

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ramipril/Amlodipina Adamed 2,5 mg/5 mg capsule
Ramipril/Amlodipina Adamed 5 mg/5 mg capsule
Ramipril/Amlodipina Adamed 5 mg/10 mg capsule
Ramipril/Amlodipina Adamed 10 mg/5 mg capsule
Ramipril/Amlodipina Adamed 10 mg/10 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ramipril/Amlodipina Adamed 2,5 mg/5 mg capsule: fiecare capsulă conține ramipril 2,5 mg și besilat de amlodipină echivalent cu amlodipină 5 mg.

Ramipril/Amlodipina Adamed 5 mg/5 mg capsule: fiecare capsulă conține ramipril 5 mg și besilat de amlodipină echivalent cu amlodipină 5 mg.

Ramipril/Amlodipina Adamed 5 mg/10 mg capsule: fiecare capsulă conține ramipril 5 mg și besilat de amlodipină echivalent cu amlodipină 10 mg.

Ramipril/Amlodipina Adamed 10 mg/5 mg capsule: fiecare capsulă conține ramipril 10 mg și besilat de amlodipină echivalent cu amlodipină 5 mg.

Ramipril/Amlodipina Adamed 10 mg/10 mg capsule: fiecare capsulă conține ramipril 10 mg și besilat de amlodipină echivalent cu amlodipină 10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Ramipril/Amlodipina Adamed 2,5 mg/5 mg capsule: capsule gelatinoase de mărime 1, cu cap de culoare roz deschis opac, corp de culoare alb opac. Conținutul capsulei: pulbere de culoare albă sau aproape albă.

Ramipril/Amlodipina Adamed 5 mg/5 mg capsule: capsule gelatinoase de mărime 1, cu cap de culoare roz opac, corp de culoare alb opac. Conținutul capsulei: pulbere de culoare albă sau aproape albă.

Ramipril/Amlodipina Adamed 5 mg/10 mg capsule: capsule gelatinoase de mărime 1, cu cap de culoare roșu brun opac, corp de culoare alb opac. Conținutul capsulei: pulbere de culoare albă sau aproape albă.

Ramipril/Amlodipina Adamed 10 mg/5 mg capsule: capsule gelatinoase de mărime 1, cu cap de culoare roz închis opac, corp de culoare alb opac. Conținutul capsulei: pulbere de culoare albă sau aproape albă.

Ramipril/Amlodipina Adamed 10 mg/10 mg capsule: capsule gelatinoase de mărime 1, cu cap de culoare brun opac, corp de culoare alb opac. Conținutul capsulei: pulbere de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hipertensiunii arteriale la adulți.

Ramipril/Amlodipina Adamed este indicat ca terapie de substituție la pacienții a căror tensiune arterială este controlată corespunzător prin administrarea concomitentă de ramipril și amlodipină la aceleași doze.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Ramipril/Amlodipina Adamed nu este recomandat pentru inițierea tratamentului hipertensiunii arteriale. Dozele din fiecare componentă trebuie individualizată în funcție de profilul pacientului și controlul tensiunii arteriale.

În cazul în care este necesară ajustarea dozelor, aceasta trebuie făcută prin administrarea comprimatelor de ramipril și amlodipină separat, pentru fiecare componentă iar după stabilirea dozelor optime se poate trece la administrarea Ramizek.

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Stabilirea dozei optime inițiale și de întreținere la pacienții cu insuficiență renală, trebuie efectuată în mod individual, prin ajustarea separată a dozelor de ramipril și amlodipină.

Ramipril este puțin dializabil; medicamentul trebuie administrat la câteva ore după sesiunea de hemodializă.

Amlodipina nu este eliminată prin dializă. Amlodipină trebuie administrată cu deosebită precauție la pacienții care efectuează sesiuni de dializă.

În timpul tratamentului cu Ramipril/Amlodipina Adamed trebuie monitorizate funcția renală și concentrația plasmatică de potasiu. În cazul deteriorării funcției renale, administrarea Ramipril/Amlodipina Adamed trebuie întreruptă, iar cele două componente trebuie administrate separat, în doze corespunzătoare.

Insuficiență hepatică

Doza maximă este de 2,5 mg ramipril pe zi.

Vârstnici

Doza inițială de ramipril trebuie să fie mai mică și creșterea ulterioară a dozelor trebuie să se facă cu precauție.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Ramipril/Amlodipina Adamed la copii și adolescenți nu au fost stabilite încă. Datele disponibile în prezent sunt descrise la punctele 4.8, 5.1, 5.2 și 5.3, dar nu poate face nicio recomandare specifică privind dozele.

Mod de administrare

Ramipril/Amlodipina Adamed poate fi luat înainte de masă, în timpul mesei sau după masă, deoarece ingestia de alimente nu modifică biodisponibilitatea ramiprilului sau amlodipinei. Se recomandă ca Ramipril/Amlodipina Adamed să fie luat zilnic, în același moment al zilei.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la ramipril, amlodipină, sau alți inhibitori ai ECA (Enzimei de Conversie a Angiotensinei), derivați de dihidropiridine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Referitoare la ramipril:

- administrarea concomitentă a Ramipril/Amlodipina Adamed cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).
- administrarea concomitentă cu terapia cu sacubitril/valsartan. Ramipril/Amlodipina Adamed nu trebuie inițiat mai devreme de 36 de ore de la ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi și 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 extracorporeale care implică contactul sângelui la 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)
- ramipril nu trebuie administrat la pacienții hipotensivi sau instabili hemodinamic.

Referitoare la amlodipină:

- hipotensiune arterială severă
- șoc (inclusiv șoc cardiogen)
- obstrucție la nivelul căii 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 prudență la pacienții care sunt tratați concomitent cu diuretice deoarece acești pacienți pot prezenta depleție volemică sau de electroliți. Trebuie monitorizate funcția renală și concentrația plasmatică de potasiu.

Referitoare la ramipril:

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

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului 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 aliskirenului (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 inhibitori ai ECA nu 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 inhibitori ai ECA 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

Pacienții cu sistemul renină-angiotensină-aldosteron puternic activat prezintă un risc pronunțat de scădere marcată 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 inhibitor al ECA, 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, de exemplu la:

- pacienți cu hipotensiune 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 inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, cum este și ramiprilul, 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 (de exemplu, umflarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără insuficiență respiratorie) a fost raportat la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv cu ramipril (vezi pct. 4.8).

În caz de angioedem tratamentul cu ramipril trebuie întrerupt.

Trebuie instituit tratamentul de urgență. Pacienții trebuie ținuti sub observație cel puțin 12-24 ore și externati după remiterea completă a simptomelor.

La pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, 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/Amlodipina Adamed. Tratamentul cu Ramipril/Amlodipina Adamed 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, umflarea 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 inhibitori ai ECA. Înainte de începerea tratamentului de desensibilizare trebuie întreruptă temporar administrarea de ramipril.

Potasiu seric

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 sau pacienți aflați în unele situații cum sunt deshidratare, decompensare cardiacă acută, acidoză metabolică 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 blocanții receptorilor de angiotensină, poate apărea hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiul și blocantele 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).

Neutropenie/agranulocitoză

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 collagen (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

Inhibitorii ECA determină apariția angioedemului cu frecvență mai mare la populația aparținând rasei negre comparativ cu celelalte rase. Similar altor inhibitori ai ECA, 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 se remite 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 de lungă durată 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). Blocantele 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 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 doze 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

Asocieri contraindicate

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).

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților 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).

Tratamentele extracorporeale 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.

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 cilazapril 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 cilazaprilul este administrat concomitent cu alți agenți care cresc potasiul seric, cum ar fi antagoniști de Angiotensină II, 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 cilazaprilului cu medicamentele menționate mai sus. Dacă este indicată utilizarea concomitentă, acestea trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizare frecventă a potasiului seric.

Ciclosporină și tacrolimus: În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu ciclosporină și tacrolimus, 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.

Trimetoprim și combinația cu doze fixe cu sulfametoxazol (cotrimoxazol):

S-a observat o incidență crescută a hiperkaliemiei la pacienții care iau inhibitori ECA și trimetoprim și combinația cu doze fixe cu sufametoxazol (cotrimoxazol) (vezi pct. 4.5).

Medicamente antihipertensive (de exemplu diuretice) și alte substanțe care pot scădea tensiunea arterială (de exemplu nitrați, antidepressive triciclice, anestezice, administrarea de alcool etilic, baclofen, alfuzosin, doxazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin): trebuie anticipat potențialul risc de agravare a hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.2 pentru diuretice)

Simpatomimetice vasopresoare și alte substanțe (de exemplu isoproterenolul, dubutamina, dopamina, adrenalina) care pot reduce efectul antihipertensiv al ramiprilului: se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale.

Alopurinol, imunosupresoare, corticosteroizi, procainamidă, citostatice și alte substanțe care pot modifica formula leucocitară: probabilitate crescută de reacții adverse hematologice (vezi pct. 4.4).

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

Medicamente antidiabetice, inclusiv insulina: poate să apară hipoglicemie. Se recomandă monitorizarea glicemiei.

Medicamente antiinflamatoare non-steroidiene și acid acetilsalicilic: trebuie anticipată reducerea efectului antihipertensiv al ramiprilului. În plus, tratamentul concomitent cu inhibitori ECA și AINS poate determina creșterea riscului de deteriorare a funcției renale și de creștere a kaliemiei.

Racecadotril, inhibitori mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin: Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitorii ai racecadotrilului, mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate determina un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4). Trebuie luate măsuri de precauție la începerea terapiei.

Referitoare la amlodipină

Efecte ale altor medicamente asupra amlodipinei

Inhibitori ai CYP3A4: Concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia în eventualitatea administrării concomitente a inductorilor cunoscuți ai CYP3A4. Drept urmare, este necesară monitorizarea tensiunii arteriale și avută în vedere reglarea dozei, atât în timpul, cât și după administrarea concomitentă de medicamente, în special în cazul inductorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicina, hypericum perforatum).

Claritromicina este un inhibitor al CYP3A4. 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.

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.

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.

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.

Tacrolimus: Există un risc de creștere a concentrațiilor serice de tacrolimus la administrarea concomitentă cu amlodipina, însă mecanismul farmacocinetic al acestei interacțiuni nu este pe deplin înțeles. Pentru a evita toxicitatea tacrolimusului, administrarea amlodipinei la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrațiilor serice de tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus, atunci când este cazul.

Ciclosporină: Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea medicamentoasă dintre ciclosporină și amlodipină la voluntari sănătoși sau la alte populații, cu excepția pacienților cu transplant renal, la care au fost observate creșteri variabile (medie 0% - 40%) ale concentrațiilor minime de ciclosporină. Trebuie luată în considerare monitorizarea concentrației ciclosporinei la pacienții cu transplant renal, în tratament cu amlodipină iar doza de ciclosporină trebuie redusă după necesități.

Simvastatină: administrarea concomitentă de doze multiple de amlodipină 10 mg împreună cu simvastatină 80 g a determinat o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină comparativ cu administrarea de simvastatină în monoterapie. Se recomandă limitarea dozei de simvastatină la 20 mg zilnic la pacienții cărora li se administrează amlodipină.

În studii clinice cu privire la interacțiune, amlodipina nu a influențat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei sau warfarinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Având în vedere efectele componentelor individuale ale combinației în doză fixă asupra sarcinii și alăptării:

Ramipril/Amlodipina Adamed nu este recomandat în timpul primului trimestru de sarcină și este contraindicat în al doilea și al treilea trimestru de sarcină.

Ramipril/Amlodipina Adamed nu este recomandat în timpul alăptării. Decizia de continuare/întrerupere a alăptării sau continuare/întrerupere a tratamentului cu Ramipril/Amlodipina Adamed trebuie luată ținând cont de beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului cu Ramipril/Amlodipina Adamed pentru mamă

Sarcina

Referitoare la ramipril

Utilizarea inhibitorilor ECA nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4).

Utilizarea inhibitorilor ECA în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este contraindicată (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice privind riscul teratogen apărut în urma expunerii la inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea o ușoară creștere a riscului nu poate fi exclusă. Cu excepția cazului în care continuarea tratamentului cu inhibitori ECA 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 inhibitori ECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, se începe un tratament alternativ.

Se cunoaște 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 inhibitori ECA a avut loc în al doilea trimestru de sarcină, se recomandă

monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului. Nou născuții și sugarii ai căror mame au utilizat inhibitori ECA trebuie atent monitorizați în vederea depistării hipotensiunii arteriale (vezi de asemenea pct. 4.3 și 4.4).

Referitoare 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 sarcină este recomandată doar când nu există o alternativă terapeutică mai sigură și când boala în sine reprezintă un risc major pentru mamă și făt.

Alăptarea

Referitoare 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.

Referitoare la amlodipina

Amlodipina este excretată în laptele uman. Proporția dozei materne primite de sugar a fost estimată într-un interval intercuartilic de 3 – 7%, cu o valoare maximă de 15%. Nu se cunoaște efectul amlodipinei asupra sugarului. Decizia privind continuarea/întreruperea alăptării sau tratamentul cu amlodipină trebuie luată ținând cont de beneficiile alăptării sugarului și de 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

Ramipril/Amlodipina Adamed poate avea o influență ușoară sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Unele reacții adverse (de exemplu, simptome de scădere a tensiunii arteriale cum sunt amețelile, cefalea, fatigabilitatea) pot afecta capacitatea de concentrare sau de reacție a pacientului, și prin urmare, pot să constituie un risc în situații în care aceste capacități au o importanță deosebită (de exemplu manipularea vehiculelor sau utilajelor).

Acestea pot să apară în special la începutul tratamentului, sau atunci când se trece de la tratamentul curent la alte medicamentele.

Se recomandă precauție, în special la începutul tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Profilul de siguranță al ramiprilului include tuse uscată persistentă și reacții din cauza hipotensiunii arteriale. Reacțiile adverse grave includ accident cerebral vascular, infarct miocardic, angioedem, hiperpotasemie, insuficiență renală sau hepatică, pancreatită, reacții cutanate severe și neutropenie/agranulocitoză.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului cu amlodipină sunt somnolență, amețeli, cefalee, palpitații, eritem facial tranzitoriu, durere abdominală, greață, edem maleolar, edem și fatigabilitate.

Frecvențele reacțiilor adverse sunt definite după cum urmează:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$); cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Următoarele reacții adverse au fost raportate în timpul administrării tratamentului cu ramipril și amlodipină în monoterapie:

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	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 metabolice și de nutriție	Frecvente	Creșterea concentrației plasmatică de potasiu	
	Mai puțin frecvente	Anorexie, scăderea poftelor de mâncare	
	Foarte rare		Hiperglicemie
	Cu frecvență necunoscută	Scăderea concentrației plasmatică de sodiu	
Tulburări endocrine	Cu frecvență necunoscută	Sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH)	
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Stare depresivă, anxietate, nervozitate, stare de neliniște, tulburări de somn inclusiv somnolență	Insomnie, modificări ale dispoziției (inclusiv anxietate), depresie
	Rare	Stare de confuzie	Confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	Cu frecvență necunoscută	Tulburări de atenție	
	Frecvente	Cefalee, amețeli	Somnolență, amețeli, cefalee (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 inclusiv accident vascular cerebral ischemic și accident vascular ischemic tranzitoriu, perturbări ale funcțiilor psihomotorii, senzație de arsură, parosmie	Tulburare extrapiramidală
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere inclusiv vedere încetoșată	Tulburări de vedere (inclusiv diplopie)
	Rare	Conjunctivită	
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente		Tinitus
	Rare	Scăderea acuității auditive, tinitus	
Tulburări cardiace	Frecvente		Palpitații
	Mai puțin frecvente	Ischemie miocardică, inclusiv angină pectorală sau infarct miocardic, tahicardie, aritmie, palpitații, edem periferic	
	Foarte rare		Infarct miocardic, aritmie (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipotensiune arterială, hipotensiune arterială ortostatică, 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	
	Mai puțin frecvente	Bronhospasm, inclusiv agravarea astmului bronșic, congestie nazală	Dispnee, rinită
	Foarte rare		Tuse
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Inflamație gastro-intestinală, tulburări digestive, disconfort abdominal, dispepsie, diaree, greață, vărsături	Dureri abdominale, greață
	Mai puțin frecvente	Pancreatită (au fost raportate cazuri foarte rare cu rezultat letal determinate de administrarea inhibitorilor ECA),	Vărsături, dispepsie, tulburări intestinale (incluzând diaree și constipație), xerostomie

		creșterea concentrațiilor plasmatice ale enzimelor pancreatice, angioedem la nivelul intestinului subțire, durere în partea superioară a abdomenului inclusiv gastrită, constipație, 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, leziuni hepatocelulare	
	Foarte rare		Icter*, hepatită*, creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice*
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență hepatică acută, hepatită colestatică sau citolitică (foarte rar cu rezultat 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 exantem pemfigoid sau lichenoid, alopecie	Necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Spasme musculare, mialgie	Edem maleolar
	Mai puțin	Artralgie	Artralgie, mialgie,

	frecvente		crampe musculare, dorsalgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Insuficiență renală inclusiv insuficiență renală acută, creșterea volumului urinar, agravarea proteinuriei pre-existente, creșterea valorilor uremiei, creșterea valorilor creatininemiei	Tulburări de micțiune, nicturie, poliurie
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	Frecvente	Dureri toracice, fatigabilitate	Edeme, fatigabilitate
	Mai puțin frecvente	Febră	Dureri toracice, astenie, durere, stare generală de rău
	Rare	Astenie	
Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente		Creștere sau scădere în greutate

*în majoritatea cazurilor însoțite de 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. Profesioniștii 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>.

Agencia 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.

4.9 Supradozaj

Referitor la ramipril

Simptomele asociate supradozajului cu inhibitori ai ECA pot include vasodilatație periferică excesivă (cu hipotensiune arterială marcată, șoc), bradicardie, tulburări electrolitice și insuficiență renală. Pacientul trebuie monitorizat atent și tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale. Măsurile care pot fi luate includ detoxifiere primară (lavaj gastric, administrare de substanțe adsorbante) și măsuri care să refacă stabilitatea hemodinamică, incluzând administrarea de agonști alfa 1 adrenergici sau agonști 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 de supradozajul cu amlodipină necesită măsuri de susținere cardiovasculară, inclusiv monitorizarea frecvență 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 promedicamentului ramipril, inhibă enzima dipeptidilcarboxipeptidaza I (sinonime: enzima de conversie a angiotensinei, kininaza II). În plasmă și țesuturi, această enzimă catalizează conversia angiotensinei I în substanța vasoconstrictoare activă numită angiotensină II, precum și degradarea substanței vasodilatatoare active numită bradikinină. Formarea redusă a angiotensinei II și inhibarea degradării bradikininei determină vasodilatație. Deoarece angiotensina II stimulează, de asemenea, eliberarea de aldosteron, ramiprilatul reduce secreția de aldosteron. Răspunsul mediu la monoterapia cu inhibitor al ECA a fost mai scăzut la pacienții hipertensivi ce aparțin rasei negre (afro-caraibieni) (de obicei, populație hipertensivă hiporeninemică) comparativ cu pacienții ce aparțin altor rase.

Efecte farmacodinamice

Proprietăți antihipertensive

Administrarea ramiprilului determină o reducere marcată a rezistenței arteriale periferice. În general, nu sunt modificări majore ale fluxului plasmatic renal și ale ratei filtrării glomerulare. Administrarea ramiprilului la pacienți cu hipertensiune arterială determină o reducere a tensiunii arteriale în clinostatism și ortostatism fără creșterea compensatorie a frecvenței cardiace. La majoritatea pacienților, debutul efectului antihipertensiv pentru o singură doză are loc la 1 până la 2 ore după administrarea pe cale orală. Efectul maxim după o singură doză este, de obicei, atins la 3 până la 6 ore după administrarea pe cale orală. Efectul antihipertensiv pentru o singură doză durează, de obicei, 24 de ore.

Efectul antihipertensiv maxim al tratamentului continuu cu ramipril apare, în general, după 3 până la 4 săptămâni. Este demonstrat că efectul antihipertensiv este susținut sub tratament de lungă durată, cu durată de 2 ani. Întreruperea bruscă a tratamentului cu ramipril nu determină o creștere de rebound rapidă și excesivă a tensiunii arteriale.

Eficacitate clinică și siguranță

Prevenție cardiovasculară

A fost efectuat un studiu clinic preventiv, controlat cu placebo (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 (antecedente de 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 – fracțiune lipoproteică cu densitate crescută – sau fumat).

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

Tabel 1. Studiul HOPE: principalele rezultate				
	Ramipril %	Placebo %	risc relativ (interval de încredere 95%)	valoare p
Toți pacienții	n=4,645	N=4,652		
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
Criterii 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, un substudiu predefinit al studiului HOPE, a investigat efectul asocierii a 10 mg ramipril la schema de tratament uzuală comparativ cu placebo la 3577 pacienți cu vârsta de cel puțin ≥ 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 că 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%, ÎI 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 este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este 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/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, dublu-orb, controlat cu placebo, care a implicat 244 de copii și adolescenți cu hipertensiune arterială (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 plasmatice de ramiprilat corespunzătoare dozelor de la adult de 1,25 mg, 5 mg și 20 mg, pe baza greutății corporale. La sfârșitul celor 4 săptămâni, ramiprilul a fost ineficient 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 doza maximă. Atât dozele medii cât și dozele mari de ramipril au prezentat o scădere semnificativă atât a tensiunii arteriale sistolice cât și a tensiunii arteriale diastolice la copiii cu hipertensiune arterială confirmată.

Acest efect nu a fost observat într-un studiu de 4 săptămâni, randomizat, dublu-orb, cu doze progresiv scăzute până la întrerupere, la 218 copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6-16 ani (dintre care 75% cu 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 mare de ramipril (5 mg – 20 mg), în funcție de greutate). Ramipril nu a avut o relație liniară doză-răspuns la copiii și adolescenții testați.

Amlodipină

Mecanism de acțiune

Amlodipina este un inhibitor al influxului ionilor de calciu din grupul dihidropiridinei (blocant lent al canalelor sau antagonist al ionilor de calciu) și inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu la nivelul mușchiului cardiac și musculaturii netede a vaselor de sânge.

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:

1. 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.
2. Mecanismul de acțiune al amlodipinei 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 mușchiul cardiac la pacienții cu spasm al arterelor coronare (angină pectorală Prinzmetal sau angină 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.

Datorită mecanismului lent de acțiune, administrarea amlodipinei nu este urmată de apariția hipotensiunii arteriale acute. Amlodipina nu a fost asociată cu nicio reacție adversă metabolică sau cu

modificări ale lipidelor plasmatice și administrarea sa este recomandată la pacienți cu astm bronșic, diabet zaharat și gută.

Administrarea la pacienții cu insuficiență cardiacă

Într-un studiu de urmărire de lungă durată, controlat placebo (PRAISE-2), în care amlodipina a fost administrată pacienților cu insuficiență cardiacă de gradul III-IV NYHA care nu manifestau simptome clinice, semne sugestive sau care să evidențieze prezența afecțiunilor ischemice, tratați cu inhibitori ai ECA, digitalice și diuretice în doze stabilite, amlodipina nu a avut efect asupra mortalității cardiovasculare totale. La acest grup de pacienți, amlodipina a fost asociată cu un număr crescut de raportări de edeme pulmonare.

Tratamentul profilactic al ischemiei miocardice acute (ALLHAT)

Un studiu dublu-orb, randomizat, pentru investigarea morbidității-mortalității, denumit Studiul privind Prevenirea Ischemiei Miocardice Acute prin Tratament Antihipertensiv și Hipolipemiant (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 randomizat 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 înaintea 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 Î (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 Î 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 Î 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 administrării de lungă durată ale 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.

Agenția Europeană a Medicamentelor a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Ramipril/Amlodipina Adamed la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipertensiunea arterială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Ramipril

Absorbție

După administrare pe cale orală, ramiprilul este rapid absorbit din tractul gastro-intestinal: concentrația plasmatică maximă a ramiprilului este atinsă în decurs de o oră. În funcție de cantitatea eliminată prin urină, mărimea absorbției este de cel puțin 56% și nu este semnificativ influențată de

prezența alimentelor în tractul gastro-intestinal. Biodisponibilitatea metabolitului activ, ramiprilat, după administrarea orală a 2,5 mg și 5 mg ramipril este de 45%.

Concentrația plasmatică maximă a ramiprilatului, singurul metabolit activ al ramiprilului, este atinsă la 2-4 ore după administrarea ramiprilului. Concentrația plasmatică la starea de echilibru a ramiprilatului după administrare în doză unică zilnică de doze uzuale de ramipril este atinsă aproximativ în a patra zi de tratament.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice 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 glucuronoconjugatii de ramipril și ramiprilat.

Eliminare

Eliminarea metabolizilor este în principal pe cale renală. Concentrația plasmatică a ramiprilatului descrește într-o manieră polifazică. Datorită legării sale saturabile, puternice la nivelul ECA și disocierii lente de enzimă, ramiprilatul are o fază de eliminare terminală prelungită la concentrații plasmatice foarte mici. După administrarea repetată de doze zilnice unice de ramipril, timpul efectiv de înjumătățire a concentrațiilor de ramiprilat a fost de 13-17 ore pentru dozele de 5-10 mg și mai mare pentru dozele mai mici, de 1,25-2,5 mg. Această diferență este legată de capacitatea saturabilă a enzimei de a lega ramiprilatul. O doză unică de ramipril administrată pe cale orală determină o concentrație nedetectabilă a ramiprilului și a metabolitului său în laptele matern. Cu toate acestea, efectul dozelor repetate nu este cunoscut.

Pacienți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

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.

Pacienți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2)

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

La administrarea unei doze unice de ramipril 10 mg pe cale orală, ramiprilul a fost excretat în laptele uman la un nivel care nu poate fi depistat. Cu toate acestea, efectul unor doze multiple nu este cunoscut.

Copii și adolescenți

Profilul farmacocinetic al ramiprilului a fost studiat la 30 copii și adolescenți hipertensivi, cu vârstă cuprinsă între 2-16 ani, cu greutatea > 10 kg. După doze de 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 a atins niveluri de expunere comparabile cu cele de la adulți tratați cu 5 mg ramipril. Doza de 0,2 mg/kg la copii 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 absolută a fost estimată ca fiind cuprinsă între 64% și 80%. Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studiile in vitro au arătat că aproximativ 97,5% din amlodipina circulantă se leagă de proteinele plasmatiche.

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.

Utilizare în 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%.

Utilizarea la vârstnici

Timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatiche maxime este similar la vârstnici și la pacienții mai tineri. Clearance-ul amlodipinei tinde să scadă determinând creșteri ale „ariei de sub curba concentrației plasmatiche 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 prin eliminare au fost cele așteptate pentru grupa de vârstă studiată.

Utilizare la copii și adolescenți

Un studiu populațional privind farmacocinetica a fost efectuat 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 administrări. 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

S-a demonstrat că administrarea pe cale orală a ramiprilului a fost lipsită de toxicitate acută la rozătoare și câini.

Studiile cu administrare cronică pe cale orală au fost efectuate la șobolani, câini și maimuțe.

Semne ale modificărilor electroliților plasmatici și ale compoziției sângelui au fost întâlnite la 3 specii. Ca rezultat al activității farmacodinamice a ramiprilului, dilatarea marcată a aparatului juxtaglomerular a fost observată la câine și maimuță de la doze zilnice de 250 mg/kg și zi.

Șobolani, câinii și maimuțele au tolerat doze zilnice de 2, 2,5, respectiv 8 mg/kg și zi, fără efecte dăunătoare. Afectarea ireversibilă a rinichilor a fost observată la șobolani foarte tineri la care s-a administrat o doză unică de ramipril. Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la șobolan, iepure și maimuță nu au pus în evidență proprietăți teratogene.

Fertilitatea nu a fost afectată nici la femelele și nici la masculii de șobolan.

Administrarea de ramipril la femelele de șobolan în perioada fetală și în timpul alăptării a determinat afectare renală ireversibilă (dilatarea pelvisului renal) la pui la doze zilnice de 50 mg/kg sau mai mari. Testele extensive de mutagenitate utilizând diferite sisteme de testare nu au arătat că ramiprilul are proprietăți mutagene sau genotoxice.

La șobolani foarte tineri cărora li s-a administrat o doză unică de ramipril s-au observat leziuni renale ireversibile.

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 șobolani 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/m²) nu a fost observată afectarea fertilității. Într-un alt studiu efectuat la șobolani, 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 șobolani și șoareci 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/m²) 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 capsulei

- celuloză microcristalină
- hidrogenfosfat de calciu anhidru
- amidon de porumb pregelatinizat
- amidon de porumb pregelatinizat de joasă umiditate
- amidonglicolat de sodiu (tip A)
- stearilfumarat de sodiu

Invelișul capsulei (2,5 mg/5 mg; 5 mg/5 mg; 5 mg/10 mg; 10 mg/5 mg)

- oxid roșu de fer (E 172)
- dioxid de titan (E 171)
- gelatină

Invelișul capsulei (10 mg/10 mg)

- oxid galben de fer (E 172)
- oxid negru de fer (E 172)
- oxid roșu de fer (E 172)
- dioxid de titan (E 171)
- gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani pentru capsule de 2,5 mg/5 mg
30 luni pentru capsule de 5 mg/5 mg; 10 mg/5 mg; 5mg/10 mg; 10 mg/10 mg

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere din PA-Al-PVC/Al
Mărimi de ambalaj: 28, 30, 32, 56, 60, 90, 91, 96, 98, 100 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A, 05-152 Czosnów
Polonia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14124/2021/01-10
14125/2021/01-10
14126/2021/01-10
14127/2021/01-10
14128/2021/01-10

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare - Noiembrie 2014
Reînnoire - Octombrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2021