

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RAMIPRIL IDROCLOROTIAZIDE Sandoz 2,5 mg/12,5 mg compresse

RAMIPRIL IDROCLOROTIAZIDE Sandoz 5 mg/25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 2,5 mg ramipril e 12,5 mg idroclorotiazide.

Ogni compressa contiene 5 mg ramipril e 25 mg idroclorotiazide.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

RAMIPRIL IDROCLOROTIAZIDE SANDOZ 2,5 mg/12,5 mg compresse: compressa bianca, oblunga, bipiana con faccettatura, con linea di frattura su ambo i lati. Incisa su un lato con la sigla 'R15'.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

RAMIPRIL IDROCLOROTIAZIDE SANDOZ 5 mg/25 mg compresse: compressa bianca, oblunga, bipiana con faccettatura, con linea di frattura su ambo i lati. Incisa su un lato con la sigla 'R30'.

La compressa può essere suddivisa in 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

Posologia

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

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

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

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 della associazione fissa di ramipril e idroclorotiazide è solitamente raccomandata dopo titolazione del dosaggio con uno dei componenti singoli.

RAMIPRIL IDROCLOROTIAZIDE SANDOZ 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 particolari

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 IDROCLOROTIAZIDE SANDOZ.

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

Danno renale

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

Pazienti con compromissione della funzionalità renale possono richiedere dosi ridotte di RAMIPRIL IDROCLOROTIAZIDE SANDOZ. 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.

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, il trattamento con RAMIPRIL IDROCLOROTIAZIDE SANDOZ 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 IDROCLOROTIAZIDE SANDOZ è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).

Anziani

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.

Pazienti pediatrici

Non è raccomandato l'uso di RAMIPRIL IDROCLOROTIAZIDE SANDOZ in bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età in mancanza di dati sufficienti di sicurezza ed efficacia.

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altri ACE inibitori (inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina), ad idroclorotiazide, 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.
- 2° e 3° trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Grave compromissione della funzionalità 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 IDROCLOROTIAZIDE SANDOZ (vedere paragrafo 4.4).
- Grave compromissione della funzionalità epatica
- Encefalopatia epatica.

- L'uso concomitante di RAMIPRIL IDROCLOROTIAZIDE SANDOZ con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o danno renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- L'uso concomitante con la terapia sacubitril/valsartan. RAMIPRIL IDROCLOROTIAZIDE SANDOZ non deve essere iniziato prima di 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche i paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Popolazioni speciali

- *Gravidanza:* la terapia con ACE inibitori, come ramipril, o con Antagonisti del Recettore 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 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.

Generalmente 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).

- *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.

- *Anziani*

Vedere paragrafo 4.2.

- *Compromissione epatica*

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

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 funzionalità renale

La funzionalità 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 funzionalità renale, in particolare in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o dopo trapianto di rene o con malattia renovascolare inclusi i pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale emodinamicamente rilevante.

Danno 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).

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 (ipopotassiemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica).

Benché con l'uso dei diuretici tiazidici si possa sviluppare ipopotassiemia, la terapia concomitante con ramipril può ridurre l'ipopotassiemia indotta da diuretici. Il rischio di ipopotassiemia 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. È stato visto che le tiazidi aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, che può determinare ipomagnesemia.

Monitoraggio elettrolitico iperpotassiemia

Gli ACE inibitori possono causare iperpotassiemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone.

Iperpotassiemia è stata osservata in alcuni pazienti trattati con ACE inibitori incluso RAMIPRIL IDROCLOROTIAZIDE SANDOZ. L'effetto è normalmente non significativo in pazienti con una funzionalità renale normale. Tuttavia, nei pazienti con funzionalità renale compromessa, di età > 70 anni, con diabete mellito non controllato e/o nei pazienti che utilizzano integratori di potassio (inclusi i sostituti del sale), diuretici risparmiatori di potassio, trimetoprim o co-trimossazolo, anche conosciuto come trimetoprim/sulfametossazolo, e in particolare antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina e altri principi attivi che fanno aumentare il livello plasmatico del potassio o condizioni quali disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica.

I diuretici risparmiatori di potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere utilizzati con cautela nei pazienti in terapia con ACE inibitori, e il livello plasmatico di potassio e la funzione renale devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.5).

Monitoraggio elettrolitico: iponatremia

La sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH) e la successiva iponatremia è stata osservata in alcuni pazienti trattati con ramipril. Si raccomanda che i livelli sierici di sodio siano monitorati regolarmente negli anziani e in altri pazienti a rischio di iponatriemia.

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.

Ipercalcemia

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

Angioedema

L'uso concomitante degli ACE inibitori con sacubitril/valsartan è controindicato poiché aumenta il rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima di 36 ore dall'ultima dose di Ramipril/Idroclorotiazide. Il trattamento con Ramipril/Idroclorotiazide non deve essere iniziato prima di 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan.

L'uso concomitante di ACE inibitori e racecadotril, inibitori mTOR (bersaglio della rapamicina nei mammiferi) (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può causare un aumento del rischio di angioedema (ad esempio gonfiore delle vie respiratorie o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

Si deve prestare cautela quando si inizia il trattamento con racecadotril, inibitori mTOR (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in pazienti in trattamento con ACE inibitori.

In caso di angioedema, RAMIPRIL IDROCLOROTIAZIDE SANDOZ 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 IDROCLOROTIAZIDE SANDOZ, 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 dopo la sospensione dell'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 IDROCLOROTIAZIDE SANDOZ

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).

Effusione coroidale, Miopia acuta e glaucoma secondario ad angolo chiuso

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincraica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria acuta e glaucoma ad angolo chiuso acuto. I sintomi includono un'acuta insorgenza di ridotta acuità visiva o dolore oculare che si verificano in genere entro alcune ore fino a diverse settimane dall'inizio dell'assunzione del medicinale. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nell'interrompere l'assunzione dell'idroclorotiazide il più rapidamente possibile. Può essere necessario prendere in considerazione dei trattamenti medici o chirurgici immediati se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alla sulfonamide o alla penicillina.

Cancro della pelle non melanoma

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 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 con basso livello di renina.

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 della dose 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.

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.

Duplici 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.

Altro

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.

Sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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).

Associazioni controindicate

Trattamenti extracorporei che portano a contatto il sangue con superfici con carica negativa quali dialisi ed 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, sali di potassio o sostituti salini contenenti potassio e altri principi attivi che aumentano i livelli del potassio nel sangue (inclusi gli antagonisti dell'Angiotensina II, tacrolimus, ciclosporina, eparina): Può verificarsi iperpotassiemia, quindi è richiesto un monitoraggio attento dei livelli sierici del potassio.

Sebbene i livelli di potassio sierico rimangano generalmente entro i normali limiti, in alcuni pazienti trattati con Ramipril si può verificare iperpotassiemia. I diuretici risparmiatori di potassio (ad es. spironolattone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sostituti salini contenenti potassio possono portare ad un significativo aumento del potassio sierico. Si deve prestare attenzione anche quando Ramipril è co-somministrato con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e co-trimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo) poiché trimetoprim agisce come un risparmiatore di potassio come amiloride. Pertanto, non è raccomandata l'associazione di Ramipril con i medicinali sopra citati. Se l'uso concomitante è indicato, devono essere utilizzati con cautela e con un frequente monitoraggio del potassio sierico.

Ciclosporina: durante l'uso concomitante di ACE inibitori con ciclosporina può verificarsi iperpotassiemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Eparina: durante l'uso concomitante di ACE inibitori con eparina, può manifestarsi iperpotassiemia. 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 (adrenalina) che possono ridurre l'effetto antipertensivo di ramipril: Si raccomanda il monitoraggio della pressione arteriosa. Inoltre, l'effetto dei vasopressori simpaticomimetici potrebbe 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 IDROCLOROTIAZIDE SANDOZ. 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 potassiemia.

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 ipopotassiemia.

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. ipopotassiemia, 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 insufficienza renale acuta, 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.

Chinino: Idroclorotiazide riduce l'escrezione di chinino.

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema: È controindicato l'uso concomitante degli ACE inibitori con sacubitril/valsartan poiché questi aumentano il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). L'uso concomitante degli ACE inibitori con inibitori NEP (neprilysin), come racecadotril, inibitori mTOR (come ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus e vildagliptin) può determinare un aumento del rischio di angioedema. Si deve prestare cautela quando si inizia la terapia (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Ramipril/Idroclorotiazide

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 del Recettore 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, iperpotassiemia) (vedere anche 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 ipotensione, oliguria e iperpotassiemia (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide, in caso di esposizione prolungata durante il terzo trimestre di gravidanza, può causare un'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 IDROCLOROTIAZIDE SANDOZ 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. Le informazioni riguardanti l'uso del ramipril durante l'allattamento sono insufficienti 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, ipopotassiemia 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

Alcune reazioni avverse (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

Sommario del profilo di sicurezza

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.

Tabella delle reazioni avverse

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.

	Comune	Non comune	Molto raro	Non nota
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)				Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)*
Patologie cardiache		Ischemia miocardica inclusa angina pectoris, tachicardia, aritmia, palpitazioni, edema periferico		Infarto miocardico
Patologie del sangue e del sistema emolinfopoietico		Diminuzione della conta dei globuli bianchi, diminuzione della conta dei globuli rossi, diminuzione dell'emoglobina, anemia emolitica, diminuzione della conta piastrinica		Insufficienza midollare, neutropenia inclusa agranulocitosi, pancitopenia, eosinofilia. Emoconcentrazione nel contesto della deplezione di fluidi
Patologie del sistema nervoso	Capogiri, cefalea,	Vertigini, parestesia, tremore, disturbi dell'equilibrio, sensazione di bruciore, disgeusia, ageusia		Ischemia cerebrale incluso ictus ischemico e attacco ischemico transitorio, riduzione delle facoltà psicomotorie, parosmia
Patologie dell'occhio		Disturbi della vista incluso visione offuscata, congiuntivite		Xantopsia, diminuzione della lacrimazione dovuta a idroclorotiazide, effusione coroidale, miopia acuta glaucoma acuto ad angolo chiuso dovuto all'idroclorotiazide
Patologie		Tinnito		Diminuzione dell'udito

	Comune	Non comune	Molto raro	Non nota
dell'orecchio e del labirinto				
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse non produttiva e ricorrente, bronchite	Sinusite, dispnea, congestione nasale		Broncospasmo, incluso aggravamento dell'asma Alveolite allergica, edema polmonare non cardiogenico dovuto a idroclorotiazide
Patologie gastrointestinali		Infiammazione gastrointestinale, disturbi digestivi, malessere addominale, dispepsia, gastrite, nausea, costipazione, gengivite dovuta ad idroclorotiazide	Vomito, stomatite aftosa, glossite, diarrea, dolore dell'addome superiore, secchezza delle fauci	Pancreatite (casi fatali sono stati riportati molto eccezionalmente con ACE inibitori), aumento degli enzimi pancreatici, angioedema dell'intestino tenue Scialoadenite dovuta a idroclorotiazide
Patologie renali e urinarie		Disfunzione renale inclusa insufficienza renale acuta, riduzione del flusso delle urine, aumento dell'urea sierica, aumento della creatinina sierica		Aggravamento di proteinuria pre-esistente Nefrite interstiziale dovuta a idroclorotiazide
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Angioedema: molto eccezionalmente l'ostruzione delle vie aeree dovuta ad angioedema può avere esito fatale; dermatite psoriasiforme, iperidrosi, rash, in particolare maculo-papulare, prurito, alopecia		Necrolisi tossica epidermica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pemfigo, peggioramento della psoriasi, dermatite esfoliativa, reazioni di fotosensibilità, onicolisi, esantema o enantema pemfigoide o lichenoido, orticaria Lupus eritematoso sistemico dovuto a idroclorotiazide
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mialgia		Artralgia, spasmi muscolari, debolezza muscolare, rigidità muscoloscheletrica, tetano dovuto a idroclorotiazide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Inadeguato controllo del diabete	Anoressia, diminuzione dell'appetito	Aumento del potassio sierico dovuto a ramipril	Diminuzione dei livelli plasmatici di sodio

	Comune	Non comune	Molto raro	Non nota
	mellito, diminuzione della tolleranza al glucosio, aumento del glucosio nel sangue, aumento dell'acido urico plasmatico, aggravamento della gotta, aumento dei livelli plasmatici di colesterolo e/o trigliceridi dovuto a idroclorotiazide	Diminuzione del potassio sierico, sete dovuti a idroclorotiazide		Glicosuria, alcalosi metabolica, ipocloremia, ipomagnesemia, ipercalcemia, disidratazione dovuti a idroclorotiazide
Patologie vascolari		Ipotensione, diminuzione della pressione sanguigna ortostatica, sincope, rossore		Trombosi nel contesto di una grave deplezione di fluidi, stenosi vascolare, ipoperfusione, fenomeno di Raynaud, vasculite
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento, astenia	Dolore toracico, piressia		
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni anafilattiche ed anafilattoidi a ramipril o reazioni anafilattiche ad idroclorotiazide, aumento degli anticorpi anti-nucleo
Patologie endocrine				Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)
Patologie epatobiliari		Epatite colestatica o citolitica (esiti fatali sono stati molto eccezionali), aumento degli enzimi epatici e/o della		Insufficienza epatica acuta, ittero colestatico, danno epatocellulare

	Comune	Non comune	Molto raro	Non nota
		bilirubina coniugata		
		Colecistite calcolosa dovuta a idroclorotiazide		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Impotenza erettile transitoria		Diminuzione della libido, ginecomastia
Disturbi psichiatrici		Umore depresso, apatia, nervosismo, disturbi del sonno inclusa sonnolenza		Stato confusionale, irrequietezza, disturbi dell'attenzione

*Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

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 riportato all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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.

Trattamento

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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina, 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 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 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 (dovuta al legame osmotico di 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.

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.

Efficacia clinica e sicurezza

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 ipopotassiemia provocato dal diuretico da solo.

Blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

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.

Cancro cutaneo non melanoma:

Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta.

Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71 533 casi di BCC e 8 629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1 430 833 e 172 462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa $\geq 50 000$ mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63 067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25 000 mg) e fino a 7,7 (5,7- 10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100 000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica e metabolismo

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.

Altre popolazioni speciali

Danno renale (vedere paragrafo 4.2)

L'escrezione renale di ramiprilato è ridotta nei pazienti con compromissione della funzionalità 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 funzionalità renale.

Compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2)

In pazienti con funzione epatica compromessa, 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 funzionalità 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.

Altre popolazioni speciali

Danno 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 funzionalità renale.

Compromissione 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.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Ipromellosa,
Cellulosa microcristallina
Amido di mais pregelatinizzato
Sodio bicarbonato
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 30°C.

Blister: conservare nella confezione originale per proteggerlo dall'umidità.

Contenitore HDPE: tenere il contenitore ermeticamente chiuso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio/alluminio inseriti in un astuccio di cartone oppure flacone in plastica HDPE. Il flacone è chiuso con tappo a vite in polipropilene munito di sistema dissecante (gel di silice bianco)

Le confezioni contengono 14, 20, 28, 30, 50, 98 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Qualsiasi prodotto medicinale non utilizzato o i rifiuti devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A.
Largo U. Boccioni, 1
21040 Origgio (VA)

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

Confezione

2,5 mg/12,5 mg compresse 14 compresse in blister AL/AL AIC N. 038004014

Confezione
2,5 mg/12,5 mg compresse 20 compresse in blister AL/AL AIC N. 038004026

Confezione
2,5 mg/12,5 mg compresse 28 compresse in blister AL/AL AIC N. 038004038

Confezione
2,5 mg/12,5 mg compresse 30 compresse in blister AL/AL AIC N. 038004040

Confezione
2,5 mg/12,5 mg compresse 50 compresse in blister AL/AL AIC N. 038004053

Confezione
2,5 mg/12,5 mg compresse 98 compresse in blister AL/AL AIC N. 038004065

Confezione
2,5 mg/12,5 mg compresse 100 compresse in blister AL/AL AIC N. 038004077

Confezione
2,5 mg/12,5 mg compresse 14 compresse in flacone HDPE AIC N. 038004089

Confezione
2,5 mg/12,5 mg compresse 20 compresse in flacone HDPE AIC N. 038004091

Confezione
2,5 mg/12,5 mg compresse 28 compresse in flacone HDPE AIC N. 038004103

Confezione
2,5 mg/12,5 mg compresse 30 compresse in flacone HDPE AIC N. 038004115

Confezione
2,5 mg/12,5 mg compresse 50 compresse in flacone HDPE AIC N. 038004127

Confezione
2,5 mg/12,5 mg compresse 98 compresse in flacone HDPE AIC N. 038004139

Confezione
2,5 mg/12,5 mg compresse 100 compresse in flacone HDPE AIC N. 038004141

Confezione
5 mg/25 mg compresse 14 compresse in blister AL/AL AIC N. 038004154

Confezione
5 mg/25 mg compresse 20 compresse in blister AL/AL AIC N. 038004166

Confezione
5 mg/25 mg compresse 28 compresse in blister AL/AL AIC N. 038004178

Confezione
5 mg/25 mg compresse 30 compresse in blister AL/AL AIC N. 038004180

Confezione
5 mg/25 mg compresse 50 compresse in blister AL/AL AIC N. 038004192

Confezione
5 mg/25 mg compresse 98 compresse in blister AL/AL AIC N. 038004204

Confezione

5 mg/25 mg compresse 100 compresse in blister AL/AL AIC N. 038004216

Confezione

5 mg/25 mg compresse 14 compresse in flacone HDPE AIC N. 038004228

Confezione

5 mg/25 mg compresse 20 compresse in flacone HDPE AIC N. 038004230

Confezione

5 mg/25 mg compresse 28 compresse in flacone HDPE AIC N. 038004242

Confezione

5 mg/25 mg compresse 30 compresse in flacone HDPE AIC N. 038004255

Confezione

5 mg/25 mg compresse 50 compresse in flacone HDPE AIC N. 038004267

Confezione

5 mg/25 mg compresse 98 compresse in flacone HDPE AIC N. 038004279

Confezione

5 mg/25 mg compresse 100 compresse in flacone HDPE AIC N. 038004281

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Dicembre 2007

Data dell'ultimo rinnovo: 19 Agosto 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO