracorporale care presupun contactul sângelui cu suprafețe încărcate electronegativ, cum sunt dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane de flux înalt (de exemplu, membrane din poliacrilonitril) și afereza LDL cu dextranulfat, din cauza riscului crescut de reacții anafilactoide severe (vezi pct. 4.3). Dacă un astfel de tratament este absolut necesar se poate lua în considerare utilizarea unei membrane de dializă de alt tip sau administrarea unei alte clase de medicamente antihipertensive.

Medicamente care cresc riscul de angioedem

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată deoarece crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitori ai racecadotrilului, mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate determina un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

### *Precauții la utilizare*

Diuretice care economisesc potasiul, suplimente de potasiu sau înlocuitori de sare care conțin potasiu  
Deși potasiul seric rămâne de obicei în limite normale, la anumiți pacienți tratați cu ramipril poate apărea hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamterenă sau amiloridă), suplimente de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu pot duce la creșteri semnificative ale potasiului seric. De asemenea, trebuie avut grijă când ramiprilul este administrat concomitent cu alți agenți care cresc potasiul seric, cum ar fi trimetoprimul și cotrimoxazolul (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece trimetoprimul este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiu, cum ar fi amiloridul. Prin urmare, nu se recomandă combinarea ramiprilului cu medicamentele menționate mai sus. Dacă este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizare frecventă a potasiului seric.

Ciclosporină

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu ciclosporină, pot apărea hiperkaliemii. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de potasiu.

Heparina

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu heparină, pot apărea hiperkaliemii. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de potasiu.

În cazul medicamentelor antihipertensive (de exemplu diuretice) și altor substanțe care pot scădea tensiunea arterială (de exemplu nitrații, antidepresivele triciclice, anestezicele, administrarea de alcool etilic, baclofenul, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): trebuie anticipat potențialul risc de agravare a hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.2 pentru diuretice).

În cazul simpatomimeticelor vasopresoare și altor substanțe (de exemplu isoproterenolul, dobutamina, dopamina, adrenalina) care pot reduce efectul antihipertensiv al ramiprilului: se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale.

În cazul alopurinol, imunosupresoare, corticosteroizi, procainamidă, citostatice și altor substanțe care pot modifica formula leucocitară: probabilitate crescută de reacții adverse hematologice (vezi pct. 4.4 vezi pct 4.4 pentru diuretice).

În cazul sărurilor de litiu: excreția litiului poate fi redusă de către inhibitorii ECA și în consecință crește și toxicitatea litiului. Trebuie monitorizate concentrațiile plasmatiche de litiu.

În cazul medicamentelor antidiabetice, inclusiv insulina: poate să apară hipoglicemie. Se recomandă monitorizarea glicemiei.

În cazul medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene și acidului acetilsalicilic: trebuie anticipată reducerea efectului antihipertensiv al ramiprilului. În plus, tratamentul concomitent cu IECA și AINS poate determina creșterea riscului de deteriorare a funcției renale și de creștere a kaliemiei.

Trimetoprim și combinația în doză fixă cu sulfametoxazol (cotrimoxazol):

S-a observat o incidență crescută a hiperkaliemiei la pacienții care iau inhibitori ECA și trimetoprim și combinația în doză fixă cu sulfametoxazol (cotrimoxazol).

Inhibitori mTOR sau DPP - IV inhibitori : Este posibil un risc crescut de angioedem la pacienții care iau concomitent medicații, cum sunt inhibitorii mTOR (de ex., temsirolimus, everolimus, sirolimus) sau vildagliptină. Trebuie luate măsuri de precauție la începerea terapiei.

## Referitoare la amlodipină

### *Efecte ale altor medicamente asupra amlodipinei*

*Inhibitori ai CYP3A4:* Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice cu structură azolică, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea ușoară până la semnificativă a expunerii la amlodipină. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la pacienții vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozelor. Există un risc crescut de hipotensiune arterială la pacienții cărora li se administrează claritromicină cu amlodipină. Se recomandă ținerea îndeaproape sub observație a pacienților în cazul administrării amlodipinei concomitent cu claritromicină.

*Inductori ai CYP3A4:* Nu există informații disponibile referitoare la efectul inductorilor CYP3A4 asupra amlodipinei. Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 (de exemplu rifampicină, hypericum perforatum) poate determina concentrații plasmatiche scăzute ale amlodipinei. Amlodipina trebuie administrată cu precauție atunci când se utilizează concomitent inductori ai CYP3A4.

Dantrolen (perfuzie): la animale, după administrarea de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, se observă cazuri de fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular în asociere cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie, la pacienții cu predispoziție pentru hipertermia

malignă și în abordarea terapeutică a hipertermiei maligne, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina.

Nu se recomandă administrarea amlodipinei cu grepfrut sau suc de grepfrut, deoarece la unii pacienți biodisponibilitatea poate fi crescută, determinând creșterea efectelor de scădere a tensiunii arteriale.

#### *Efecte ale amlodipinei asupra altor medicamente*

Efectele de scădere a tensiunii arteriale ale amlodipinei se cumulează cu efectele de scădere a tensiunii arteriale ale altor medicamente cu proprietăți antihipertensive.

În studiile clinice referitoare la interacțiuni, amlodipina nu a modificat acțiunea farmaceutică a atorvastatinei, digoxinei, warfarinei sau ciclosporinei.

Simvastatină: Administrarea concomitentă a unor doze multiple de amlodipină 10 mg cu simvastatină 80 mg a determinat creșterea cu 77% a expunerii la simvastatină în comparație cu simvastatina administrată individual. La pacienții tratați cu amlodipină se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg pe zi.

Tacrolimus: Există un risc crescut de creștere a concentrațiilor sanguine de tacrolimus la administrarea concomitentă cu amlodipină. Pentru a evita toxicitatea tacrolimusului, administrarea amlodipinei la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrațiilor sanguine de tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus atunci când este necesar.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### *Sarcina*

#### Risc referitor la ramipril

Utilizarea inhibitorilor IECA este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea IECA nu este indicată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Cu toate că dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente, o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu IECA este considerată esențială, pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute la un tratament antihipertensiv alternativ, cu profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. În momentul diagnosticării unei sarcini, tratamentul cu IECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.

Este cunoscut faptul că tratamentul cu IECA în trimestrele al doilea și al treilea de sarcină are efecte fetotoxice la om (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârziere în osificarea craniului) și induce toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3). În cazul în care expunerea la IECA a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului. Nou născuții și sugarii ale căror mame au utilizat IECA trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale, oliguriei și hiperkaliemiei (vezi de asemenea pct. 4.3 și 4.4).

#### Risc referitor la amlodipină

Siguranța administrării amlodipinei în timpul sarcinii nu a fost stabilită.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la doze mari (vezi pct. 5.3). Utilizarea în timpul sarcinii este recomandată numai atunci când nu există nici o alternativă mai sigură și



când boala în sine prezintă un risc mai mare pentru mamă și făt.

### *Alăptarea*

#### Risc referitor la ramipril

În timpul alăptării nu se recomandă utilizarea de ramipril, deoarece sunt disponibile date insuficiente cu privire la utilizarea acestuia (vezi pct. 5.2) și este de preferat ca în această perioadă să se utilizeze tratamente alternative, cu profile de siguranță mai bine stabilite, în special în cazul alăptării nou-născutului sau prematurului.

#### Risc referitor la amlodipina

Nu se cunoaște dacă amlodipina este excretată în laptele matern. Decizia de continuare/întrerupere a alăptării sau continuarea/întreruperea tratamentului cu amlodipină trebuie luată ținând cont de beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului cu amlodipină pentru mamă.

### *Fertilitatea*

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice cu privire la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolani, s-au înregistrat reacții adverse asupra fertilității la mascul. (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Coreyra are o influență ușoară sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Unele reacții adverse (de exemplu simptome ale unei tensiuni arteriale mici, cum sunt amețeli, cefalee, fatigabilitate) pot afecta capacitatea pacientului de concentrare și de reacție și prin urmare constituie un risc în situații în care aceste abilități au o importanță deosebită (de exemplu conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor). Se recomandă precauție, în special la începutul tratamentului.

## **4.8 Reacții adverse**

### *Rezumatul profilului de siguranță*

Profilul de siguranță al ramiprilului include tuse uscată persistentă și reacții adverse determinate de hipotensiune arterială. Reacțiile adverse grave includ accident vascular cerebral, infarct miocardic, angioedem, hiperkaliemie, insuficiență renală sau hepatică, pancreatită, reacții cutanate severe și neutropenie/agranulocitoză.

Cele mai frecvent raportate reacții adverse în timpul tratamentului cu amlodipină sunt somnolență, amețeli, cefalee, palpitații, hiperemie cutanată tranzitorie, dureri abdominale, greață, umflare a gleznelor, edem și oboseală.

Frecvența reacțiilor adverse este definită prin următoarea convenție:

Foarte frecvente  $\geq 1/10$

Frecvente  $\geq 1/100$  și  $< 1/10$

Mai puțin frecvente  $\geq 1/1000$  și  $\leq 1/100$

Rare  $\geq 1/10000$  și  $\leq 1/1000$

Foarte rare  $\leq 1/10000$

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

### *Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel*

Următoarele reacții adverse au fost raportate în timpul tratamentului individual cu ramipril, respectiv amlodipină:

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Ramipril	Amlodipină
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	Eozinofilie	
	Rare	Scăderea numărului de leucocite (inclusiv neutropenie sau agranulocitoză), scăderea numărului de hematii, scăderea hemoglobinei, scăderea numărului de trombocite	
	Foarte rare		Leucopenie, trombocitopenie
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență a măduvei osoase, pancitopenie, anemie hemolitică	
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte rare		Reacții alergice
	Cu frecvență necunoscută	Reacții anafilactice sau anafilactoide, creșterea titrurilor anticorpilor nucleari	
Tulburări endocrine	Cu frecvență necunoscută	Sindromul de secreție inadecvată de hormon antidiuretic ( SIADH )	
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Creșterea concentrației plasmatice de potasiu	
	Mai puțin frecvente	Anorexie, scăderea poftei de mâncare	
	Foarte rare		Hiperglicemie
	Cu frecvență necunoscută	Scăderea concentrației plasmatice de sodiu	
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Stare depresivă, anxietate, nervozitate, stare de neliniște, tulburări de somn inclusive insomnie	Modificări ale dispoziției (inclusiv anxietate), depresie
	Rare	Stare confuzională	Confuzie
	Cu frecvență necunoscută	Tulburări de atenție	
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee, amețeli	Cefalee, amețeli, durere de cap (mai ales la începutul tratamentului)
	Mai puțin frecvente	Vertij, parestezie, ageuzie, disgeuzie	Tremor, disgeuzie, sincopă, hipoestezie, parestezie
	Rare	Tremor, tulburări de echilibru	

	Foarte rare		Hipertonie, neuropatie periferică
	Cu frecvență necunoscută	Ischemie cerebrală incluzând accident vascular cerebral ischemic și accident ischemic tranzitoriu, perturbări ale funcțiilor psihomotorii, senzație de arsură, parosmie	Tulburare extrapiramidală
Tulburări oculare	Frecvente		Tulburări de vedere (inclusiv diplopie)
	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere inclusiv vedere încețoșată	
	Rare	Conjunctivită	
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente		Tinitus
	Rare	Scăderea acuității auditive, tinitus	
Tulburări cardiace	Frecvente		Palpitații
	Mai puțin frecvente	Ischemie miocardică, incluzând angină pectorală sau infarct miocardic, tahicardie, aritmie, palpitații, edem periferic	Aritmie (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)
	Foarte rare		Infarct miocardic
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipotensiune arterială, scăderea tensiunii arteriale ortostatice, sincopă	Hiperemie facială tranzitorie
	Mai puțin frecvente	Hiperemie facială tranzitorie	Hipotensiune arterială
	Rare	Stenoză vasculară, hipoperfuzie, vasculită	
	Foarte rare		Vasculită
	Cu frecvență necunoscută	Sindrom Raynaud	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Tuse seacă iritativă, bronșită, sinuzită, dispnee	Dispnee
	Mai puțin frecvente	Bronhospasm inclusiv agravarea astmului, congestie nazală	Tuse, rinită
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Inflație gastro-intestinală, tulburări digestive, disconfort abdominal, dispepsie, diaree, greață, vărsături	Greață, dureri abdominale, dispepsie, tulburări intestinale (inclusiv diaree și constipație)

	Mai puțin frecvente	Pancreatită (au fost raportate cazuri foarte rare cu rezultat letal determinate de administrarea inhibitorilor ECA), creșterea concentrațiilor plasmatice ale enzimelor pancreatice, angioedem intestinal, durere în partea superioară a abdomenului inclusiv gastrită, constipație, xerostomie	Vărsături, xerostomie
	Rare	Glosită	
	Foarte rare		Pancreatită, gastrită, hiperplazie gingivală
	Cu frecvență necunoscută	Stomatită aftoasă	
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice și/sau a concentrațiilor plasmatice ale bilirubinei conjugate	
	Rare	Icter colestatic, deteriorare hepatocelulară	
	Foarte rare		Icter*, hepatită*, creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice*
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență hepatică acută, hepatită colestatică sau citolitică (foarte rar cu final letal)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie cu aspect maculo-papular	
	Mai puțin frecvente	Angioedem; în cazuri excepționale obstrucția căilor respiratorii determinată de angioedem poate avea rezultat letal; prurit, hiperhidroză	Alopecie, purpură, modificare de culoare a pielii, hiperhidroză, prurit, erupții cutanate tranzitorii, exantem
	Rare	Dermatită exfoliativă, urticarie, onicoliză	
	Foarte rare	Reacție de fotosensibilitate	Angioedem, eritem polimorf, urticarie, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, edem Quincke, fotosensibilitate

	Cu frecvență necunoscută	Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf, pemfigus, agravarea psoriazisului, dermatită psoriaziformă, exantem sau enantem pemfigoid sau lichenoid, alopecie	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Spasme musculare, mialgie	Edem la nivelul articulațiilor, crampe musculare
	Mai puțin frecvente	Artralgie	Artralgie, mialgie, dorsalgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Insuficiență renală inclusiv insuficiență renală acută, diureză crescută, agravarea unei proteinurie preexistente, creșterea uremiei, crescut creatininemiei	Tulburări de micțiune, nicturie, polakiurie
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Mai puțin frecvente	Impotență tranzitorie, scăderea libidoului	Impotență, ginecomastie
	Cu frecvență necunoscută	Ginecomastie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente		Edeme
	Frecvente	Dureri toracice, fatigabilitate	Astenie, fatigabilitate
	Mai puțin frecvente	Febră	Dureri toracice, durere, stare generală de rău
	Rare	Astenie	
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente		Creștere sau scădere în greutate

\*cel mai frecvent cu colestază

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiuniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

Referitor la ramipril

### *Simptome*

Simptomele asociate supradozajului cu inhibitori ai ECA pot include vasodilatație periferică excesivă (cu hipotensiune arterială marcantă, șoc), bradicardie, tulburări electrolitice și insuficiență renală. Pacientul trebuie atent monitorizat și tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

### Tratament

Măsurile care pot fi luate includ detoxifiere primară (lavaj gastric, administrare de substanțe adsorbante) și măsuri care să refacă stabilitatea hemodinamică, incluzând administrarea de agoniști alfa-1 adrenergici sau agoniști ai angiotensinei II (angiotensinamide). Ramiprilatul, metabolitul activ al ramiprilului este eliminat în cantitate redusă din circulația generală prin hemodializă.

### Referitor la amlodipină

La om, experiența privind supradozajul intenționat este limitată.

### *Simptome*

Datele disponibile sugerează că supradozajul marcat poate determina vasodilatație periferică excesivă cu posibilă tahicardie reflexă. A fost raportată hipotensiune arterială marcată și prelungită, până la stare de șoc, inclusiv cu rezultat letal.

### *Tratament*

Hipotensiunea arterială semnificativă clinic determinată desupradozajul cu amlodipină necesită măsuri de susținere cardiovasculară, inclusiv monitorizarea frecvenței a funcțiilor cardiace și respiratorie, menținerea membrelor inferioare în poziție ridicată, monitorizarea volumului circulator și a debitului urinar.

Pentru restabilirea tonusului vascular și a tensiunii arteriale poate fi utilă administrarea unui vasoconstrictor, cu condiția să nu existe nicio contraindicație pentru utilizarea acestuia. Gluconatul de calciu administrat intravenos poate fi benefic în inversarea efectelor blocării canalelor de calciu.

Lavajul gastric poate fi util în unele cazuri. La voluntarii sănătoși, utilizarea cărbunelui activat în decurs de până la 2 ore după administrarea unei doze de amlodipină 10 mg a redus viteza de absorbție a amlodipinei. Deoarece amlodipina se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, este puțin probabil ca dializa să fie eficace.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai ECA și blocante ale canalelor de calciu, codul ATC: C09BB07

### Ramipril

#### *Mecanism de acțiune*

Ramiprilatul, metabolitul activ al substanței active ramipril inhibă enzima dipeptidilcarboxipeptidaza I (numită și enzima de conversie a angiotensinei I, kininaza II). În plasmă și la nivelul țesuturilor această enzimă catalizează conversia angiotensinei I în angiotensină II, un vasoconstrictor activ, precum și inhibarea degradării bradikininei, cu efect vasodilatator. Inhibarea formării angiotensinei II și inhibarea degradării bradikininei determină vasodilatație. Angiotensina II stimulează, de asemenea, eliberarea de aldosteron, ramiprilatul determinând reducerea eliberării aldosteronului. Răspunsul terapeutic la monoterapia cu inhibitorii ECA este mai redus la pacienții hipertensivi aparținând rasei negre (populația Afro-Caraibiană) (populație hipertensivă cu valori scăzute ale reninemiciei) față de pacienții de alte rase.

### *Efecte farmacodinamice*

#### *Proprietăți antihipertensive:*

Administrarea de ramipril determină o reducere semnificativă a rezistenței arteriale periferice. În mod normal, nu sunt modificări majore la nivelul debitului plasmatic renal și ratei de filtrare glomerulară. Administrarea comprimatelor de ramipril la pacienții hipertensivi determină o reducere a tensiunii arteriale, atât în poziție ortostatică cât și în clinostatism, fără o creștere compensatorie a frecvenței cardiace. Pentru majoritatea pacienților efectul antihipertensiv este evident în decurs de 1-2 ore de la administrarea orală a unei doze unice. Efectul maxim este atins după 3-6 ore de la administrarea orală. Efectul antihipertensiv se menține, în general, 24 ore de la administrarea unei doze unice.

Efectul antihipertensiv maxim este atins în 3-4 săptămâni de administrare continuă. S-a demonstrat că efectul antihipertensiv se menține în timpul unui tratament de lungă durată de 2 ani. Întreruperea bruscă a tratamentului cu ramipril nu determină un fenomen de rebound marcat al tensiunii arteriale.

### Eficacitate și siguranță clinică

#### *Prevenție cardiovasculară:*

A fost efectuat un studiu clinic preventiv, placebo-controlat (studiul HOPE), în care tratamentul cu ramipril a fost asociat tratamentului standard la mai mult de 9200 pacienți. În studiu, au fost incluși pacienții cu risc crescut de boală cardiovasculară, fie cu antecedente de boală cardiovasculară aterotrombotică (boală coronariană, accident vascular cerebral sau boală vasculară periferică), fie cu diabet zaharat însoțit de cel puțin un alt factor de risc cardiovascular (microalbuminurie confirmată, hipertensiune arterială, concentrație plasmatică crescută a colesterolului total, concentrație plasmatică scăzută a HDL-colesterolului sau fumători).

Studiul a arătat că ramiprilul scade semnificativ statistic incidența infarctului miocardic, decesului de cauză cardiovasculară și din cauza accidentului vascular cerebral, pentru fiecare eveniment în parte și pentru evenimente combinate (evenimente principale combinate).

Tabel 1. Studiul HOPE: principalele rezultate

	Ramipril	Placebo	Risc relativ (interval de încredere 95%)	valoare p
	%	%		
	%			
Toți pacienții	n=4645	N=4652		
Evenimente principale combinate	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
Infarct miocardic	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Deces de cauză cardiovasculară	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Accident vascular cerebral	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Criteria de evaluare finale secundare				
Deces de orice cauză	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Necesitate de revascularizare	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Spitalizare pentru angină instabilă	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Spitalizare pentru insuficiență cardiacă	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Complicații ale diabetului zaharat	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Studiul MICRO-HOPE a investigat efectul asocierii a ramipril 10 mg la schema de tratament uzuală versus placebo la 3577 pacienți cu vârsta de cel puțin  $\geq 55$  ani (fără limită superioară de vârstă), majoritatea cu diabet zaharat de tip 2 (și cel puțin un alt factor de risc CV), normotensivi sau hipertensivi. Analiza principală a arătat ca 117 (6,5%) dintre subiecții tratați cu ramipril și 149 (8,4%) dintre cei cărora li s-a administrat placebo au dezvoltat nefropatie manifestă, ceea ce corespunde unui RRR de 24%; 95% [3-40],  $p = 0,027$ .

#### Blocarea dublă a sistemului renină - angiotensină - aldosteron (SRAA)

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET a fost un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării organelor țintă. VA NEPHRON-D a fost un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a fost un studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

#### Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic randomizat, care a implicat 244 pacienți copii și adolescenți cu hipertensiune arterială (cu 73% hipertensiune arterială esențială), cu vârste cuprinse între 6-16 ani, pacienții au primit doze mici, medii sau mari de ramipril pentru a atinge concentrațiile plasmatiche de ramiprilat corespunzătoare dozelor de la adult, de 1,25 mg, 5 mg și 20 mg, în funcție de greutatea corporală. La sfârșitul celor 4 săptămâni, ramipril a fost inefficient în ceea ce privește criteriul final de scădere a tensiunii arteriale sistolice, dar a fost eficient în ceea ce privește scăderea tensiunii arteriale diastolice la cea mai mare doză. Dozele medii și mari de ramipril au prezentat o scădere semnificativă atât a tensiunii arteriale sistolice și cât și a tensiunii arteriale diastolice la copiii cu hipertensiune arterială confirmată.

Acest efect nu a fost observat într-un studiu clinic de 4 săptămâni, randomizat, dublu-orb, cu doze progresiv scăzute până la întrerupere, la 218 pacienți copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6-16 ani (dintre care 75% hipertensiune arterială esențială), în care atât tensiunea arterială diastolică cât și sistolică au prezentat o reacție de rebound modestă, fără o revenire semnificativă statistic la valorile inițiale pentru toate cele trei valori ale dozelor testate (doză mică de ramipril (0,625 mg – 2,5 mg), doză medie de



ramipril (2,5 mg – 10 mg) sau doză înaltă de ramipril (5 mg – 20 mg), în funcție de greutate). Ramipril nu a avut o relație lineară doză-răspuns la copiii și adolescenții testați.

### Amlodipină

#### *Mecanism de acțiune*

Amlodipina este un antagonist al canalelor de calciu din grupa dihidropiridinelor (blocant al canalelor lente de calciu sau antagonist al ionilor de calciu) care inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu mai ales în musculatura netedă.

Mecanismul acțiunii antihipertensive se datorează unui efect relaxant direct asupra musculaturii vasculare netede. Mecanismul exact prin care amlodipina ameliorează angina nu a fost complet determinat, dar amlodipina reduce durerea de etiologie ischemică prin următoarele două acțiuni:

Amlodipina dilată arteriolele periferice și, prin urmare, reduce rezistența periferică totală (post sarcină). Deoarece alura ventriculară rămâne constantă, scăderea post-sarcinii determină scăderea consumului de energie și necesarului de oxigen la nivelul miocardului.

Mecanismul de acțiune implică probabil și dilatarea arterelor și arteriolelor coronare atât în zonele miocardice indemne, cât și în zonele cu ischemie. Această dilatare crește aportul de oxigen în mușchii cardiaci la pacienții cu spasm al arterelor coronare (angină pectorală Prinzmetal sau angina pectorală vasospastică).

La pacienții cu hipertensiune arterială, o singură doză pe zi determină reduceri semnificative clinic ale tensiunii arteriale atât în clinostatism, cât și în ortostatism timp de 24 ore. Deoarece efectul farmacologic al amlodipinei este lent, nu determină hipotensiune arterială bruscă.

Amlodipina nu a fost asociată cu reacții adverse de natură metabolică sau cu modificări ale lipidelor plasmatică și este adecvată pentru utilizare la pacienți cu astm, diabet zaharat sau gută.

#### Utilizarea la pacienți cu insuficiență cardiacă

Într-un studiu de lungă durată, controlat cu placebo (PRAISE-2) care a evaluat utilizarea amlodipinei la pacienți cu insuficiență cardiacă stadiu III și IV NYHA, fără simptome clinice sau dovezi sugestive sau boală ischemică cronică, tratați cu doze stabile de IECA, glicozide digitale și diuretice, amlodipina nu a avut niciun efect asupra mortalității generale de cauză cardiovasculară. La aceeași grupă de pacienți, utilizarea amlodipinei a fost asociată cu edem pulmonar.

#### Tratamentul profilactic al ischemiei miocardice acute (ALLHAT)

Un studiu dublu-orb, randomizat, pentru investigarea morbidității-mortalității, denumit Studiul privind Prevenția Ischemiei Miocardice Acute prin Tratament Antihipertensiv și Hipolipemiant (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) a fost efectuat pentru a compara tratamentul cu medicamente noi, și anume amlodipina 2,5-10 mg pe zi (blocant al canalelor de calciu) sau lisinoprilul 10-40 mg pe zi (inhibitor al ECA) ca tratamente de primă intenție, cu administrarea unui diuretic tiazidic, clortalidona 12,5-25 mg pe zi, în hipertensiunea arterială ușoară până la moderată. A fost ales aleatoriu un număr total de 33357 de pacienți cu hipertensiune arterială, cu vârsta peste 55 de ani, urmăriți pe o perioadă medie de 4,9 ani. Pacienții au prezentat cel puțin un factor de risc adițional pentru boala coronariană: infarct miocardic sau accident vascular cerebral în antecedente (> 6 luni înainte înrolării în studiu) sau altă boală cardiovasculară aterosclerotică confirmată (un total de 51,5%), diabet zaharat tip 2 (36,1%), valoarea HDL colesterol < 35 mg/dl (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată electrocardiografic sau ecocardiografic (20,9%), statut de fumător în momentul includerii în studiu (21,9%).

Criteriul final principal de evaluare al studiului a fost unul combinat, incluzând boală coronariană cu evoluție letală sau infarct miocardic non-letal. Între grupul tratat cu amlodipină și cel la care s-a administrat clortalidonă nu au fost diferențe semnificative privind criteriul final principal de evaluare: RR (risc relativ) 0,98 cu ÎI (interval de încredere) 95% [0,90-1,07], p=0,65. Dintre criteriile finale secundare de evaluare, incidența insuficienței cardiace (componentă a unui criteriu final de evaluare, cardiovascular

combinat) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu amlodipină comparativ cu grupul tratat cu clortalidonă (10,2% comparativ cu 7,7%, RR 1,38 cu 95% [1,25-1,52],  $p < 0,001$ ). Cu toate acestea, nu au fost înregistrate diferențe privind mortalitatea de orice cauză între grupul tratat cu amlodipină și cel la care s-a administrat clortalidonă: RR 0,96 cu 95% [0,89-1,02],  $p = 0,20$ .

#### Copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani sau peste)

În cadrul unui studiu în care au fost incluși 268 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu hipertensiune arterială predominant secundară, compararea administrării unor doze de amlodipină de 2,5 mg și 5,0 mg cu placebo, a arătat că ambele doze de amlodipină scad tensiunea arterială sistolică semnificativ mai mult față de placebo. Diferența între cele două doze nu a fost semnificativă statistic.

Nu au fost studiate efectele de lungă durată ale administrării amlodipinei asupra creșterii, pubertății și dezvoltării generale. De asemenea, nu a fost stabilită eficacitatea de lungă durată a tratamentului cu amlodipină în perioada copilărie, asupra scăderii morbidității și mortalității de cauză cardiovasculară la vârsta adultă.

Agencia Europeană a Medicamentelor a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Coreyra la toate subgrupele de pacienți copii și adolescenți, pentru această indicație terapeutică (vezi pct. 4.2 pentru informații cu privire la utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Ramipril

#### *Absorbție*

După administrarea orală, ramiprilul este absorbit rapid din tractul gastro-intestinal; concentrația plasmatică maximă este atinsă în mai puțin de o oră. Cel puțin 56% din doza de ramipril administrată este absorbită, așa cum rezultă din determinările prin recuperarea activității din urină, iar consumul concomitent al alimentelor nu influențează absorbția. Biodisponibilitatea metabolitului activ -ramiprilatul- este de 45% după administrarea orală a unor doze de ramipril de 2,5 mg și 5 mg.

Concentrația plasmatică maximă a ramiprilatului, unicul metabolit activ al ramiprilului este atinsă în 2-4 ore după administrarea ramiprilului. Concentrația plasmatică la starea de echilibru a ramiprilatului după administrarea unei doze zilnice unice uzuale de ramipril este atinsă după 4 zile de tratament.

#### *Distribuție*

Legarea de proteinele plasmaticice a ramiprilului este de 73% și a ramiprilatului de 56%.

#### *Metabolizare*

Ramiprilul este metabolizat aproape complet la ramiprilat și la esterul diketopiperazină, acid diketopiperazinic precum și la glucuronoconjugatăii de ramipril și ramiprilat.

#### *Eliminare*

Excreția metaboliților este în cea mai mare parte renală. Concentrația plasmatică a ramiprilatului scade într-o manieră polifazică. Datorită potenței sale, situsurilor de legare saturate de la nivelul ECA și disocierii lente de enzimă, ramiprilatul prezintă o fază terminală prelungită de eliminare, la valori foarte mici ale concentrației plasmaticice.

După administrarea mai multor doze zilnice, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al ramiprilatului a fost de 13-17 ore la doze de 5 mg-10 mg și mai lung pentru dozele mai mici de 1,25 mg-2,5 mg. Această diferență este în relație cu capacitatea saturabilă de legare a enzimei de ramiprilat. Administrarea unei doze unice de ramipril determină concentrații ale ramiprilului și metaboliților acestuia nedetectabile în laptele matern. Cu toate acestea, efectul administrării unor doze repetate nu este cunoscut.

#### *Insuficiență renală*

Excreția renală a ramiprilatului este redusă la pacienții cu insuficiență renală, iar clearance-ul ramiprilatului este proporțional cu clearance-ul creatininei. Aceste rezultate determină creșterea concentrațiilor plasmatice ale ramiprilatului, deoarece acestea scad mai lent față de pacienții cu funcție renală normală.

#### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică metabolizarea ramiprilului la ramiprilat este întârziată din cauza diminuării activității esterazelor hepatice iar concentrațiile plasmatice de ramipril sunt crescute la acești pacienți. Cu toate acestea, concentrația plasmatică maximă la acești pacienți nu este diferită de cea a pacienților cu funcție hepatică normală.

#### *Alăptarea*

Administrarea unei doze orale unice de 10 mg ramipril a determinat o concentrație nedetectabilă în laptele matern. Cu toate acestea, efectul mai multor doze nu este cunoscut.

#### *Copii și adolescenți*

Profilul farmacocinetic al ramiprilului a fost studiat la 30 copii și adolescenți hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 2-16 ani, cu greutatea corporală > 10 kg. După administrarea de doze între 0,05 la 0,2 mg/kg, ramiprilul a fost metabolizat rapid și intens la ramiprilat. Vârful concentrațiilor plasmatice de ramiprilat a apărut în decurs de 2-3 ore.

Clearance-ul ramiprilatului a avut strânsă corelație logaritmică cu greutatea corporală ( $p < 0,01$ ), precum și cu doza ( $p < 0,001$ ). Clearance-ul și volumul de distribuție au crescut cu creșterea vârstei copiilor pentru fiecare grup care a primit o anumită doză.

Doza de 0,05 mg/kg la copii și adolescenți a atins niveluri de expunere comparabile cu cele de la adulți tratați cu 5 mg ramipril. Doza de 0,2 mg/kg la copii și adolescenți a condus la niveluri de expunere mai mari decât doza maximă recomandată de 10 mg pe zi la adulți.

#### Amlodipină

##### *Absorbție, distribuție, legare de proteinele plasmatice*

După administrarea orală a dozelor terapeutice, amlodipina este bine absorbită și atinge concentrația plasmatică maximă după 6-12 ore. Biodisponibilitatea a fost estimată ca fiind cuprinsă între 64% și 80%. Concentrația plasmatică maximă este atinsă în 6-12 ore după administrare. Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studiile *in vitro* au arătat că aproximativ 97,5% din amlodipină se leagă de proteinele plasmatice.

Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de consumul de alimente.

##### *Metabolizare/eliminare*

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 35-50 ore și este în concordanță cu administrarea unei doze unice zilnice. Amlodipina este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic, rezultând metaboliți inactivi și se excretă în urină 10% sub formă de substanță nemetabolizată și 60% sub formă de metaboliți.

#### *Insuficiență hepatică*

Datele privind administrarea amlodipinei la pacienți cu insuficiență hepatică sunt foarte limitate. Pacienții cu insuficiență hepatică au un clearance al amlodipinei scăzut, ceea ce determină un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai lung și o creștere a ASC de aproximativ 40-60%.

#### *Utilizare la vârstnici*

Timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime este similar la vârstnici și la pacienții mai tineri. Clearance-ul amlodipinei tinde să scadă determinând creșteri ale ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) și a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare. La pacienții

cu insuficiență cardiacă congestivă, creșterile ASC și ale timpului de înjumătățire plasmatică au fost cele așteptate pentru grupa de vârstă studiată.

#### *Copii și adolescenți*

A fost efectuat un studiu populațional farmacochimic la 74 de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 12 luni și 17 ani (din care 34 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și 28 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani) cărora li s-a administrat amlodipină în doze de 1,25 mg până la 20 mg, în una sau două prize. La copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani, clearance-ul caracteristic după administrarea orală (Cl/F) a fost de 22,5 l/oră, respectiv 27,4 l/oră la pacienții de sex masculin și de 16,4 l/oră, respectiv 21,3 l/oră la pacienții de sex feminin. A fost observată o mare variabilitate interindividuală în ceea ce privește expunerea. La copiii cu vârsta sub 6 ani datele raportate sunt limitate

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Referitoare la ramipril

Administrarea orală de ramipril nu a determinat o toxicitate acută la rozătoare și câini. Studiile privind administrarea de doze repetate au fost efectuate la șobolan, câine și maimuță. La toate cele 3 specii au fost puse în evidență modificări electrolitice la nivel plasmatic și modificarea hemoleucogramei. La câine și maimuță a fost observată dilatarea pronunțată a aparatului juxtaglomerular – în special la doze zilnice de 250 mg/kg sau mai mari, ca expresie a activității farmacodinamice a ramiprilului. Șobolanii, câinii și maimuțele au tolerat doze zilnice de 2mg/kg, 2,5 mg/kg respectiv 8 mg/kg, fără efecte nocive. Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan, iepure și maimuță nu au pus în evidență proprietăți teratogene. La șobolan, fertilitatea nu a fost afectată nici la masculi, nici la femele. Administrarea de ramipril la femelele de șobolan, în timpul gestației și alăptării, a determinat leziuni renale ireversibile la pui (dilatare a pelvisului renal), la doze de 50 mg/kg sau mai mari. Teste extensive de mutagenitate, care au utilizat diferite sisteme de testare, au evidențiat faptul că ramiprilul nu prezintă proprietăți mutagene sau genotoxice. La puii foarte tineri de șobolan au fost observate leziuni renale ireversibile, după administrarea unei doze unice de ramipril.

#### Referitoare la amlodipină

##### *Toxicitate asupra funcției de reproducere*

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârzierea nașterii, prelungirea duratei travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

##### *Afectarea fertilității*

La șobolanii cărora li s-a administrat amlodipină (64 de zile în cazul masculilor și 14 zile în cazul femelelor, înainte de împerechere) în doze de 10 mg/kg/ zi (de 8 ori\* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m<sup>2</sup>) nu a fost observată afectarea fertilității.

Într-un alt studiu efectuat la șobolan, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați cu besilat de amlodipină, timp de 30 zile, la o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-au înregistrat concentrații plasmatice scăzute ale hormonului foliculostimulant și testosteronului și, de asemenea, scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoide mature și celule Sertoli.

##### *Carcinogenitate, mutagenitate*

La șobolanii și șoarecii cărora li s-a administrat amlodipină pe cale orală timp de doi ani, în doze zilnice de 0,5, 1,25 sau 2,5 mg/kg și zi, nu au fost observate efecte carcinogene. Cea mai mare doză administrată (la șoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolani o doză de

două ori mai mare\*, exprimată în mg/m<sup>2</sup>) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și pentru șobolani. Studiile de mutagenitate nu au pus în evidență efecte ale amlodipinei la nivelul genelor sau la nivel cromozomial.

\*Raportat la pacienți cu greutatea de 50 kg.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsule

Celuloză microcristalină  
Hidrogenofosfat de calciu anhidru  
Amidon de porumb pregelatinizat  
Amidon pregelatinizat de joasă umiditate  
Amidonglicolat de sodiu tip A  
Stearilfumarat de sodiu

#### Capsula (5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg)

Oxid roșu de fer (E 172)  
Dioxid de titan (E 171)  
Gelatină

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.  
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din PA-Aluminiu-PVC/Aluminiu.  
Mărimi de ambalaj : 14, 28 sau 30 capsule  
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Swyssi AG  
14 Lyoner Strasse, 60528 Frankfurt am Main,  
Germany  
Tel. +49 69 66554 162

Email: [info@swyssi.com](mailto:info@swyssi.com)

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13951/2021/01-02-03

13952/2021/01-02-03

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări - Septembrie 2016

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2021