RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 2,5 mg + 5 mg capsule rigide
RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 5 mg + 5 mg capsule rigide
RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 10 mg + 5 mg capsule rigide
RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 5 mg + 10 mg capsule rigide
RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 10 mg + 10 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 2,5 mg + 5 mg capsule rigide
ogni capsula contiene:
PRINCIPI ATTIVI: ramipril 2,5 mg
amlodipina besilato 6,934 mg (corrispondenti ad amlodipina 5 mg)

RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 5 mg + 5 mg capsule rigide
ogni capsula contiene:
PRINCIPI ATTIVI: ramipril 5 mg
amlodipina besilato 6,934 mg (corrispondenti ad amlodipina 5 mg)

RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 10 mg + 5 mg capsule rigide
ogni capsula contiene:
PRINCIPI ATTIVI: ramipril 10 mg
amlodipina besilato 6,934 mg (corrispondenti ad amlodipina 5 mg)

RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 5 mg + 10 mg capsule rigide
ogni capsula contiene:
PRINCIPI ATTIVI: ramipril 5 mg
amlodipina besilato 13,868 mg (corrispondenti ad amlodipina 10 mg)

RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 10 mg + 10 mg capsule rigide
ogni capsula contiene:
PRINCIPI ATTIVI: ramipril 10 mg
amlodipina besilato 13,868 mg (corrispondenti ad amlodipina 10 mg)

Eccipiente con effetti noti:
ogni capsula contiene meno di 1 mmol (23mg) di sodio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.
RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 2,5 mg + 5 mg capsule rigide
Capsule di gelatina dura, dimensioni n. 1, cappuccio di color rosa pallido opaco, corpo di color bianco opaco.
Contenuto delle capsule: polvere bianca o quasi bianca.

RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 5 mg + 5 mg capsule rigide
Capsule di gelatina dura, dimensioni n. 1, cappuccio di color rosa opaco, corpo di color bianco opaco.
Contenuto delle capsule: polvere bianca o quasi bianca.

RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 10 mg + 5 mg capsule rigide
Capsule di gelatina dura, dimensioni n. 1, cappuccio di color rosa scuro opaco, corpo di color bianco opaco.
Contenuto delle capsule: polvere bianca o quasi bianca.

RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 5 mg + 10 mg capsule rigide
Capsule di gelatina dura, cappuccio di color rosso-marrone opaco, corpo di color bianco opaco.
Contenuto delle capsule: polvere bianca o quasi bianca.

RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 10 mg + 10 mg capsule rigide
Capsule di gelatina dura, dimensioni n. 1, cappuccio di color marrone opaco, corpo di color bianco opaco.
Contenuto delle capsule: polvere bianca o quasi bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici è indicato per il trattamento dell'ipertensione come terapia sostitutiva nei pazienti con pressione arteriosa adeguatamente controllata con amlodipina e ramipril somministrati contemporaneamente alla stessa dose, ma come compresse distinte (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

La dose raccomandata è di una capsula al giorno. La dose di ogni componente deve essere individualizzata in accordo con il profilo del paziente ed il controllo della pressione arteriosa. La massima dose giornaliera è di una capsula da 10 mg + 10 mg.

Qualora si rendesse necessario un aggiustamento del dosaggio, il regime terapeutico deve essere inizialmente individualizzato, determinando il dosaggio adeguato al paziente dei singoli componenti, amlodipina e ramipril, e, una volta stabilizzato, può essere modificato passando a RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici

RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici non deve essere usato come trattamento iniziale dell'ipertensione.

Dal momento che l'assunzione di cibo non interferisce sull'assorbimento di amlodipina e ramipril, RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici può essere assunto indipendentemente dai pasti.

Popolazioni speciali

Pazienti in trattamento con un diuretico

Nei pazienti trattati contemporaneamente con un diuretico è raccomandata cautela, in quanto questi pazienti possono presentare deplezione di volume plasmatico e/o di sali. Si devono monitorare la funzione renale e il potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale

Per individuare la dose ottimale iniziale e di mantenimento nei pazienti con insufficienza renale, questi pazienti devono essere studiati in modo individuale utilizzando dosi scalari dei singoli componenti amlodipina e ramipril.

Il grado di compromissione renale non è correlato a variazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina, quindi può essere usato il dosaggio normale. L'amlodipina non è dializzabile. L'amlodipina deve essere somministrata con particolare cautela ai pazienti sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.4).

Ramipril è scarsamente dializzabile; il medicinale deve essere somministrato poche ore dopo l'effettuazione della dialisi.

La dose giornaliera di ramipril in pazienti con insufficienza renale deve essere basata sulla clearance della creatinina (vedere paragrafo 5.2):

- se la clearance della creatinina è ≥60 ml/min, non è necessario aggiustare la dose iniziale; la dose massima giornaliera è di 10 mg;
- se la clearance della creatinina è <60 ml/min e nei pazienti ipertesi emodializzati, RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici è indicato solo in quei pazienti nei quali la dose ottimale di mantenimento di ramipril raggiunta è di 2,5mg o 5 mg.

Durante la terapia con RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici devono essere monitorati la funzionalità renale e livelli sierici di potassio. In caso di deterioramento della funzionalità renale, l'uso di RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici deve essere sospeso e sostituito da dosi singole con un componente singolo, adeguatamente aggiustate.

Insufficienza epatica

Non sono stati stabiliti dosaggi specifici per pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata; pertanto la scelta del dosaggio deve essere effettuata con cautela e si deve partire dal dosaggio più basso (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). La farmacocinetica di amlodipina non è stata studiata nell'insufficienza epatica grave. Nei pazienti con insufficienza epatica grave, il trattamento con amlodipina deve essere iniziato con il dosaggio più basso, seguito da un graduale aggiustamento del dosaggio.

Nei pazienti con insufficienza epatica il trattamento con ramipril deve essere iniziato solo sotto stretto controllo medico e la dose massima giornaliera è di 2,5 mg di ramipril.

RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici è indicato solo per quei pazienti nei quali la dose ottimale di mantenimento di ramipril raggiunta è di 2,5 mg.

Pazienti Anziani

Amlodipina usata a dosaggi analoghi in pazienti anziani e giovani è ugualmente ben tollerata. Nei pazienti anziani si raccomandano i dosaggi normalmente utilizzati, ma l'aumento di dosaggio va considerato con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Le dosi iniziali di ramipril devono essere le più basse e la successiva titolazione deve essere molto graduale a causa della maggiore probabilità di effetti indesiderati.

La somministrazione di RAMIPRIL e AMLODIPINA DOC Generici non è raccomandata in pazienti molto anziani e debilitati.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici nei bambini non sono state ancora stabilite.

Al momento i dati disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1, 5.2 e 5.3, ma non possono essere fatte raccomandazioni sulla posologia.

Modo di somministrazione

Si raccomanda che RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici venga assunto ogni giorno alla stessa ora.

Le capsule non devono essere masticate o sbriciolate.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi, derivati delle diidropiridine, altri ACE inibitori (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Amlodipina
- Ipotensione grave.
- Shock (incluso shock cardiogeno).
- Ostruzione dell'efflusso ventricolare sinistro (es. stenosi aortica di grado elevato).
- Insufficienza cardiaca con instabilità emodinamica dopo infarto acuto del miocardio.

Ramipril
- Riscontro anamnestico di angioedema (ereditario, idiopatico o pregresso angioedema da ACE inibitori o antagonisti del recettore dell'angiotensina II).
- Trattamenti extracorporei che portano il sangue a contatto con superfici caricate negativamente (vedere paragrafo 4.5).
- Stenosi bilaterale significativa dell'arteria renale o stenosi unilaterale in pazienti con rene unico funzionante.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Pazienti con ipotensione o emodinamicamente instabili.
- L'uso concomitante di RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o con compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Amlodipina
La sicurezza e l'efficacia di amlodipina durante crisi ipertensive non sono state valutate.

Popolazioni speciali

Pazienti con insufficienza cardiaca
I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela. In uno studio clinico a lungo termine, controllato con placebo, in pazienti con insufficienza cardiaca grave (classe III e IV NYHA) amlodipina è stata associata ad un maggior numero di casi di edema polmonare rispetto al placebo (vedere paragrafo 5.1). I bloccanti dei canali del calcio, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, poiché possono far aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

Pazienti con insufficienza epatica
L'emivita plasmatica di amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC (area sottesa la curva) sono maggiori in pazienti con funzionalità epatica compromessa; per questi pazienti non sono stati stabiliti specifici dosaggi. Amlodipina dovrebbe quindi essere inizialmente assunta al dosaggio più basso ed usata con cautela sia all'inizio del trattamento che all'aumentare del dosaggio. Nei pazienti con insufficienza epatica grave può essere richiesto un graduale aggiustamento del dosaggio e un attento monitoraggio.

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

Pazienti con insufficienza renale
Amlodipina può essere usata a dosaggi normali in tali pazienti. Il grado di compromissione renale non è correlato a variazioni delle concentrazioni plasmatiche di amlodipina. Amlodipina non è dializzabile.

Ramipril

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)
Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.
Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Popolazioni speciali
Gravidanza
La terapia con ACE inibitori come ramipril non deve essere iniziata durante la gravidanza.
Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Pazienti particolarmente a rischio di ipotensione
Pazienti con iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone
I pazienti con iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone possono incorrere in un notevole calo acuto della pressione arteriosa e nel deterioramento della funzione renale dovuto all'ACE inibizione, specialmente quando l'ACE inibitore o un diuretico in associazione sono somministrati per la prima volta o al primo incremento della dose.
Deve essere prevista un'attivazione rilevante del sistema renina-angiotensina-aldosterone ed è necessaria una supervisione medica che includa il monitoraggio della pressione per esempio in:

- pazienti con ipertensione grave;
- pazienti con insufficienza cardiaca congestizia scompensata;
- pazienti con ostacolo emodinamicamente rilevante all'afflusso o al deflusso ventricolare sinistro (ad es. stenosi valvolare aortica o mitralica);
- pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale con secondo rene funzionante;
- pazienti in cui vi è o si può sviluppare deplezione di fluidi o di sali (inclusi i pazienti in trattamento con i diuretici)
- pazienti con cirrosi epatica e/o ascite;
- durante interventi chirurgici importanti o durante anestesia con farmaci che causano ipotensione.

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

Insufficienza cardiaca transitoria o persistente post infarto miocardico
Pazienti a rischio di ischemia cardiaca o cerebrale in caso di ipotensione acuta
La fase iniziale del trattamento richiede un attento controllo medico.

Pazienti anziani
Vedere paragrafo 4.2.

Chirurgia
Se possibile, si raccomanda di interrompere il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina come ramipril un giorno prima dell'intervento chirurgico.

Monitoraggio della funzione renale
La funzione renale deve essere valutata prima e durante il trattamento e la dose deve essere aggiustata in particolare nelle prime settimane di trattamento. In pazienti con insufficienza renale è richiesto un monitoraggio particolarmente attento (vedere paragrafo 4.2). C'è il rischio di un danneggiamento della funzione renale, in particolare in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o dopo trapianto di rene.

Ipersensibilità/angioedema
Sono stati segnalati casi di angioedema in pazienti in trattamento con ACE inibitori incluso il ramipril (vedere paragrafo 4.8).
In caso di angioedema, ramipril deve essere interrotto.
Deve essere prontamente istituito un trattamento di emergenza. I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per almeno 12-24 ore e dimessi solo dopo la completa risoluzione della sintomatologia.
Nei pazienti in terapia con ACE inibitori, incluso ramipril, è stato riportato angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti hanno presentato dolore addominale (con o senza nausea o vomito).

L'uso concomitante degli ACE-inibitori e di sacubitril/valsartan è controindicato in considerazione dell'aumento del rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici. Il trattamento con RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (rigonfiamento delle vie aeree o della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5). Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente che sta già assumendo un ACE-inibitore.

Reazioni anafilattiche durante terapie desensibilizzanti

La probabilità e la gravità di reazioni anafilattiche o anafilattoidi in seguito a contatto con veleno di insetti o altri allergeni sono aumentate durante terapia con ACE inibitori. Prima della desensibilizzazione deve essere presa in considerazione una temporanea sospensione di ramipril.

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

Neutropenia/agranulocitosi
Sono state osservate raramente neutropenia/agranulocitosi, così come trombocitopenia e anemia, ed è stata inoltre riportata depressione del midollo osseo.
Si raccomanda di monitorare il numero dei globuli bianchi per permettere l'individuazione di una possibile leucopenia.
Si consiglia un monitoraggio più frequente nella fase iniziale del trattamento e in pazienti con compromessa funzionalità renale, nei pazienti con concomitanti patologie del collagene (ad es. lupus eritematoso o sclerodermia) e in quelli trattati con farmaci che possono causare alterazioni del quadro ematico (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Differenze etniche
Gli ACE inibitori causano una maggiore incidenza di angioedema nei pazienti neri rispetto a quelli non neri.
Come altri ACE inibitori, ramipril può essere meno efficace nell'abbassare la pressione nelle popolazioni nere rispetto a quelle non nere, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza nelle popolazioni nere di ipertensione a basso livello di renina.

Tosse
Con l'uso di ACE-inibitori, è stata riportata tosse. Tipicamente, la tosse è non produttiva, persistente e si risolve con l'interruzione della terapia. La tosse da ACE inibitori deve essere considerata nella diagnosi differenziale della tosse.

Eccipienti:
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Amlodipina

Effetti di altri medicinali su amlodipina

Inibitori del CYP3A4
L'uso concomitante di amlodipina con inibitori del CYP3A4 potenti o moderati (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina con un aumentato rischio di ipotensione. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento del dosaggio.
La claritromicina è un inibitore del CYP3A4. Sussiste un aumento del rischio di ipotensione nei pazienti che ricevono claritromicina con amlodipina. Si raccomanda di tenere i pazienti sotto stretta osservazione quando l'amlodipina viene co-somministrata con claritromicina.

Induttori del CYP3A4

Al momento della somministrazione concomitante di induttori noti del CYP3A4, la concentrazione plasmatica di amlodipina può variare. Pertanto, deve essere monitorata la pressione sanguigna e deve essere valutato un possibile aggiustamento della dose sia durante sia dopo la somministrazione di farmaci concomitanti, in particolare con forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, *Hypericum perforatum*).

Pompelmo e succo di pompelmo
La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché in alcuni pazienti la biodisponibilità di amlodipina potrebbe aumentare e potenziare conseguentemente l'effetto antipertensivo di amlodipina.

Dantrolene (infusione)
Negli animali, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati a iperkaliemia in seguito a somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di bloccanti dei canali del calcio come amlodipina in pazienti soggetti all'ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna.

Effetti di amlodipina su altri medicinali
Medicinali con proprietà antipertensive: gli effetti di amlodipina sulla diminuzione della pressione arteriosa si sommano agli effetti della diminuzione della pressione esercitata da altri agenti anti-ipertensivi.

Atorvastatina, digossina, warfarin o ciclosporine: in studi clinici di interazione, l'amlodipina non ha alterato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina, warfarina o ciclosporina.

Simvastatina: la somministrazione concomitante di dosi multiple di amlodipina 10 mg con 80 mg di simvastatina porta ad un aumento pari al 77% dell'esposizione alla simvastatina rispetto alla simvastatina da sola. La dose di simvastatina nei pazienti in terapia con amlodipina va limitata a 20 mg al giorno.

Sussiste un rischio di aumento dei livelli di tacrolimus nel sangue quando co-somministrato con amlodipina. Al fine di evitare la tossicità di tacrolimus, la somministrazione di amlodipina in un paziente trattato con tacrolimus richiede il monitoraggio dei livelli di tacrolimus nel sangue e un aggiustamento della dose di tacrolimus ove appropriato.

Ramipril

Associazioni controindicate

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

Trattamenti extracorporei che portano a contatto il sangue con superfici a carica negativa quali dialisi od emofiltrazione con membrane ad alto flusso (ad esempio membrane poliacrilonitriliche) oppure aferesi delle lipoproteine a bassa densità per mezzo di destrano solfato sono controindicati a causa dell'aumento del rischio di gravi reazioni anafilattoidi (vedere paragrafo 4.3). Se è richiesto questo tipo di trattamento, deve essere considerato l'uso di membrane per dialisi differenti o una classe di antipertensivi differente.

Precauzioni per l'uso

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio

Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici si può sviluppare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio (come spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono determinare aumenti significativi del potassio sierico. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come gli antagonisti dell'angiotensina II, trimetoprim e cotrimoxazolo (trimetoprim/sulfametoxazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore del potassio come l'amiloride. L'associazione di RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici con i farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico.

Ciclosporina

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

Eparina

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

Farmaci antipertensivi (ad es. diuretici) ed altri farmaci a potenziale effetto antipertensivo (ad es. nitrati, antidepressivi triciclici, anestetici, assunzione di alcool, baclofene, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina)

Si deve prevedere un possibile potenziamento del rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.2 per i diuretici).

Vasopressori simpaticomimetici ed altre sostanze (ad es. isoproterenolo, dobutamide, dopamide, adrenalina) che possono ridurre l'effetto antipertensivo di ramipril

Si raccomanda il monitoraggio della pressione arteriosa.

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

Aumentato rischio di reazioni ematologiche (vedere paragrafo 4.4).

Sali di litio

L'escrezione di litio può essere ridotta dagli ACE inibitori e quindi la tossicità del litio può essere aumentata. I livelli sierici di litio devono essere controllati.

Antidiabetici inclusa insulina

Possono verificarsi reazioni ipoglicemiche. Pertanto si raccomanda uno stretto controllo della glicemia.

Farmaci antinfiammatori non steroidei ed acido acetilsalicilico

Deve essere prevista una possibile riduzione dell'effetto antipertensivo di ramipril. Inoltre, una terapia concomitante con ACE inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzionalità renale e ad un aumento della kaliemia.

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema

L'uso concomitante di ACE-inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato poiché aumenta il rischio di angioedema

(vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4). Con vildagliptin, la maggior parte dei casi di angioedema si è rivelata di entità moderata e si è risolta durante il trattamento.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Amlodipina

Gravidanza

La sicurezza di amlodipina durante la gravidanza non è stata stabilita.
Negli studi sugli animali sono stati osservati effetti di tossicità riproduttiva in seguito a somministrazione di dosi elevate (vedere paragrafo 5.3).
L'uso in gravidanza è raccomandato solo se non esiste un'alternativa più sicura e quando il disturbo comporta rischi importanti per la madre e per il feto.

Allattamento

L'amlodipina viene escreta nel latte materno. La percentuale della dose materna ricevuta dal neonato è stata stimata con un intervallo interquartile del 3 - 7%, con un massimo del 15%. L'effetto dell'amlodipina sui neonati non è noto.
La decisione di continuare/interrompere l'allattamento al seno o continuare/interrompere la terapia con amlodipina deve essere considerata tenendo presente i benefici dell'allattamento per il neonato e i benefici della terapia con amlodipina per la madre.

Fertilità

In pazienti trattati con bloccanti dei canali del calcio sono state riportate modificazioni biochimiche reversibili alla testa degli spermatozoi, Non sono disponibili dati clinici sufficienti sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati riportati effetti indesiderati sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

Ramipril

Gravidanza

L'uso di ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4) ed è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).
L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.
Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.
Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.
È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).
Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.
I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente osservati per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Poiché le informazioni sull'uso di ramipril durante l'allattamento sono insufficienti (vedere paragrafo 5.2), ramipril non è raccomandato ed è preferibile ricorrere a trattamenti alternativi con profilo di sicurezza meglio stabilito durante l'allattamento, specialmente quando si allatta un neonato o un neonato pretermine.

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

RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Alcuni effetti indesiderati (per es. sintomi del calo pressorio quali capogiri, cefalea, affaticamento) possono interferire con la capacità di concentrazione e di reazione del paziente e perciò rappresentano un rischio in situazioni in cui queste capacità siano particolarmente importanti (per es. manovra di macchinari o guida di veicoli).
Questo può verificarsi in modo particolare all'inizio del trattamento o quando si sta sostituendo un'altra terapia. Si raccomanda cautela soprattutto all'inizio del trattamento.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse riportate più comunemente durante il trattamento con amlodipina sono state sonnolenza, capogiri, cefalea, palpitazioni, vampate di calore, dolore addominale, nausea, gonfiore alle caviglie, edema e affaticabilità.
Il profilo di sicurezza di ramipril include tosse secca persistente e reazioni dovute all'ipotensione. Reazioni avverse gravi comprendono angioedema, iperkaliemia, danno epatico o renale, pancreatiti, reazioni cutanee gravi e neutropenia/agranulocitosi.

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

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate durante trattamenti indipendenti con amlodipina e ramipril:

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Amlodipina	Ramipril
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune		Eosinofilia
	Raro		Diminuzione del numero dei globuli bianchi (quale neutropenia o agranulocitosi), diminuzione del numero dei globuli rossi, diminuzione della concentrazione di emoglobina, diminuzione del numero delle piastrine
	Molto raro	Leucocitopenia, trombocitopenia	
	Non nota		Depressione del midollo osseo, pancitopenia, anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario	Molto raro	Reazioni allergiche	
	Non nota		Reazioni anafilattiche o anafilattoidi, aumento degli anticorpi antinucleo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune		Aumento della kaliemia
	Non comune		Anoressia, diminuzione dell'appetito
	Molto raro	Iperglicemia	
	Non nota		Diminuzione della sodiemia
Patologie endocrine	Non nota		Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insonnia, cambiamenti di umore (inclusa ansia), depressione	Umore depresso, ansietà, nervosismo, irritabilità, disturbi del sonno inclusa sonnolenza
	Raro	Confusione	Stato confusionale
	Non nota		Disturbi dell'attenzione
Patologie del sistema nervoso	Comune	Sonnolenza, capogiro, cefalea (specialmente all'inizio del trattamento)	Cefalea, capogiri
	Non comune	Tremore, disgeusia, sincope, ipoestesia, parestesia	Vertigini, parestesia, ageusia, disgeusia
	Raro		Tremore, disordini dell'equilibrio
	Molto raro	Ipertonia, neuropatia periferica	
	Non nota	Disturbo extrapiramidale	Ischemia cerebrale quale ictus ischemico e attacco ischemico transitorio, alterazioni delle capacità psicomotorie, sensazione di bruciore, parosmia
Patologie dell'occhio	Non comune	Disturbi della vista (inclusa diplopia)	Disturbi della vista (inclusa visione offuscata)
	Raro		Congiuntivite
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito	
	Raro		Danni dell'udito, tinnito
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni	
	Non comune		Ischemia miocardica quale angina pectoris o infarto del miocardio, tachicardia, aritmia, palpitazioni, edema periferico
	Molto raro	Infarto miocardico, aritmia (compresa bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)	
Patologie vascolari	Comune	Vampate di calore	Ipotensione, ipotensione ortostatica, sincope
	Non comune	Ipotensione	Vampate di calore
	Raro		Stenosi vascolare, ipoperfusione, vasculite
	Molto raro	Vasculite	
	Non nota		Fenomeno di Raynaud
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune		Tosse secca non produttiva, bronchite, sinusite, dispnea
	Non comune	Dispnea, rinite	Broncospasmo incluso aggravamento dell'asma, congestione nasale

	Molto raro	Tosse	
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, nausea	Infiammazione gastrointestinale, disturbi della digestione, disturbi addominali, dispepsia, diarrea, nausea, vomito
	Non comune	Vomito, dispepsia, alterazioni dell'alvo (inclusa diarrea e costipazione), secchezza delle fauci	Pancreatite (con gli ACE inibitori sono stati riportati molto eccezionalmente casi ad esito fatale), aumento degli enzimi pancreatici, angioedema dell'intestino tenue, dolore nella parte alta dell'addome quale gastrite, stipsi, secchezza delle fauci
	Raro		Glossite
	Molto raro	Pancreatite, gastrite, iperplasia gengivale	
	Non nota		Afte, stomatiti
Patologie epatobiliari	Non comune		Aumento degli enzimi epatici e/o della bilirubina coniugata
	Raro		Ittero colestatico, danno epatocellulare
	Molto raro	Epatite, ittero, aumento degli enzimi epatici*	
	Non nota		Insufficienza epatica acuta, epatite colestatica o citolitica (l'esito fatale è stato molto eccezionale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune		Rash in particolare maculo-papulari
	Non comune	Alopecia, porpora, discromia cutanea, iperidrosi, prurito, rash, esantema	Angioedema; in casi veramente eccezionali, l'ostruzione delle vie aeree dovuta dall'angioedema può avere esito fatale; prurito, iperidrosi
	Raro		Dermatite esfoliativa, orticaria, onicolisi,
	Molto raro	Angioedema, eritema multiforme, orticaria, dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson, edema di Quincke, fotosensibilità	Fotosensibilizzazione
	Non nota	Necrolisi epidermica tossica	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pemfigo, aggravamento della psoriasi, dermatite psoriasiforme, esantema o enantema pemfigoide o lichenoide, alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Gonfiore alle caviglie	Spasmi muscolari, mialgia
	Non comune	Artralgia, mialgia, crampi muscolari, mal di schiena	Artralgia
Patologie renali e urinarie	Non comune	Disturbi della minzione, nicturia, aumento della frequenza urinaria	Danno renale inclusa insufficienza renale acuta, aumento della produzione di urine, peggioramento di proteinuria preesistente, aumento dell'azotemia, aumento della creatininemia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Impotenza, ginecomastia	Impotenza erettile transitoria, diminuzione della libido
	Non nota		Ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Edema, affaticabilità	Dolore al petto, affaticabilità
	Non comune	Dolori al petto, astenia, dolorabilità, malessere	Piressia
	Raro		Astenia
Esami diagnostici	Non comune	Incremento ponderale, decremento ponderale	

* nella maggior parte dei casi dovuto a colestasi

Popolazione pediatrica
La sicurezza di ramipril è stata monitorata in 325 bambini e negli adolescenti, di età compresa tra 2-16 anni nel corso di 2 studi clinici. Anche se la natura e la gravità degli eventi avversi riportati sono risultate simili a quelle degli adulti, la

frequenza dei seguenti eventi avversi è maggiore nella popolazione pediatrica:
- Tachicardia, congestione nasale e rinite, comune (da ≥ 1/100 a < 1/10) nella popolazione pediatrica e non comune (da ≥ 1/1.000 a < 1/100) nella popolazione adulta.
- Congiuntivite comune (da ≥ 1/100 a < 1/10) nella popolazione pediatrica e raro (da ≥ 1/10.000 a< 1/1.000) nella popolazione adulta.
- Tremore e orticaria non comune (da ≥1/1.000 a <1/100) nella popolazione pediatrica e raro (da ≥ 1/10.000 a< 1/1.000) nella popolazione adulta.

Il profilo di sicurezza complessivo di ramipril nella popolazione pediatrica non differisce significativamente dal profilo di sicurezza negli adulti.

Segnalazione di sospette reazioni avverse
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/ segnalazionireazioniavverse.

4.9 Sovradosaggio

Amlodipina
L'esperienza nei casi di sovradosaggio intenzionale nell'uomo è limitata.
Sintomi
I dati disponibili suggeriscono che a seguito di sovradosaggio si possono manifestare una forte vasodilatazione periferica e una possibile tachicardia riflessa. È stata riportata marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino ad includere casi di shock ad esito fatale.
Trattamento
Un'ipotensione clinicamente significativa dovuta a sovradosaggio da amlodipina richiede un attivo supporto cardiovascolare comprendente il monitoraggio frequente della funzione cardiaca e respiratoria, l'elevazione degli arti inferiori ed un'attenzione al volume dei fluidi circolanti e della diuresi.
Per il ripristino del tono vascolare e della pressione arteriosa può essere di aiuto un vasocostrittore, qualora non vi siano controindicazioni per il suo impiego. La somministrazione per via endovenosa di gluconato di calcio può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.
La lavanda gastrica può essere utile in alcuni casi. È stato dimostrato che la somministrazione di carbone vegetale a volontari sani, immediatamente o entro due ore dall'assunzione di 10 mg di amlodipina, riduce in maniera significativa l'assorbimento di amlodipina.
Dal momento che amlodipina è in gran parte legata alle proteine, è improbabile che la dialisi risulti utile.

Ramipril
I sintomi associati al sovradosaggio di ACE inibitori possono includere vasodilatazione periferica eccessiva (con marcata ipotensione, shock), bradicardia, alterazione degli elettroliti, scompenso renale. I pazienti devono essere attentamente monitorati e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Le principali misure suggerite includono detossificazione (lavaggio gastrico, somministrazione di adsorbenti) e misure per ripristinare la stabilità emodinamica, inclusa la somministrazione di agonisti alfa 1 adrenengici o angiotensina II (angiotensinamide). Ramiprilato, il metabolita attivo di ramipril è scarsamente rimosso dalla circolazione generale con l'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina e un bloccante dei canali del calcio
Codice ATC: C09 BB07

Amlodipina
Meccanismo d'azione
Amlodipina è un inibitore dell'afflusso degli ioni di calcio appartenente al gruppo delle diidropiridine (bloccanti attivi sui canali lenti o antagonisti degli ioni di calcio) ed inibisce il flusso degli ioni di calcio attraverso la membrana dei miocardiociti e delle cellule muscolari lisce vascolari.
L'azione antipertensiva di amlodipina è dovuta al diretto rilassamento della muscolatura liscia vascolare. L'esatto meccanismo di azione che determina l'effetto antianginoso di amlodipina non è ancora del tutto noto, ma amlodipina riduce il carico totale ischemico in base alle seguenti due azioni:
1. Amlodipina dilata le arteriole periferiche riducendo così le resistenze periferiche totali (postcarico) nei confronti delle quali il cuore lavora. Poiché la frequenza cardiaca rimane stabile, questa riduzione di lavoro cardiaco si traduce in una diminuzione della richiesta di ossigeno e del consumo di energia da parte del miocardio.
2. Il meccanismo di azione di amlodipina probabilmente determina anche la dilatazione delle principali arterie coronarie e delle arteriole coronariche, sia nelle regioni normalmente irrorate che in quelle ischemiche. Questa dilatazione aumenta l'apporto di ossigeno al miocardio in pazienti con spasmo coronarico (angina di Prinzmetal o variante).

Nei pazienti ipertesi una dose singola giornaliera determina una riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa, sia in clinostatismo che in ortostatismo, ancora evidente a 24 ore di distanza dalla somministrazione. A causa della graduale insorgenza dell'effetto di amlodipina, l'ipotensione acuta non rappresenta un evento legato alla somministrazione del farmaco.

Nei pazienti con angina, una singola somministrazione giornaliera di amlodipina aumenta il tempo di esercizio totale, il tempo di insorgenza di un attacco anginoso, il tempo di comparsa del sottoslivellamento di 1 mm del segmento S-T, e diminuisce la frequenza degli attacchi anginosi ed il consumo di nitroglicerina.
Il trattamento con amlodipina non si associa ad alcun effetto metabolico indesiderato o ad alterazioni del profilo dei lipidi plasmatici; amlodipina è idonea per l'impiego in pazienti affetti da malattie concomitanti come asma, diabete e gotta.

Uso in pazienti affetti da coronaropatia (CAD)
È stata valutata l'efficacia di amlodipina nella prevenzione di eventi clinici in pazienti affetti da coronaropatia (CAD) in uno studio clinico indipendente, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su 1997 pazienti: lo studio CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis – Confronto tra amlodipina ed enalapril nel ridurre gli eventi trombotici). Di questi pazienti, 663 sono stati trattati con amlodipina 5-10 mg, 673 pazienti sono stati trattati con enalapril 10-20 mg e 655 pazienti sono stati trattati con placebo, in aggiunta al trattamento standard con statine, beta-bloccanti, diuretici e aspirina, per 2 anni. I principali risultati di efficacia sono riportati nella Tabella 1. Questi risultati indicano che il trattamento con amlodipina è stato associato ad un numero inferiore di ospedalizzazioni per angina e procedure di rivascolarizzazione in pazienti affetti da coronaropatia.

Tabella 1. Incidenza degli outcome clinici significativi dello studio CAMELOT

	Tasso di eventi cardiovascolari, N. (%)			**Amlodipina vs. Placebo**	
Esiti	**Amlodipina**	**Placebo**	**Enalapril**	**Hazard Ratio (IC 95%)**	**Valore di P**
Endpoint primario					
Eventi cardiovascolari indesiderate	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Singole Componente					
Rivascolarizzazione coronarica	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Ospedalizzazione per angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
IM non fatale	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Ictus o TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Decesso per cause cardiovascolari	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Ospedalizzazione ICC	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Arresto cardiaco resuscitato	0	4 (0,6)	1 (0,1)	ND	0,04
Arteriopatia periferica di nuova insorgenza	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Abbreviazioni: ICC, insufficienza cardiaca congestizia; IC, intervallo di confidenza; IM, infarto del miocardio; TIA, attacco ischemico transitorio.

Uso in pazienti con insufficienza cardiaca
Studi emodinamici e studi clinici controllati sulla tolleranza all'esercizio in pazienti con scompenso cardiaco di classe NYHA II-IV hanno dimostrato che l'amlodipina non aggrava le loro condizioni cliniche per quanto riguarda la tolleranza all'esercizio, la frazione di eiezione ventricolare sinistra e la sintomatologia clinica.
Uno studio clinico controllato con placebo (PRAISE), disegnato per valutare pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III-IV in trattamento con digossina, diuretici ed ACE inibitori ha mostrato che l'amlodipina non aumenta il rischio di mortalità o il rischio di mortalità e morbilità, considerati congiuntamente, in pazienti con scompenso cardiaco.
In uno studio di follow-up a lungo termine, controllato vs placebo, (PRAISE-2) condotto in pazienti con insufficienza cardiaca di classe III e IV NYHA, in trattamento con amlodipina, senza sintomi clinici o riscontri obiettivi che suggerissero la presenza di malattia ischemica, in terapia con dosi fisse di ACE-inibitori, digitale e diuretici, l'impiego di amlodipina non ha avuto effetti sulla mortalità totale cardiovascolare. Nella stessa popolazione, l'amlodipina è stata associata ad un aumento di casi di edema polmonare.

Studio clinico sul trattamento per la prevenzione dell'attacco cardiaco (ALLHAT)
Uno studio clinico di morbidità-mortalità randomizzato in doppio cieco denominato ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to PreventHeart Attack Trial) è stato condotto per mettere a confronto le due più recenti terapie farmacologiche: amlodipina 2,5-10 mg/die (bloccante dei canali del calcio) o lisinopril 10-40 mg/die (ACE-inibitore) come terapie di prima linea rispetto al trattamento con il diuretico tiazidico clortalidone 12,5-25 mg/die, nell'ipertensione da lieve a moderata.
In totale sono stati randomizzati 33.357 pazienti ipertesi di età ≥ 55 anni che sono stati seguiti per una media di 4,9 anni. I pazienti presentavano almeno un fattore di rischio aggiuntivo di scompenso cardiaco, inclusi: pregresso infarto del miocardio o ictus (> 6 mesi prima dell'arruolamento) o altra malattia cardiovascolare aterosclerotica documentata (complessivamente 51,5%), diabete di tipo 2 (36,1%), C-HDL < 35 mg/dl (11,6%), ipertrofia del ventricolo sinistro diagnosticata mediante elettrocardiogramma o ecocardiografia (20,9%), attualmente fumatore (21,9%).
L'endpoint primario consisteva in una combinazione di cardiopatia coronarica fatale o infarto del miocardio non fatale. Non è stata osservata alcuna differenza significativa nell'endpoint primario tra la terapia a base di amlodipina e quella a base di clortalidone: RR 0,98, IC 95% (0,90-1,07) p=0,65. Tra gli endpoint secondari, l'incidenza di insufficienza cardiaca

(una delle componenti dell'endpoint cardiovascolare composito) è stata significativamente più elevata nel gruppo amlodipina rispetto al gruppo clortalidone (10,2% vs 7,7%, RR: 1,38, IC95% [1,25-1,52] p<0,001).
Tuttavia, non è stata osservata alcuna differenza nella mortalità per tutte le cause tra la terapia a base di amlodipina e quella a base di clortalidone. RR: 0,96 IC95% [0,89-1,02] p=0,20.

Popolazione pediatrica (bambini di ≥ 6 anni di età)
In uno studio su 268 bambini di età compresa tra i 6 e i 17 anni principalmente affetti da ipertensione secondaria, in cui sono stati confrontati amlodipina 2,5 mg e 5,0 mg con placebo, è stato dimostrato che entrambe le dosi di farmaco riducono la pressione arteriosa sistolica in misura significativamente maggiore rispetto al placebo. La differenza tra i due dosaggi non è risultata statisticamente significativa.
Non sono stati studiati gli effetti a lungo termine di amlodipina sulla crescita, la pubertà e lo sviluppo generale. Inoltre, non è stata stabilita l'efficacia a lungo termine della terapia con amlodipina in età pediatrica nel ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare in età adulta.

Ramipril
Meccanismo d'azione
Il ramiprilato, metabolita attivo del profarmaco ramipril, inibisce l'enzima dipeptidilcarbossipeptidasi I (sinonimi: enzima di conversione della angiotensina; chininasi II). Questo enzima, a livello plasmatico e tissutale, determina la conversione della angiotensina I nella sostanza ad attività vasocostrittrice angiotensina II, e la degradazione del vasodilatore bradichinina. La ridotta formazione di angiotensina II e l'inibizione della degradazione della bradichinina portano a vasodilatazione.
Poiché l'angiotensina II stimola anche il rilascio di aldosterone, il ramiprilato causa una riduzione nella secrezione dell'aldosterone.
La risposta media agli ACE inibitori dei pazienti neri (Afro-Caraibici) ipertesi (di solito questa popolazione di ipertesi ha un basso livello di renina) è più bassa rispetto a quella dei pazienti non neri.

Effetti farmacodinamici
Proprietà antipertensive:
La somministrazione di ramipril determina una marcata riduzione delle resistenze arteriose periferiche. Generalmente non subiscono notevoli modifiche né il flusso plasmatico renale, né l'indice di filtrazione glomerulare.
La somministrazione di ramipril a pazienti ipertesi provoca riduzione della pressione arteriosa sia in posizione eretta sia in posizione supina, senza aumento compensatorio della frequenza cardiaca.
Dopo una singola dose orale, nella maggior parte dei pazienti l'azione antipertensiva si manifesta dopo 1-2 ore dall'assunzione, raggiunge il massimo effetto dopo 3-6 ore e si protrae per almeno 24 ore.
L'effetto antipertensivo massimo del trattamento continuo con ramipril si ottiene generalmente dopo 3-4 settimane di trattamento.
È stato dimostrato che l'effetto antipertensivo si mantiene per terapie protratte fino a 2 anni.
L'interruzione brusca della terapia non provoca un aumento rapido di rimbalzo della pressione arteriosa.

Efficacia e sicurezza clinica
Prevenzione cardiovascolare
È stato condotto uno studio di prevenzione controllato con placebo (lo studio HOPE) in cui ramipril è stato aggiunto alla terapia standard in più di 9.200 pazienti. Pazienti con un aumentato rischio di patologie cardiovascolari conseguenti a patologie cardiovascolari aterotrombotiche (coronaropatia, ictus o patologie vascolari periferiche) o diabete mellito con almeno un fattore di rischio aggiuntivo (microalbuminuria documentata, ipertensione, livello del colesterolo totale elevato, basso livello di colesterolo HDL, o fumo), sono stati inclusi nello studio.
Lo studio ha mostrato che il ramipril diminuisce in maniera statisticamente significativa l'incidenza dell'infarto miocardico, la morte per cause cardiovascolari e l'ictus, da soli o combinati (eventi primari combinati).

Tabella 2. Studio HOPE: principali risultati

	Ramipril %	**Placebo %**	**Rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)**	**Valore di p**
Tutti i pazienti	n=4.645	n=4.652		
Eventi primari combinati	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
Infarto del miocardio	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Morte per cause cardiovascolari	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Ictus	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Endpoint secondari				
Morte per ogni causa	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Necessità di rivascolarizzazione	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Ospedalizzazione per angina instabile	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Complicazioni collegate al diabete	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Lo studio MICRO-HOPE, un sottostudio predefinito da HOPE, ha studiato l'effetto dell'aggiunta di ramipril 10 mg al regime posologico attuale verso il placebo in 3.577 pazienti di età almeno ≥ 55 anni (senza limite superiore di età), con una maggioranza di diabete di tipo 2 (e almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare), normotesi o ipertesi.
L'analisi primaria ha dimostrato che 117 (6,5 %) partecipanti nel gruppo di ramipril e 149 (8,4 %) in quello del placebo hanno sviluppato una nefropatia conclamata, che corrisponde a un RRR del 24 %; IC 95 % CI [3-40], p = 0,027.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoingTelmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.
ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.
Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.
Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.
Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and RenalDiseaseEndpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Popolazione pediatrica
In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco che ha coinvolto 244 pazienti pediatrici con ipertensione (73% con ipertensione primaria), di età compresa tra i 6 ed i 16 anni di età, i pazienti hanno ricevuto una dose bassa, media o alta di ramipril tali da raggiungere concentrazioni plasmatiche di ramiprilato corrispondenti negli adulti all'intervallo di dose di 1,25 mg, 5mg e 20 mg sulla base del peso corporeo.
Al termine di 4 settimane, il ramipril era inefficace nel soddisfare l'end-point di riduzione della pressione sanguigna sistolica mentre risultava efficace nel ridurre la pressione sanguigna diastolica alla dose più alta. Sia le medie che le alte dosi di ramipril hanno portato ad una significativa riduzione sia della pressione sanguigna sistolica che diastolica nei bambini con ipertensione confermata.
Questo effetto non era stato osservato in uno studio clinico di sospensione, randomizzato, in doppio cieco, con aumento scalare del dosaggio della durata di 4 settimane, condotto su 218 pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 16 anni (75% con ipertensione primaria), in cui sia la pressione sanguigna diastolica che sistolica hanno mostrato un modesto effetto rebound ma non un ritorno statisticamente significativo al livello di base, per tutti e tre i livelli di dose di ramipril valutati [bassa dose (0,625 mg - 2,5 mg), dose media (2,5 mg - 10 mg) o alta dose (5 mg - 20 mg)] sulla base del peso corporeo. Il ramipril non ha avuto una risposta dose-dipendente lineare nella popolazione pediatrica studiata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Amlodipina

Assorbimento, distribuzione, legame con le proteine plasmatiche
Dopo assunzione orale di dosi terapeutiche, amlodipina viene assorbita in modo graduale, con livelli di picco plasmatico entro le 6-12 ore dalla somministrazione. La biodisponibilità assoluta è stata stimata tra il 64 e l'80%. Il volume di distribuzione è di circa 21 l/kg. Studi *in vitro* hanno dimostrato che amlodipina si lega alle proteine plasmatiche per circa il 97,5%.
L'assunzione di cibo non altera la biodisponibilità di amlodipina.

Biotrasformazione/eliminazione
L'emivita di eliminazione plasmatica terminale è di circa 35-50 ore, il che giustifica la monosomministrazione giornaliera. Amlodipina viene ampiamente metabolizzata dal fegato in composti inattivi e il 10% viene eliminato con le urine come molecola base e il 60% in forma metabolizzata.

Uso nell'insufficienza epatica
Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con insufficienza epatica. I pazienti con insufficienza epatica hanno una minor clearance di amlodipina che risulta in una emivita più lunga e in un aumento dell'AUC di circa il 40-60%.

Uso nell'anziano
Il tempo necessario per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina in pazienti anziani e in soggetti più giovani è simile. Nei pazienti anziani la *clearance* di amlodipina tende a diminuire causando aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione del farmaco. Nei pazienti con scompenso cardiaco sono stati rilevati aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione sovrapponibili a quelli previsti per questa popolazione di pazienti presa in esame.

Popolazione pediatrica
È stato condotto uno studio sulla farmacocinetica in una popolazione di 74 bambini ipertesi di età compresa tra 1 e 17

anni (tra i quali 34 pazienti avevano età compresa tra i 6 e i 12 anni e 28 pazienti tra i 13 e i 17 anni) ai quali è stata somministrata amlodipina a un dosaggio compreso tra 1,25 e 20 mg, una o due volte al giorno. Nei bambini di età compresa tra i 6 e i 12 anni e negli adolescenti tra i 13 e i 17 anni di età, la clearance orale tipica (CL/F) è stata rispettivamente di 22,5 e 27,4 l/ora nei maschi e rispettivamente di 16,4 e 21,3 l/ora nelle femmine. È stata osservata un'ampia variabilità nell'esposizione tra gli individui. I dati relativi ai bambini al di sotto dei 6 anni sono limitati.

Ramipril

Assorbimento

Dopo somministrazione orale ramipril è rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale: il picco della concentrazione plasmatica di ramipril viene raggiunto entro un'ora. Sulla base del recupero urinario, l'assorbimento è pari ad almeno il 56% e non è influenzato in modo significativo dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale. La biodisponibilità del metabolita attivo ramiprilato, dopo somministrazione orale di 2,5 mg e 5 mg di ramipril, è del 45%.
Le concentrazioni plasmatiche di picco del ramiprilato, unico metabolita attivo del ramipril, vengono raggiunte 2-4 ore dopo l'assunzione di ramipril. Le concentrazioni plasmatiche del ramiprilato allo stato stazionario dopo somministrazione una volta al giorno delle consuete dosi giornaliere di ramipril vengono raggiunte entro il quarto giorno di trattamento circa.

Distribuzione

Il legame di ramipril con le proteine sieriche è di circa il 73% e quello del ramiprilato è di circa il 56%.

Metabolismo

Ramipril è quasi completamente metabolizzato a ramiprilato ed a estere della dichetopiperazina, a forma acida della dichetopiperazina e a glucuronidi del ramipril e del ramiprilato.

Eliminazione

L'escrezione dei metaboliti è principalmente per via renale.
Le concentrazioni plasmatiche del ramiprilato diminuiscono in maniera polifasica. A causa del suo potente e saturabile legame all'ACE e della lenta dissociazione dall'enzima, il ramiprilato mostra una fase terminale di eliminazione prolungata a concentrazioni plasmatiche molto basse.
Dopo somministrazione di dosi multiple giornaliere di ramipril, l'emivita effettiva delle concentrazioni del ramiprilato è stata di 13-17 ore per le dosi da 5-10 mg e più lunga per le dosi più basse da 1,25-2,5 mg. Questa differenza è legata alla capacità saturabile dell'enzima di legare il ramiprilato.
Una singola dose orale di ramipril ha prodotto un livello non rilevabile di ramipril e del relativo metabolita nel latte materno. Tuttavia l'effetto della somministrazione di dosi multiple non è noto.

Pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2)

L'escrezione renale di ramiprilato è ridotta nei pazienti con insufficienza renale e la clearance renale del ramiprilato è proporzionale alla clearance della creatinina. Ciò determina concentrazioni plasmatiche elevate di ramiprilato che si riducono più lentamente rispetto ai pazienti con una normale funzione renale.

Pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2)

In pazienti con funzione epatica alterata, la metabolizzazione del ramipril a ramiprilato è ritardata, a causa della diminuzione dell'attività delle esterasi epatiche; in questi pazienti i livelli plasmatici del ramipril risultano aumentati. Le concentrazioni di picco del ramiprilato in questi pazienti, tuttavia, non sono differenti da quelle osservate nei soggetti con funzione epatica normale.

Allattamento

Una singola dose orale di 10mg di ramipril ha prodotto un livello non rilevabile nel latte materno. Tuttavia, l'effetto di dosi multiple non è noto.

Popolazione pediatrica

Il profilo farmacocinetico del ramipril è stato studiato in 30 pazienti pediatrici ipertesi di età compresa tra i 2 ed i 16 anni, di peso ≥ 10 kg. Dopo somministrazione di dosi da 0,05 a 0,2 mg/kg il ramipril è stato rapidamente e intensamente metabolizzato a ramiprilato. Il picco della concentrazione plasmatica di ramiprilato si presenta entro 2-3 ore. La clearance del ramiprilato è altamente correlata al logaritmo del peso corporeo ($p<0,01$) così come della dose ($p<0,001$). La clearance ed il volume di distribuzione aumentano all'aumentare dell'età dei bambini per ogni gruppo di dose. La dose di 0,05 mg/kg nei bambini fa raggiungere livelli di esposizione comparabili a quelli riscontrati negli adulti trattati con 5 mg di ramipril. La dose di 0,2 mg/kg nei bambini si traduce in livelli di esposizione maggiori rispetto alla massima dose raccomandata pari a 10 mg al giorno per gli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Amlodipina

Tossicologia riproduttiva

Studi sulla riproduzione in ratti e topi hanno mostrato parto ritardato, travaglio prolungato e ridotta sopravvivenza dei neonati a dosaggi circa 50 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo in base al rapporto mg/kg.

Riduzione della fertilità

Non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/Kg/die (pari a 8 volte la dose massima di 10 mg su base mg/m^2 raccomandata nell'uomo*). Un altro studio condotto su ratti maschi trattati con amlodipina besilato per 30 giorni ad una

dose comparabile a quella somministrata nell'uomo (mg/kg), ha mostrato una diminuzione di testosterone e di ormoni follicolo-stimolanti nel plasma, così come diminuzioni di densità dello sperma e del numero di cellule spermatiche mature e cellule di Sertoli.

Carcinogenesi, mutagenesi
Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta, a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno dimostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i ratti pari a due volte la dose clinica massima di 10 mg su base mg/m^2 raccomandata nell'uomo* e per i topi simile a tale dose massima raccomandata) era vicina alla massima dose tollerata dai topi ma non dai ratti.
Studi sulla mutagenesi non hanno rilevato effetti collegati al farmaco né a livello genetico né cromosomico.
**Calcolata su un paziente del peso di 50 kg*

Ramipril
La somministrazione orale del ramipril si è rivelata priva di tossicità acuta nei roditori e nei cani. Sono stati condotti studi che prevedevano la somministrazione orale cronica in ratti, cani e scimmie. Sono state rilevate alterazioni degli elettroliti plasmatici e variazioni del quadro ematico nelle tre specie. Come espressione dell'attività farmacodinamica del ramipril, è stato evidenziato un ingrandimento pronunciato dell'apparato juxtaglomerulare nel cane e nella scimmia a partire da dosi giornaliere di 250 mg/kg. Ratti, cani e scimmie hanno tollerato dosi giornaliere di 2, 2,5 e 8 mg/kg rispettivamente senza effetti nocivi.
Studi di tossicologia riproduttiva nel ratto, nel coniglio e nella scimmia non hanno rivelato proprietà teratogene. La fertilità non è stata modificata nei ratti maschi o femmine.
La somministrazione di ramipril a ratti femmina durante il periodo di gestazione e di allattamento ha prodotto, alle dosi giornaliere di 50 mg/kg di peso corporeo o più alte, un danno renale irreversibile (dilatazione della pelvi renale) nella prole.
Il test di mutagenicità, condotto utilizzando vari sistemi di prova, non ha fornito prove che il ramipril possieda proprietà mutagene o genotossiche.
Nei ratti molto giovani a cui è stata somministrata una dose singola di ramipril è stato osservato un danno irreversibile ai reni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Contenuto della capsula:
Cellulosa microcristallina, calcio idrogeno fosfato anidro, amido pregelatinizzato, sodio amido glicolato (tipo A), sodio stearilfumarato.

Involucro della capsula (2,5 mg + 5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 5 mg + 10 mg) ossido di ferro rosso (E172), titanio diossido (E171), gelatina.
Involucro della capsula (10 mg + 10 mg) ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro nero (E172), ossido di ferro rosso (E172), titanio diossido (E171), gelatina.

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 5 mg + 5 mg capsule rigide
RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 10 mg + 5 mg capsule rigide
RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 5 mg + 10 mg capsule rigide
RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 10 mg + 10 mg capsule rigide
3 anni
RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 2,5 mg + 5 mg capsule rigide
30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Astuccio in cartone e blister in PA/Alluminio/PVC (laminato) e Alluminio contenente 28, 30 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento
Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
DOC Generici S.r.l., Via Turati 40, 20121 Milano

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

RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 2,5 mg + 5 mg capsule rigide – 28 capsule in blister PA/Al/PVC - AIC 044802015
RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 2,5 mg + 5 mg capsule rigide – 30 capsule in blister PA/Al/PVC - AIC 044802027
RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 5 mg + 5 mg capsule rigide – 28 capsule in blister PA/Al/PVC - AIC 044802039
RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 5 mg + 5 mg capsule rigide – 30 capsule in blister PA/Al/PVC - AIC 044802041
RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 10 mg + 5 mg capsule rigide – 28 capsule in blister PA/Al/PVC - AIC 044802078
RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 10 mg + 5 mg capsule rigide – 30 capsule in blister PA/Al/PVC - AIC 044802080
RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 5 mg + 10 mg capsule rigide – 28 capsule in blister PA/Al/PVC - AIC 044802054
RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 5 mg + 10 mg capsule rigide – 30 capsule in blister PA/Al/PVC - AIC 044802066
RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 10 mg + 10 mg capsule rigide – 28 capsule in blister PA/Al/PVC - AIC 044802092
RAMIPRIL E AMLODIPINA DOC Generici 10 mg + 10 mg capsule rigide – 30 capsule in blister PA/Al/PVC - AIC 044802104

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Febbraio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2021.