

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 2,5/12,5 mg compresse
RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 5/25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 2,5/12,5 mg compresse:
Ogni compressa contiene 2,5 mg ramipril e 12,5 mg idroclorotiazide.

Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa contiene 25 mg di lattosio monoidrato.

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 5/25 mg compresse:
Ogni compressa contiene 5 mg ramipril e 25 mg idroclorotiazide.

Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa contiene 50 mg di lattosio monoidrato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 2,5/12,5 compresse:

Compressa bianca a forma di capsula. Incisa con linea di frattura su entrambe le facce; su una delle due facce compare la scritta "2.5" e "12.5" su entrambi i lati della linea di frattura.

La compressa può essere divisa in due *dosi* uguali.

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 5/25 compresse:

Compressa bianca a forma di capsula. Incisa con linea di frattura su entrambe le facce; su una delle due facce compare la scritta "5" e "25" su entrambi i lati della linea di frattura.

La compressa può essere divisa in due *dosi* uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione.

Questa associazione a dose fissa è indicata nei pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con ramipril da solo o idroclorotiazide da sola.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Psologia

Adulti

La dose deve essere individualizzata in accordo con il profilo del paziente (vedere paragrafo 4.4) ed il controllo della pressione arteriosa.

La somministrazione dell'associazione fissa di ramipril e idroclorotiazide è solitamente raccomandata dopo titolazione del dosaggio con uno dei componenti singoli.

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici deve essere iniziato al più basso dosaggio disponibile. Se necessario, la dose può essere aumentata progressivamente per raggiungere il valore di

pressione arteriosa richiesto; le dosi massime consentite sono 10 mg di ramipril e 25 mg di idroclorotiazide al giorno.

Popolazioni speciali

Pazienti trattati con diuretici

Si raccomanda cautela nei pazienti già in trattamento con diuretici, poiché si può verificare ipotensione dopo l'inizio del trattamento. Si deve prendere in considerazione la riduzione della dose o la sospensione del diuretico prima di iniziare il trattamento con RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici.

Qualora la sospensione non sia possibile, si raccomanda di iniziare il trattamento con la dose più bassa possibile di ramipril (1,25 mg al giorno) in associazione libera. Si raccomanda di effettuare, in seguito, il passaggio ad una dose iniziale giornaliera di non più di 2,5 mg ramipril/12,5 mg idroclorotiazide.

Pazienti con funzionalità renale compromessa

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici è controindicato in pazienti con grave insufficienza renale a causa della presenza di idroclorotiazide (clearance della creatinina < 30ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con insufficienza renale possono richiedere dosi ridotte di RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici. Pazienti con clearance della creatinina fra 30 e 60 ml/min devono essere trattati solo con la dose più bassa della associazione fissa di ramipril e idroclorotiazide dopo somministrazione di ramipril da solo. Le dosi massime consentite sono 5 mg di ramipril e 25 mg di idroclorotiazide al giorno.

Pazienti con ridotta funzionalità epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata, il trattamento con RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici deve essere iniziato solo sotto stretto controllo medico e le dosi giornaliere massime consentite sono 2,5 mg di ramipril e 12,5 mg di idroclorotiazide.

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici è controindicato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione anziana

La dose iniziale deve essere la più bassa e la successiva titolazione deve essere più graduale a causa della maggiore probabilità di effetti indesiderati in particolare in pazienti molto anziani o debilitati.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del ramipril non sono ancora state stabilite nei bambini.

I dati attualmente disponibili per RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1, 5.2 e 5.3 ma non può essere fatta nessuna specifica raccomandazione sulla posologia.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Si raccomanda che RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici venga assunto una volta al giorno alla stessa ora, solitamente al mattino.

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici può essere assunto prima, durante o dopo i pasti, perché l'assunzione di cibo non modifica la sua biodisponibilità (vedere paragrafo 5.2).

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici deve essere deglutito con un liquido e non deve essere masticato o sbriciolato.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad altri ACE inibitori (inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina), ad altri diuretici tiazidici, alle sulfonamidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1).
- Riscontro anamnestico di angioedema (ereditario, idiopatico o pregresso angioedema con ACE inibitori o AIIRA).
- 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).
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Grave danno renale con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min in pazienti non in trattamento dialitico.
- Alterazioni degli elettroliti clinicamente rilevanti che potrebbero peggiorare in seguito al trattamento con RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici (vedere paragrafo 4.4).
- Grave compromissione epatica, encefalopatia epatica.
- L'uso concomitante di RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici con medicinali aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Popolazioni speciali

Gravidanza

La terapia con ACE inibitori, come ramipril, o con antagonisti del dell'angiotensina II (AIIRA) 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/AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori/AIIRA 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 funzionalità 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:

- 1 - pazienti con ipertensione grave;
- 2 - 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);
- 3 - 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).

- 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.

- Pazienti a rischio di ischemia cardiaca o cerebrale in caso di ipotensione acuta

La fase iniziale del trattamento richiede un'attenta supervisione medica.

Iperaldosteronismo primario

L'associazione ramipril e idroclorotiazide non rappresenta un trattamento di scelta dell'iperaldosteronismo primario. Se l'associazione ramipril e idroclorotiazide viene usata in un paziente con iperaldosteronismo primario, è necessario il monitoraggio attento dei livelli plasmatici di potassio.

• *Popolazione anziana*

Vedere paragrafo 4.2.

Pazienti con patologia epatica

Le alterazioni degli elettroliti dovute alla terapia con diuretici inclusa idroclorotiazide possono causare encefalopatia epatica in pazienti con patologia epatica.

Monitoraggio della funzionalità renale

La funzione renale deve essere valutata prima e durante il trattamento e il dosaggio deve essere aggiustato in particolare nelle prime settimane di trattamento. In pazienti con danno renale è richiesto un monitoraggio particolarmente attento (vedere paragrafo 4.2). C'è il rischio di un danneggiamento della funzionalità renale, in particolare in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o dopo trapianto di rene o con malattia renovascolare, compresi i pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale emodinamicamente rilevante.

I *Compromissione della funzionalità renale*

In pazienti con patologia renale, le tiazidi possono precipitare l'uremia. In pazienti con funzionalità renale compromessa si possono sviluppare effetti cumulativi del principio attivo. Se si evidenzia una progressiva compromissione della funzionalità renale, come indicato da un aumento dell'azotemia, è necessaria un'attenta rivalutazione della terapia, e si deve prendere in considerazione la sospensione della terapia diuretica (vedere paragrafo 4.3).

I *Sbilancio elettrolitico*

Come per qualsiasi paziente in terapia con diuretici, si deve effettuare un monitoraggio periodico degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati. Le tiazidi, inclusa idroclorotiazide, possono causare sbilanciamento dei fluidi o degli elettroliti (ipokaliemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica).

Benché con l'uso dei diuretici tiazidici si possa sviluppare ipokaliemia, la terapia concomitante con ramipril può ridurre l'ipokaliemia indotta da diuretici. Il rischio di ipokaliemia è maggiore in pazienti con cirrosi epatica, in pazienti con diuresi rapida, in pazienti che ricevono un inadeguato supplemento di elettroliti e in pazienti in terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).

La prima valutazione dei livelli di potassio plasmatico deve essere effettuata nella prima settimana dopo l'inizio del trattamento. Se vengono evidenziati bassi livelli di potassio, ne è richiesta la correzione.

Si può verificare iponatremia da diluizione. La riduzione dei livelli di sodio inizialmente può essere asintomatica, e pertanto è essenziale un monitoraggio regolare. Il monitoraggio deve essere più frequente in pazienti anziani e cirrotici. E' stato visto che le tiazidi aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, che può determinare ipomagnesemia.

1 Iperkaliemia

Iperkaliemia è stata osservata in alcuni pazienti trattati con ACE inibitori incluso RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici. I pazienti a rischio di sviluppare iperkaliemia includono i soggetti con insufficienza renale, di età > 70 anni, con diabete mellito non controllato o quelli che utilizzano sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o altri principi attivi che fanno aumentare il livello plasmatico del potassio o condizioni quali disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica.

Se l'uso di una delle sopraccitate sostanze è ritenuto necessario è raccomandato un regolare monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

1

2 Encefalopatia epatica

In pazienti con patologie epatiche, alterazioni degli elettroliti dovuti a terapia con diuretici inclusa idroclorotiazide possono causare encefalopatia epatica. In caso di insorgenza di encefalopatia epatica, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

1 Ipercalcemia

Idroclorotiazide stimola il riassorbimento renale del calcio e può causare ipercalcemia. Può interferire con i test per la funzionalità paratiroidea.

1

2 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 e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 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 e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici, è stato riportato angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti hanno presentato dolore addominale (con o senza nausea o vomito).

I sintomi di angioedema intestinale si risolvono in seguito a sospensione dell'ACE inibitore.

1

2 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 e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici.

1

2 Neutropenia/agranulocitosi

Sono state osservate raramente neutropenia/agranulocitosi, 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).

Miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, è stata associata ad una reazione idiosincrasica risultante in miopia acuta transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono diminuzione dell'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore oculare e tipicamente insorgono entro ore fino a settimane dall'inizio della terapia con il farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a perdita permanente della vista. Il trattamento primario è l'interruzione più rapida possibile dell'idroclorotiazide. Può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico nel caso la pressione intraoculare si mantenga non controllata. I fattori di rischio per lo sviluppo del

glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina.

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 con basso livello di renina.

1

2 Atleti

Idroclorotiazide può determinare positività ai test anti-doping.

Effetti metabolici ed endocrini

La terapia con tiazidi può compromettere la tolleranza al glucosio. In pazienti diabetici può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio di insulina o dei farmaci ipoglicemizzanti orali. Un diabete mellito latente può divenire manifesto durante la terapia con tiazidi.

Aumenti dei livelli di colesterolo e trigliceridi sono stati associati alla terapia con diuretici tiazidici. In alcuni pazienti in terapia con tiazidi si può verificare iperuricemia o si può manifestare una gotta conclamata.

1

2 Tosse

Con l'uso degli 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.

1

2 Altri

Si possono verificare reazioni di sensibilizzazione in pazienti con o senza pregressa allergia o asma bronchiale. È stata segnalata la possibilità di esacerbazione del lupus eritematoso sistemico.

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni controindicate

T Trattamenti extracorporei che portano a contatto il sangue con superfici con 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.

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

dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Precauzioni per l'uso

Sali di potassio, eparina, diuretici risparmiatori di potassio e altri principi attivi che aumentano i livelli del potassio nel sangue (inclusi gli antagonisti dell'Angiotensina II, trimetoprim, tacrolimus, ciclosporina): può verificarsi iperkaliemia, quindi è richiesto un monitoraggio attento dei livelli sierici del potassio.

Farmaci antipertensivi (ad es. diuretici) ed altre sostanze 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 (adrenalina) che possono ridurre l'effetto antipertensivo di ramipril: si raccomanda il monitoraggio della pressione arteriosa. Inoltre, l'effetto dei vasopressori simpaticomimetici può essere attenuato dall'idroclorotiazide.

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. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità del litio e potenziare il rischio già incrementato della tossicità del litio con gli ACE inibitori. L'associazione di ramipril e idroclorotiazide con il litio non è pertanto raccomandata.

Antidiabetici inclusa insulina: possono verificarsi reazioni ipoglicemiche. L'idroclorotiazide può attenuare gli effetti dei medicinali antidiabetici. Pertanto nella fase iniziale della co-somministrazione si raccomanda un controllo della glicemia particolarmente stretto.

Farmaci antinfiammatori non steroidei ed acido acetilsalicilico: deve essere prevista una possibile riduzione dell'effetto antipertensivo di RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici. 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.

Anticoagulanti orali: l'effetto degli anticoagulanti orali può essere diminuito dall'uso concomitante di idroclorotiazide.

Corticosteroidi, ACTH, amfotericina B, carbenoxolone, elevate quantità di liquerizia, lassativi (in caso di uso prolungato) e altre sostanze con effetto kaliuretico o che diminuiscono il potassio plasmatico: aumentato rischio di ipokaliemia.

Preparati a base di digitale, sostanze attive note per prolungare l'intervallo QT e antiaritmici: la loro tossicità proaritmica può essere aumentata o i loro effetti antiaritmici diminuiti in presenza di alterazioni degli elettroliti (es. ipokaliemia, ipomagnesemia).

Metildopa: possibile emolisi.

Colestiramina e altri scambiatori ionici somministrati per via enterica: ridotto assorbimento di idroclorotiazide. I diuretici sulfonamidici devono essere presi almeno 1 ora prima o 4-6 ore dopo questi medicinali.

Miorilassanti di tipo curarico: possibile intensificazione e prolungamento degli effetti rilassanti muscolari.

Sali di calcio e prodotti medicinali che aumentano i livelli plasmatici di calcio: si può prevedere un aumento della concentrazione sierica di calcio in caso di somministrazione concomitante di idroclorotiazide; pertanto si richiede uno stretto monitoraggio del calcio sierico.

Carbamazepina: rischio di iponatremia dovuto agli effetti additivi con idroclorotiazide.

Mezzi di contrasto iodati: in caso di disidratazione indotta da diuretici inclusa idroclorotiazide, vi è il rischio di danno renale acuto, in particolare con l'uso di dosi importanti di mezzi di contrasto iodati.

Penicillina: idroclorotiazide è escreta nel tubulo distale, e riduce l'escrezione di penicillina.

Chinina: idroclorotiazide riduce l'escrezione di chinina.

Eparina: possibile aumento della concentrazione di potassio sierico.

Vildagliptin: un aumento dell'incidenza di angioedema è stato segnalato nei pazienti che assumono ACE-inibitori e vildagliptin.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 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).

L'evidenza epidemiologica relativa al 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 *antagonisti dell'angiotensina II* (AIIRA) 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 "*Dati preclinici di sicurezza*").

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 ipotensione, oliguria e iperkaliemia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide, in caso di esposizione prolungata durante il terzo trimestre di gravidanza, può causare ischemia feto-placentare e il rischio di un ritardo della crescita. Inoltre, in caso di esposizione vicino al termine sono stati riportati rari casi di ipoglicemia e trombocitopenia nei neonati. Idroclorotiazide può ridurre il volume plasmatico e il flusso sanguigno uteroplacentare.

Allattamento

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici è controindicato durante l'allattamento.

Ramipril e idroclorotiazide sono escreti nel latte materno in quantità tali che gli effetti sul bambino allattato sono probabili se dosi terapeutiche di ramipril e idroclorotiazide vengono somministrate a donne che allattano.

Sono disponibili informazioni insufficienti riguardanti l'uso del ramipril durante l'allattamento, ed è da preferire un trattamento alternativo con comprovato profilo di sicurezza per l'allattamento, specialmente del neonato o del prematuro.

Idroclorotiazide è escreta nel latte umano. L'assunzione di tiazidi durante l'allattamento in madri che allattano è stata associata con una diminuzione o anche soppressione della lattazione.

Si possono verificare ipersensibilità alle sostanze attive derivate della sulfonamide, ipokaliemia e ittero nucleare. A causa della possibilità di reazioni serie da entrambe le sostanze attive in bambini allattati, si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia, considerando l'importanza della terapia per la madre.

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

Alcuni effetti indesiderati (per es. sintomi del calo pressorio quali capogiri) 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. Dopo la prima dose o incremento di dose non è consigliabile guidare o usare macchinari per diverse ore.

4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza dell'associazione ramipril e idroclorotiazide include reazioni avverse che si verificano nel contesto dell'ipotensione e/o deplezione di fluidi dovuta alla diuresi aumentata. Il principio attivo ramipril può indurre tosse secca persistente, mentre il principio attivo idroclorotiazide può portare ad un peggioramento del metabolismo di glucosio, lipidi e acido urico. I due principi attivi hanno effetti opposti sul potassio plasmatico. Reazioni avverse gravi comprendono angioedema o reazioni anafilattiche, danno epatico o renale, pancreatiti, reazioni cutanee gravi e neutropenia/agranulocitosi.

La frequenza degli effetti indesiderati è definita utilizzando la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno dei gruppi di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	<u>Comune</u>	<u>Non comune</u>	<u>Molto raro</u>	Non nota
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>		Diminuzione del numero di globuli bianchi, diminuzione del numero di globuli rossi, diminuzione della concentrazione di emoglobina, anemia emolitica, diminuzione del		Depressione del midollo osseo, neutropenia con agranulocitosi, pancitopenia, eosinofilia Emoconcentrazione nel contesto della deplezione di fluidi.

		numero delle piastrine.		
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>				Reazioni anafilattiche o anafilattoidi a ramipril oppure reazioni anafilattiche a idroclorotiazide, aumento degli anticorpi antinucleo
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>	Inadeguato controllo del diabete mellito, diminuita tolleranza al glucosio, aumento della glicemia, aumento dell'uricemia, aggravamento della gotta, aumento del colesterolo e/o dei trigliceridi nel sangue dovuti a idroclorotiazide	Anoressia, diminuzione dell'appetito Diminuzione della kaliemia, sete dovuti a idroclorotiazide	Aumento della kaliemia dovuta a ramipril	Diminuzione della sodiemia Glicosuria, alcalosi metabolica, ipocloremia, ipomagnesemia, ipercalcemia, disidratazione dovuta a idroclorotiazide
<u>Disturbi psichiatrici</u>		Umore depresso, apatia, ansietà, nervosismo, disturbi del sonno inclusa sonnolenza		Stato confusionale, irrequietezza, disturbi dell'attenzione
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	Cefalea, capogiri	Vertigini, parestesia, tremore, disordini dell'equilibrio, sensazione di bruciore, disgeusia ageusia.		Ischemia cerebrale quale ictus ischemico e attacco ischemico transitorio, alterazioni delle capacità psicomotorie, parosmia
<u>Patologie dell'occhio</u>		Disturbi della vista inclusa visione offuscata, congiuntivite		Xantopsia, lacrimazione diminuita dovuta a idroclorotiazide, glaucoma acuto ad angolo chiuso dovuto a idroclorotiazide
<u>Patologie</u>		Tinnito		Danni all'udito

<u>dell'orecchio e labirinto</u>				
<u>Patologie cardiache</u>		Ischemia miocardica quale angina pectoris, tachicardia, aritmia, palpitazioni, edema periferico		Infarto del miocardio
<u>Patologie vascolari</u>		Ipotensione, ipotensione ortostatica, sincope, vampate		Trombosi nel contesto di una grave deplezione di fluidi, stenosi vascolare, ipoperfusione, fenomeno di Raynaud, vasculite
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>	Tosse secca non produttiva, bronchite.	Sinusite, dispnea, congestione nasale		Broncospasmo con aggravamento dell'asma Alveolite allergica, edema polmonare non cardiogeno dovuto a idroclorotiazide
<u>Patologie gastrointestinali</u>		Infiammazione gastrointestinale, disturbi della digestione, disturbi addominali, dispepsia, gastrite, nausea, stipsi. Gengivite dovuta a idroclorotiazide	Vomito, stomatite aftosa, glossite, diarrea, dolore nella parte alta dell'addome, secchezza delle fauci.	Pancreatite (con gli ACE inibitori sono stati riportati molto eccezionalmente casi ad esito fatale), aumento degli enzimi pancreatici, epatici, angioedema del piccolo intestino. Scialoadenite dovuta a idroclorotiazide
<u>Patologie epatobiliari</u>		Epatite colestatica o citolitica (l'esito fatale è stato molto eccezionale), aumento degli enzimi epatici e/o della bilirubina coniugata Calcoli della colecisti dovuti a idroclorotiazide		Insufficienza epatica acuta, ittero colestatico, danno epatocellulare
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>		Angioedema: in casi veramente eccezionali,		Necrolisi epidermica tossica, sindrome

		l'ostruzione delle vie aeree dovuta all'angioedema può avere esito fatale; dermatite psoriasiforme, iperidrosi, eruzione cutanea, in particolare maculopapulare, prurito, alopecia		di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pemfigo, aggravamento della psoriasi, dermatite esfoliativa, reazioni di fotosensibilizzazione, onicolisi, esantema o enantema pemfigoide o lichenoidi, orticaria Lupus eritematoso sistemico dovuto a idroclorotiazide
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>		Mialgia		Artralgia, spasmi muscolari Debolezza muscolare, rigidità muscoloscheletrica, tetania dovuta a idroclorotiazide
<u>Patologie renali e urinarie</u>		Danno renale quale insufficienza renale acuta, aumento della produzione di urine, aumento dell'azotemia, aumento della creatininemia		Peggioramento di proteinuria preesistente Nefrite interstiziale dovuta a idroclorotiazide
<u>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</u>		Impotenza erettile transitoria		Diminuzione della libido, ginecomastia
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	Affaticamento, astenia	Dolore al petto, ipertensione		

Popolazione pediatrica

Durante due studi clinici la sicurezza del ramipril è stata monitorata in 325 bambini e adolescenti di età compresa tra i 2 e i 16 anni. Sebbene la natura e la gravità degli effetti indesiderati siano state simili a quelle osservate negli adulti, la frequenza dei seguenti effetti indesiderati è stata maggiore nei bambini:

Tachicardia, congestione nasale e rinite, e congiuntivite vengono classificate come "Comune" (cioè $\geq 1/100$, $< 1/10$) nei pazienti pediatrici e "Non comune" (cioè $\geq 1/1.000$, $< 1/100$) negli adulti.

- Tremore e orticaria vengono classificati come “ Non comune” (cioè $\geq 1/1.000$, $< 1/100$) nei pazienti pediatrici mentre come “Raro” (cioè $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) negli adulti.

Il profilo di sicurezza complessivo per il ramipril nei pazienti pediatrici non è significativamente diverso dal profilo di sicurezza negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

I sintomi associati al sovradosaggio di ACE inibitori possono includere vasodilatazione periferica eccessiva (con marcata ipotensione, shock), bradicardia, alterazione degli elettroliti, scompenso renale, aritmia cardiaca, alterazioni della coscienza incluso coma, convulsioni cerebrali, paresi, e ileo paralitico.

In pazienti predisposti (ad esempio iperplasia prostatica) il sovradosaggio di idroclorotiazide può indurre ritenzione urinaria acuta.

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 adrenergici o angiotensina II (angiotensinamide). Ramiprilato, il metabolita attivo di ramipril, è scarsamente rimosso dalla circolazione generale con l'emodialisi.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ramipril e diuretici, codice ATC: C09BA05

Meccanismo d'azione

Ramipril

Il ramiprilato, metabolita attivo del profarmaco ramipril, inibisce l'enzima dipeptidilcarbossipeptidasi I (sinonimi: enzima di conversione dell'angiotensina, chininasi II). Questo enzima, a livello plasmatico e tissutale, determina la conversione della angiotensina I nella sostanza ad attività vasoconstrictrice angiotensina II, e la degradazione del vasodilatatore 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.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo dell'effetto antipertensivo dei diuretici tiazidici non è completamente noto. L'idroclorotiazide inibisce il riassorbimento di sodio e cloro nel tubulo distale. L'aumentata escrezione renale di questi ioni è accompagnata da un aumento della produzione di urina (dovuto al legame osmotico dell'acqua). L'escrezione di potassio e magnesio è aumentata, l'escrezione di acido urico è diminuita.

Possibili meccanismi dell'azione antipertensiva di idroclorotiazide potrebbero essere: la modifica del bilancio del sodio, la riduzione dell'acqua extracellulare e del volume plasmatico, la modifica delle resistenze vascolari renali come pure una ridotta risposta a noradrenalina e angiotensina II.

Effetti farmacodinamici

Ramipril

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.

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.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

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

Idroclorotiazide

Con idroclorotiazide, l'inizio della diuresi avviene in 2 ore, e il picco dell'effetto si verifica a circa 4 ore, mentre l'azione perdura per circa 6-12 ore.

L'inizio dell'effetto antipertensivo si verifica dopo 3-4 giorni e può durare fino a una settimana dopo l'interruzione della terapia.

L'effetto di diminuzione della pressione arteriosa è accompagnato da un lieve aumento della frazione di filtrazione, delle resistenze vascolari renali e dell'attività reninica plasmatica.

Somministrazione concomitante di ramipril-idroclorotiazide

Negli studi clinici, l'associazione ha portato una maggior riduzione della pressione arteriosa rispetto a ciascuno dei due prodotti somministrato da solo. Presumibilmente attraverso il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone, la co-somministrazione di ramipril con idroclorotiazide tende a compensare la perdita di potassio associata con questi diuretici. L'associazione di un ACE-inibitore con un diuretico tiazidico produce un effetto sinergico e diminuisce anche il rischio di ipokaliemia provocato dal diuretico da solo.

Popolazione pediatrica

Ramipril

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, che ha coinvolto 244 pazienti pediatrici che soffrono di ipertensione (73% di ipertensione primaria) i pazienti di età compresa tra i 6 ed i 16 anni hanno ricevuto, sulla base del peso corporeo, basse dosi, dosi medie ed alte dosi di ramipril per raggiungere le concentrazioni plasmatiche di ramiprilato corrispondenti all'intervallo della dose negli adulti pari a 1,25 mg, 5 mg e 20 mg.

Al termine delle 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 dosi 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 4 settimane randomizzato, in doppio cieco, in cui la dose è stata progressivamente ridotta, condotto su 218 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 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, somministrati sulla base del peso (bassa dose (0,625 mg - 2,5 mg), dose media (2,5 mg - 10 mg) o alta dose (5 mg - 20 mg)). Il ramipril non ha avuto una risposta dose-dipendente lineare nella popolazione pediatrica studiata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica e Biotrasformazione

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 di 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%.

Biotrasformazione

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 a quanto avviene nei 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.

Idroclorotiazide

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale circa il 70% di idroclorotiazide è assorbito dal tratto gastrointestinale. Il picco delle concentrazioni plasmatiche di idroclorotiazide è raggiunto entro 1,5 – 5 ore.

Distribuzione

Il legame di idroclorotiazide alle proteine plasmatiche è del 40%.

Biotrasformazione

Idroclorotiazide ha un metabolismo epatico trascurabile.

Eliminazione

Idroclorotiazide è eliminata quasi completamente (>95%) in forma immodificata per via renale: fra il 50 e il 70% di una singola dose orale è eliminato entro 24 ore. L'emivita di eliminazione è 5-6 ore.

Pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2)

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

Pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2)

In pazienti con cirrosi epatica la farmacocinetica di idroclorotiazide non è modificata significativamente. La farmacocinetica di idroclorotiazide non è stata studiata in pazienti con scompenso cardiaco.

Ramipril e idroclorotiazide

La somministrazione concomitante di ramipril e idroclorotiazide non modifica la loro biodisponibilità. Il prodotto di associazione può essere considerato bioequivalente ai prodotti contenenti i componenti singoli.

Popolazione pediatrica

Ramipril

Il profilo farmacocinetico del ramipril è stato studiato in 30 pazienti pediatriche 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

Ramipril

Nei ratti molto giovani a cui è stata somministrata una dose singola di ramipril è stato osservato un danno irreversibile ai reni.

Ramipril e idroclorotiazide

Nei ratti e nei topi l'associazione di ramipril e idroclorotiazide non ha prodotto tossicità acuta fino a 10.000 mg/kg. Studi di somministrazione di dosi ripetute condotti in ratti e scimmie hanno rivelato solo alterazioni nel bilancio degli elettroliti.

Non sono stati condotti studi di mutagenicità e carcinogenicità con l'associazione poiché gli studi con i componenti singoli non hanno mostrato rischi.

Studi sulla riproduzione in ratti e conigli hanno mostrato che l'associazione è leggermente più tossica di ciascuno dei singoli componenti ma nessuno studio ha mostrato un effetto teratogeno dell'associazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato
Ipromellosa (E 464)
Crospovidone (E 1202)
Cellulosa microcristallina
Sodio stearil fumarato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C . Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PCTFE/Alluminio contenenti: 7, 10, 14, 20, 28, 50, 98, 100, 2x14, 300 (10x30) compresse.

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 IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 2,5 mg + 12,5 mg - compresse, 7 compresse in blister PVC/PCTFE/Al - AIC n. 037626013

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 2,5 mg + 12,5 mg - compresse, 10 compresse in blister PVC/PCTFE/Al - AIC n. 037626025

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 2,5 mg + 12,5 mg - compresse, 14 compresse in blister PVC/PCTFE/Al - AIC n. 037626037

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 2,5 mg + 12,5 mg - compresse, 20 compresse in blister PVC/PCTFE/Al - AIC n. 037626049

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 2,5 mg + 12,5 mg - compresse, 28 compresse in blister PVC/PCTFE/Al - AIC n. 037626052

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 2,5 mg + 12,5 mg - compresse, 50 compresse in blister PVC/PCTFE/Al - AIC n. 037626064

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 2,5 mg + 12,5 mg - compresse, 98 compresse in blister PVC/PCTFE/Al - AIC n. 037626076

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 2,5 mg + 12,5 mg - compresse, 100 compresse in blister PVC/PCTFE/Al - AIC n. 037626088

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 2,5 mg + 12,5 mg - compresse, 2x14 compresse in blister PVC/PCTFE/Al - AIC n. 037626090

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 2,5 mg + 12,5 mg - compresse, 300 compresse in blister PVC/PCTFE/Al - AIC n. 037626102

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 5 mg + 25 mg compresse - 7 compresse in blister PVC/PCTFE/Al - AIC n. 037626114

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 5 mg + 25 mg compresse - 10 compresse in blister PVC/PCTFE/Al - AIC n. 037626126

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 5 mg + 25 mg compresse - 14 compresse in blister PVC/PCTFE/Al - AIC n. 037626138

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 5 mg + 25 mg compresse - 20 compresse in blister PVC/PCTFE/Al - AIC n. 037626140

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 5 mg + 25 mg compresse - 28 compresse in blister PVC/PCTFE/Al - AIC n. 037626153

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 5 mg + 25 mg compresse - 50 compresse in blister PVC/PCTFE/Al - AIC n. 037626165

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 5 mg + 25 mg compresse - 98 compresse in blister PVC/PCTFE/Al - AIC n. 037626177

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 5 mg + 25 mg compresse - 100 compresse in blister PVC/PCTFE/Al - AIC n. 037626189

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 5 mg + 25 mg compresse - 2x14 compresse in blister PVC/PCTFE/Al - AIC n. 037626191

RAMIPRIL e IDROCLOROTIAZIDE DOC Generici 5 mg + 25 mg compresse - 300 compresse in blister PVC/PCTFE/Al - AIC n. 037626203

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Dicembre 2007

Data del rinnovo più recente: Settembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco