

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ramipril e Idroclorotiazide Krka 2,5 mg/12,5 mg compresse

Ramipril e Idroclorotiazide Krka 5 mg/25 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Ramipril e Idroclorotiazide Krka 2,5 mg/12,5 mg compresse*

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

*Ramipril e Idroclorotiazide Krka 5 mg/25 mg compresse*

Ogni compressa contiene 5 mg di ramipril e 25 mg di idroclorotiazide.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

2,5 mg/12,5 mg compresse: compresse rotonde, bianche o biancastre, con i bordi smussati e incisa C su un lato. Diametro della compressa: 5,5 mm.

5 mg/25 mg compresse: compresse rotonde, bianche o biancastre, con i bordi smussati, segnato da un lato e incisa S sull'altro lato. Diametro della compressa: 7,5 mm. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento per l'ipertensione.

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

#### 4.2 Posologia e metodo di somministrazione

##### Posologia

##### Adulti

La dose deve essere personalizzata secondo il profilo del paziente (vedere paragrafo 4.4) ed il controllo della pressione del sangue. La somministrazione dell'associazione fissa di ramipril e idroclorotiazide è generalmente consigliata dopo la titolazione del dosaggio con uno dei singoli componenti.

Ramipril e Idroclorotiazide Krka deve essere somministrato inizialmente al dosaggio più basso disponibile.

Se necessario, la dose può essere progressivamente aumentata per raggiungere il valore della pressione del sangue richiesto; le dosi massime permesse sono 10 mg di ramipril e 25 mg di idroclorotiazide al giorno.

## Popolazioni speciali

### *Pazienti trattati con diuretici*

E' raccomandata cautela nei pazienti già in trattamento con diuretici, poiché può verificarsi ipotensione a seguito dell'inizio del trattamento.

Deve essere presa in considerazione la riduzione della dose o la sospensione del diuretico prima di iniziare il trattamento con Ramipril e Idroclorotiazide Krka.

Se l'interruzione non è possibile, è raccomandato di iniziare il trattamento con la dose più bassa di ramipril (1,25 mg al giorno) in associazione libera. Si raccomanda che, in seguito, sia fatto un passaggio a una dose iniziale giornaliera non superiore a 2,5 mg ramipril / 12,5 mg idroclorotiazide.

### *Pazienti con danno renale*

Ramipril e Idroclorotiazide Krka è controindicato in caso di danno renale grave a causa della presenza di idroclorotiazide (clearance della creatinina <30 ml / min) (vedere paragrafo 4.3).

I pazienti con compromissione della funzione renale possono richiedere ridotte dosi di Ramipril e Idroclorotiazide Krka. I pazienti con livelli di clearance della creatinina tra 30 e 60 ml / min devono essere trattati solo con la dose più bassa dell'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 compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica da media a moderata il trattamento con Ramipril e Idroclorotiazide Krka deve essere iniziato solo dopo stretto controllo medico e le dosi massime giornaliere sono 2,5 mg di ramipril e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Ramipril e Idroclorotiazide Krka è controindicato nella compromissione epatica grave (vedere paragrafo 4.3).

### *Anziani*

La dose iniziale deve essere più bassa e la seguente titolazione della dose deve essere più graduale a causa della maggior possibilità di effetti collaterali specialmente nei pazienti molto anziani e deboli.

### *Popolazione pediatrica*

Ramipril e Idroclorotiazide Krka non è raccomandato per l'uso nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni di età a causa dell'insufficienza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.

## Metodo di somministrazione

Uso orale.

E' raccomandato di assumere Ramipril e Idroclorotiazide Krka una volta al giorno, alla stessa ora del giorno, di solito la mattina.

Ramipril e Idroclorotiazide Krka può essere assunto prima, con o dopo i pasti, poiché l'assunzione di cibo non modifica la sua biodisponibilità (vedere paragrafo 5.2).

Ramipril e Idroclorotiazide Krka deve essere deglutito con liquido. Non deve essere masticato né frantumato.

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad ogni altro ACE inibitore (Inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina), idroclorotiazide, altri diuretici tiazidici, sulfonamidi o ad uno qualsiasi degli altri eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Storia di angioedema (ereditaria, idiopatica o dovuta ad un precedente angioedema con ACE inibitori o AIIRAs).
- Trattamenti extracorporei che portano il sangue a contatto con superfici caricate negativamente (vedere paragrafo 4.5).

- Stenosi bilaterale significativa dell'arteria renale o stenosi dell'arteria renale in pazienti con rene unico funzionante.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4 e 4.6).
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Grave danno della funzionalità renale con clearance della creatinina sotto 30 ml/min in pazienti non dializzati.
- Disturbi elettrolitici clinicamente rilevanti che possono peggiorare a seguito del trattamento con Ramipril e Idroclorotiazide Krka (vedere paragrafo 4.4).
- Grave danno della funzionalità epatica, encefalopatia epatica.
- L'uso concomitante di Ramipril e Idroclorotiazide Krka con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Ramipril e Idroclorotiazide Krka non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

##### Popolazioni particolari

Gravidanza: la terapia con ACE-inibitori, come il ramipril, o con gli Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRAs) non deve essere iniziata durante la gravidanza. A meno che non sia considerata essenziale una terapia con ACE inibitori/AIIRAs, 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. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

- *Pazienti particolarmente a rischio di ipotensione*

##### Pazienti con iper-attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone

I pazienti con iper-attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone possono incorrere in un notevole calo acuto della pressione arteriosa e nel deterioramento della funzione renale dovuto all'inibizione dell'ACE, 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 è presente o può svilupparsi deplezione di fluidi o di sali (inclusi i pazienti in trattamento con diuretici).
- Pazienti con cirrosi epatica e/o ascite.
- Pazienti che si sottopongono ad interventi chirurgici importanti o anestesia con farmaci che causano ipotensione.

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

##### Chirurgia

Se possibile, si raccomanda di interrompere il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina come il 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 attento controllo medico.

- *Iperaldosteronismo primario*

L'associazione ramipril + idroclorotiazide non rappresenta un trattamento di scelta per l'iperaldosteronismo primario. Se ramipril + idroclorotiazide viene usato in un paziente con iperaldosteronismo primario, è richiesto di monitorare attentamente il livello di potassio nel plasma.

*Anziani*

Vedere paragrafo 4.2.

- *Pazienti con malattie epatiche*

I disturbi elettrolitici dovuti alla terapia con un diuretico incluso idroclorotiazide può causare encefalopatia epatica nei pazienti con malattie del fegato.

*Monitoraggio della funzione renale*

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

*Danno renale*

Nei pazienti con danno renale, i tiazidici possono precipitare in urea.

Effetti cumulativi del principio attivo possono svilupparsi nei pazienti con funzionalità renale compromessa. Se l'insufficienza renale progressiva diventa evidente, come indicato da un aumento di azoto non proteico, è necessaria un'attenta rivalutazione della terapia, con considerazione della sospensione della terapia diuretica (vedere paragrafo 4.3).

*Bilancio elettrolitico*

Come per qualsiasi paziente in trattamento con diuretici, deve essere effettuato ad intervalli appropriati il controllo periodico degli elettroliti sierici. I tiazidici, compreso l'idroclorotiazide, possono causare uno squilibrio idro-elettrolitico (ipopotassiemia, iponatriemia e alcalosi ipocloremica). Anche se l'ipopotassiemia può svilupparsi con l'uso dei diuretici tiazidici, la terapia concomitante con ramipril può ridurre l'ipopotassiemia indotta dal diuretico. Il rischio di ipopotassiemia è maggiore in pazienti con cirrosi epatica, in pazienti con esperienza di diuresi rapida, in pazienti che ricevono elettroliti inadeguati e in pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5). La prima misurazione dei livelli di potassio plasmatico deve essere effettuato durante la prima settimana dall'inizio del trattamento. E' necessario un adattamento, se vengono rilevati bassi livelli di potassio.

Può verificarsi iponatriemia da diluizione. La riduzione dei livelli di sodio può essere inizialmente asintomatica e sono quindi essenziali test regolari. I test dovrebbero essere più frequenti nei pazienti anziani e cirrotici.

I tiazidici hanno mostrato di aumentare l'escrezione urinaria di magnesio, che può provocare ipomagnesiemia.

*Potassio sierico*

Gli ACE-inibitori possono provocare iperpotassiemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. In alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso Ramipril e Idroclorotiazide Krka, è stata osservata iperpotassiemia.

I pazienti a rischio di iperpotassiemia includono quelli con insufficienza renale, di età (superiore a 70 anni), con diabete mellito non controllato o quelli che utilizzano sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o altri principi attivi che aumentano il livello plasmatico del potassio o quelli che assumono altri principi attivi associati ad un aumento sierico del potassio (per es. eparina, trimetoprim o cotrimossazolo anche noto come trimetoprim/sulfametossazolo e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina) o che presentano condizioni come disidratazione, scompenso cardiaco acuto o acidosi metabolica. I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del

recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5).

#### Monitoraggio elettrolitico: iponatriemia

E' stata osservata sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH) e la successiva iponatriemia in alcuni pazienti trattati con ramipril. È raccomandato di monitorare regolarmente i livelli di sodio nel siero negli anziani e in altri pazienti a rischio di iponatriemia.

#### Encefalopatia epatica

I disturbi elettrolitici dovuti ad una terapia con diuretici, incluso idroclorotiazide, può determinare encefalopatia epatica nei pazienti con malattie del fegato. Il trattamento deve essere immediatamente interrotto in caso di encefalopatia epatica.

#### Ipercalcemia

L'idroclorotiazide stimola il riassorbimento del calcio renale e può determinare ipercalcemia. Questo può interferire con i test per la funzionalità della paratiroide.

#### Ipersensibilità/Angioedema

Sono stati segnalati casi di angioedema in pazienti in trattamento con ACE-inibitori, incluso il ramipril (vedere paragrafo 4.8).

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

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (target della rapamicina nei mammiferi) (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (come rigonfiamento delle vie aeree o della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5).

Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente che sta già assumendo un ACE-inibitore.

In caso di angioedema, Ramipril e Idroclorotiazide Krka 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 Krka, 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 scompaiono dopo l'interruzione 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 maggiori durante la terapia con ACE-inibitori. Prima della desensibilizzazione deve essere presa in considerazione una temporanea sospensione di Ramipril e Idroclorotiazide Krka.

#### Neutropenia/agranulocitosi

Sono state osservate raramente neutropenia/agranulocitosi, così come 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 medicinali che possono causare alterazioni del quadro ematico (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

#### Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso.

I sintomi comprendono insorgenza acuta di riduzione dell'acuità visiva o dolore oculare e si verificano in genere entro poche ore fino a settimane dall'inizio del trattamento. Se non trattato il glaucoma acuto ad angolo chiuso può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario è quello di interrompere l'assunzione del farmaco il più rapidamente possibile. Può essere necessario considerare trattamenti medici o chirurgici tempestivi se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergie ai sulfamidici o alle penicilline.

#### Differenze etniche

Gli ACE-inibitori causano una maggiore incidenza di angioedema nei pazienti neri rispetto a quelli non neri.

Come altri ACE-inibitori, il ramipril può essere meno efficace nell'abbassare la pressione nelle popolazioni nere e rispetto a quelle di altre etnie, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di ipertensione a basso livello di renina nelle popolazioni nere ipertese.

#### Atleti

L'idroclorotiazide può produrre un risultato analitico positivo nei test anti-doping.

#### Effetti metabolici ed endocrini

I tiazidici possono interferire con la tolleranza al glucosio. Nei pazienti diabetici può essere richiesto un adattamento delle dosi di insulina o di ipoglicemizzanti orali. Durante la terapia con tiazidici può manifestarsi diabete mellito latente. L'aumento dei livelli di colesterolo e trigliceridi sono stati associati ad una terapia con diuretici tiazidici.

Può verificarsi iperuricemia o può peggiorare la gotta franca in alcuni pazienti sottoposti a terapia con tiazidici.

#### Tosse

Con l'uso di ACE-inibitori, è stata riportata tosse. Solitamente, 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.

#### Altri

Le reazioni di sensibilità possono verificarsi con o senza una storia di allergia o asma bronchiale. È stata riportata possibilità di esacerbazione o di attivazione del lupus eritematoso sistemico.

#### Doppio blocco del Sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

È stato evidenziato che l'uso concomitante di ACE inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumentano il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e diminuzione della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta). Il doppio blocco del RAAS dovuto all'uso combinato di ACE inibitori, bloccanti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia di doppio blocco è considerata assolutamente necessaria, questa deve essere eseguita solo sotto stretto controllo di uno specialista e soggetta a frequente attento monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE inibitori e i bloccanti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati in contemporanea nei pazienti con nefropatia diabetica.

#### *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).

#### Sodio

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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 a carica negativa quali dialisi o 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 di una classe differente di antipertensivi.

Medicinali contenenti aliskiren: l'associazione di ramipril con medicinali contenenti aliskiren è controindicata nei pazienti con diabete mellito o moderata insufficienza renale e non è raccomandata in altri pazienti (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Precauzioni per l'uso

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio: Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con ramipril/idroclorotiazide si può sviluppare iperpotassiemia.

I diuretici risparmiatori di potassio (per es. spironolattone, eplerenone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono determinare aumenti significativi del potassio sierico. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare ramipril/idroclorotiazide in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore del potassio come l'amiloride. L'associazione di ramipril/idroclorotiazide con i farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico.

Trimetoprim e in combinazione a dose fissa con sulfametossazolo: è stata osservata una maggiore incidenza di iperpotassiemia nei pazienti trattati con ACE-inibitori e trimetoprim e in associazione a dose fissa con sulfametossazolo (co-trimossazolo) (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci antipertensivi (ad es. diuretici) ed altri farmaci che possono ridurre la pressione sanguigna (ad es. nitrati, antidepressivi triciclici, anestetici, assunzione acuta 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 (epinefrina) che possono ridurre l'effetto antipertensivo di ramipril: si raccomanda il monitoraggio della pressione arteriosa. Inoltre, l'effetto vasopressorio simpaticomimetico può essere attenuato da idroclorotiazide.

Allopurinolo, immunosoppressori, corticosteroidi, procainamide, citostatici e altri farmaci che possono alterare il quadro ematico: aumento del 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 subire un aumento. I livelli sierici di litio devono essere controllati.

L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità da litio o aumentare il già aumentato rischio di tossicità da litio con ACE inibitori. L'associazione di ramipril e idroclorotiazide con litio non è pertanto raccomandata.

Agenti antidiabetici inclusa insulina: possono verificarsi reazioni ipoglicemiche. L'idroclorotiazide può attenuare l'effetto dei medicinali anti-diabetici. In particolare è raccomandato un monitoraggio della glicemia nella prima fase di somministrazione combinata.

Farmaci antinfiammatori non steroidei ed acido acetilsalicilico: deve essere prevista una possibile riduzione dell'effetto antipertensivo di Ramipril e Idroclorotiazide Krka. Inoltre, una terapia concomitante con ACE-inibitori e FANS può accrescere il rischio di peggioramento della funzionalità renale e aumentare la potassiemia.

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

Corticosteroidi, ACTH, amfotericina B, carbenoxolone, elevate quantità di liquirizia, lassativi (in caso di uso prolungato), ed altri caliuretici o agenti che diminuiscono il potassio plasmatico: aumento del rischio di ipopotassiemia.

Preparati digitalici, sostanze attive note per prolungare l'intervallo QT e antiaritmici: la loro tossicità proaritmica può essere aumentata o il loro effetto antiaritmico diminuito in presenza di disturbi elettrolitici (per es. ipopotassiemia, ipomagnesemia).

Metildopa: possibilità di emolisi.

Colestiramina o altri scambiatori di ioni per via enterale somministrati: riducono l'assorbimento di idroclorotiazide. Diuretici a base di sulfonamide devono essere assunte almeno un'ora prima o da quattro a sei ore dopo questi medicinali.

Rilassanti muscolari quali il curaro: possibile intensificazione e prolungamento dell'effetto rilassante muscolare.

Sali di calcio e medicinali che aumentano il calcio nel plasma: l'aumento di calcio nel siero viene anticipato in caso di somministrazione concomitante di idroclorotiazide; pertanto è richiesto uno stretto monitoraggio del calcio nel siero.

Carbamazepina: rischio di iponatriemia dovuto all'effetto additivo con idroclorotiazide.

Mezzi di contrasto contenenti iodio: in caso di disidratazione indotta da diuretici inclusa idroclorotiazide, c'è un rischio aumentato di danno renale acuto, in particolare quando si verifica un importante uso di mezzi di contrasto contenenti iodio.

Penicillina: idroclorotiazide viene escreta nei tubuli distali e riduce l'escrezione di penicillina.

Quinina: idroclorotiazide riduce l'escrezione di quinina.

Ciclosporina:

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

Eparina:

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

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema:

L'uso concomitante di ACE-inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato in quanto aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, mTOR inibitori (per es. sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può portare ad un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Ramipril e Idroclorotiazide Krka 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).

Gravidanza

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito di esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento di tale 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 l'ACE-inibitore deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione agli ACE-inibitori/Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina-II (AIIRA) durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (funzione renale ridotta, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3 Dati pre-clinici di sicurezza). Se dovesse verificarsi l'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 seguiti per quanto riguarda l'ipotensione, oliguria e iperpotassiemia (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

C'è un'esperienza limitata dell'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi condotti sugli animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide supera la placenta. L'idroclorotiazide, in caso di esposizione prolungata durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza, può causare una ischemia feto-placentare e un rischio di ritardo nella crescita.

Inoltre, in caso di esposizione vicino al termine, sono stati riportati rari casi di ipoglicemia e trombocitopenia nei neonati.

L'idroclorotiazide può ridurre il volume plasmatico così come il flusso di sangue nell'utero.

L'idroclorotiazide non deve essere utilizzato per l'ipertensione essenziale in donne in gravidanza eccetto nei rari casi in cui non possa essere utilizzato un altro trattamento.

## Allattamento

Ramipril e Idroclorotiazide Krka è controindicato durante l'allattamento.

Ramipril e idroclorotiazide sono escreti nel latte materno a tal punto che gli effetti sul bambino allattato sono probabili se dosi terapeutiche di ramipril e idroclorotiazide vengono somministrati a donne che allattano. Sono disponibili informazioni insufficienti per quanto riguarda l'uso di ramipril durante l'allattamento e sono preferibili trattamenti alternativi con migliori profili di sicurezza stabiliti durante l'allattamento, specialmente quando si allatta un neonato o pretermine. Idroclorotiazide viene escreto nel latte umano. L'assunzione di tiazidi durante l'allattamento in madri che allattano è stata associata con la diminuzione o addirittura la soppressione della lattazione. Si possono verificare ipersensibilità ai principi attivi derivati dalla sulfonamide, ipopotassiemia e ittero nucleare. A causa delle potenziali reazioni avverse gravi di entrambe le sostanze attive nei bambini allattati, si deve stabilire se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia, tenendo conto dell'importanza di questa terapia per la madre.

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

Ramipril/idroclorotiazide compresse hanno un'influenza minima o moderata sulla capacità di guidare ed utilizzare 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. usare macchinari o guidare i 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 del ramipril + idroclorotiazide include reazioni avverse che si verificano in un contesto di ipotensione e/o perdita di liquidi dovuta ad un aumento della diuresi. Il principio attivo ramipril può indurre tosse secca persistente, mentre il principio attivo idroclorotiazide può portare ad un peggioramento del metabolismo del glucosio, dei lipidi e dell'acido urico.

I due principi attivi hanno effetti opposti sul potassio plasmatico. Reazioni avverse gravi comprendono angioedema o reazione anafilattica, danno epatico o renale, pancreatite, reazioni cutanee gravi e neutropenia/agranulocitosi.

La frequenza degli effetti indesiderati viene 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 stimata dai dati disponibili)

Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di gravità decrescente.

	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<i>Neoplasie benigne, maligne e non specificate (incluse cisti e</i>					Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule

<i>polipi)</i>					squamose) <sup>1</sup>
<i>Patologie del sistema emolinfopoiético</i>		Diminuzione del numero dei globuli bianchi, diminuzione del numero dei globuli rossi, diminuzione della concentrazione di emoglobina, anemia emolitica, diminuzione del numero delle piastrine.			Depressione del midollo osseo, neutropenia incluse agranulocitosi, pancitopenia, eosinofilia. Emoconcentrazione nel caso di perdita di liquidi.
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>					Reazioni anafilattiche o anafilattoidi a entrambi e ramipril o reazioni anafilattiche a idroclorotiazide, aumento degli anticorpi antinucleo.
<i>Patologie endocrine</i>					Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH).
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Controllo inadeguato del diabete mellito, diminuita tolleranza al glucosio, aumento del glucosio nel sangue, aumento dell'acido urico nel sangue, aggravamento della gotta, aumento del colesterolo e/o dei trigliceridi nel sangue dovuta a idroclorotiazide. Diminuzione del potassio nel sangue dovuta a ramipril.	Anoressia, diminuzione dell'appetito. Diminuzione del potassio nel sangue, sete dovuta a idroclorotiazide.			Diminuzione del sodio nel sangue. Glicosuria, alcalosi metabolica, ipocloremia, ipomagnesemia, iperpotassiemia, disidratazione dovuta a idroclorotiazide.

<i>Disturbi psichiatrici</i>		Umore depresso, apatia, ansia, nervosismo, irrequietezza, disturbi del sonno, inclusa sonnolenza.	Stato confusionale.		Disturbi dell'attenzione.
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea, capogiri.	Vertigini, parestesia, tremore, disordini dell'equilibrio, sensazione di bruciore, disgeusia, ageusia.			Ischemia cerebrale compreso ictus ischemico e attacco ischemico transitorio, alterazione delle capacità psicomotorie, parosmia.
<i>Patologie dell'occhio</i>		Disturbi della vista, inclusa visione offuscata, congiuntivite.			Xantopasia, diminuzione della lacrimazione dovuta a idroclorotiazide, glaucoma acuto ad angolo chiuso dovuto a idroclorotiazide, effusione coroidale dovuta a idroclorotiazide
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>		Tinnito.			Danni all'udito
<i>Patologie cardiache</i>		Ischemia miocardica, compresa angina pectoris, tachicardia, aritmia, palpitazioni, edema periferico.			Infarto del miocardio.
<i>Patologie vascolari</i>	Ipotensione, diminuzione della pressione ortostatica del sangue, sincope.	Vampate di calore.	Stenosi vascolare, ipoperfusioni, vasculite.		Trombosi in un contesto di grave perdita di liquidi, fenomeno di Raynaud.
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Tosse secca non produttiva, bronchite.	Sinusite, dispnea, congestione nasale.			Broncospasmo incluso aggravamento dell'asma. Alveolite allergica, edema polmonare non cardiogenico dovuto a

					idrocloreotiazide.
<i>Patologie gastrointestinali</i>		Inflamazione gastrointestinale, disturbi della digestione, disturbi addominali, dispepsia, gastrite, nausea, costipazione. Gengivite dovuta a idrocloreotiazide.		Vomito, stomatite aftosa, glossite, diarrea, dolore addominale superiore, bocca secca.	Pancreatite (con gli ACE-inibitori sono stati riportati molto eccezionalmente casi ad esito fatale), aumento degli enzimi epatici, angioedema del piccolo intestino. Sialoadenite dovuta a idrocloreotiazide.
<i>Patologie epatobiliari</i>		Epatite colestatica o citolica (l'esito fatale è stato molto eccezionale), aumento degli enzimi epatici e/o della bilirubina coniugata. Colescisti calcolosa dovuta a idrocloreotiazide.	Ittero colestatico, danno epatocellulare.		Insufficienza renale acuta.
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Angioedema; in casi veramente eccezionali, l'ostruzione delle vie aeree dovuta all'angioedema può avere esito fatale; dermatite psoriasiforme, iperidrosi, eruzione cutanea, in particolare maculopapulare, prurito, alopecia.			Necrosi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pemfigo, aggravamento della psoriasi, dermatite esfoliativa, reazione di fotosensibilità, onicolisi, esantema pemfigoide o lichenoidale o enantema, orticaria, Lupus eritematoso sistemico dovuto a idrocloreotiazide.
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del</i>		Mialgia			Artralgia, spasmo muscolare. debolezza muscolare,

<i>tessuto connettivo</i>					rigidità muscolo-scheletrico, tetania dovuta a idroclorotiazide.
<i>Patologie renali ed urinarie_</i>		Danno renale inclusa insufficienza renale acuta, aumento della produzione di urine, peggioramento di proteinuria preesistente, aumento dell'uremia, aumento della creatininemia.			Nefrite interstiziale dovuta a idroclorotiazide
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>		Impotenza erettile transitoria, diminuzione della libido.			Ginecomastia.
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Fatica, astenia.	Dolore al petto, piressia			

<sup>1</sup> \_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 anche i 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 all'indirizzo <https://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, perdita di coscienza incluso coma, convulsioni cerebrali, paresi, e ileo paralitico. In pazienti predisposti (per es. iperplasia prostatica) un sovradosaggio di idroclorotiazide può indurre una ritenzione urinaria acuta.

##### Gestione

I pazienti devono essere attentamente monitorati e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Le misure suggerite includono detossificazione primaria (lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti) e misure per ripristinare la stabilità emodinamica, inclusa la somministrazione di agonisti alfa 1 adrenergici o angiotensina II (angiotensinamide). Il ramiprilato, metabolita attivo del ramipril, viene scarsamente rimosso dalla circolazione sistemica mediante emodialisi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina, ACE-inibitori e diuretici; codice ATC: C09BA05

#### *Meccanismo di 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, catalizza la conversione dell'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 in monoterapia dei pazienti ipertesi neri (afro-caraibica) è più bassa rispetto a quella dei pazienti (di solito questa popolazione di ipertesi ha un basso livello di renina) 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'aumento dell'escrezione renale di questi ioni è accompagnata da una maggiore produzione di urina (a causa di legame osmotico di acqua). È aumentata l'escrezione di potassio e magnesio, diminuita l'escrezione di acido urico. I possibili meccanismi di azione antipertensiva di idroclorotiazide potrebbero essere: il bilancio del sodio modificato, la riduzione dell'acqua extracellulare e il volume plasmatico, un cambiamento nella resistenza vascolare renale e una ridotta risposta alla noradrenalina e angiotensina II.

#### *Effetti farmacodinamici*

##### Ramipril

La somministrazione del 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 del ramipril a pazienti ipertesi provoca riduzione della pressione arteriosa sia in posizione supina sia in posizione eretta, 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. Il picco massimo si raggiunge dopo 3-6 ore dall'assunzione orale. L'effetto antipertensivo di una dose singola si protrae generalmente per 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, la diuresi ha inizio in 2 ore, e l'effetto di picco si verifica in circa 4 ore, mentre l'azione persiste per circa 6 - 12 ore.

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

L'effetto di diminuzione della pressione arteriosa è leggero accompagnato da aumenti nella frazione di filtrazione, resistenza vascolare renale e dell'attività della renina plasmatica.

## *Efficacia e sicurezza clinica*

### Somministrazione concomitante di ramipril e idroclorotiazide

Negli studi clinici, l'associazione ha portato a una maggiore riduzione della pressione arteriosa rispetto a quando uno dei due medicinali è stato somministrato da solo. Presumibilmente attraverso il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone, la co-somministrazione di ramipril e 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.

### Doppio 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 VANEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso dell'associazione 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.

VANEPHRON-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) adattato 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 adattato 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, il ramipril viene rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale: il picco della concentrazione plasmatica di ramipril viene raggiunto entro un'ora. Sulla base del recupero urinario, l'assorbimento è pari ad almeno il 56% e non è influenzato in modo significativo dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale. La biodisponibilità del metabolita attivo ramiprilato, dopo somministrazione orale di 2,5 mg e 5 mg di ramipril, è del 45%.

Le concentrazioni plasmatiche di picco del ramiprilato, unico metabolita attivo del ramipril, vengono raggiunte 2-4 ore dopo l'assunzione del 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*

Il ramipril viene 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 avviene principalmente per via renale.

Le concentrazioni plasmatiche del ramiprilato diminuiscono in maniera polifasica. A causa del suo potente, 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 era di 13-17 ore per le dosi da 5-10 mg e di durata maggiore 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 danno renale (vedere paragrafo 4.2)

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

Pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2)

In pazienti con funzione epatica alterata, il metabolismo del ramipril a ramiprilato è ritardato, a causa della diminuzione dell'attività delle esterasi epatiche; in questi pazienti i livelli plasmatici del ramipril risultano aumentati.

Tuttavia, le concentrazioni di picco del ramiprilato in questi pazienti non sono diverse da quelle osservate nei soggetti con funzione epatica normale.

## Idroclorotiazide

### *Assorbimento*

Dopo somministrazione orale circa il 70% di idroclorotiazide viene assorbita 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 di circa il 40%.

### *Biotrasformazione*

L'idroclorotiazide è sottoposto ad un trascurabile metabolismo epatico.

### *Eliminazione*

L'idroclorotiazide viene eliminata quasi completamente (> 95%) in forma non modificata attraverso i reni; dal 50 al 70% di una dose singola viene eliminata entro 24 ore. L'emivita di eliminazione va da 5 a 6 ore.

Pazienti con danno renale (vedere paragrafo 4.2)

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

Pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2)

Nei pazienti con cirrosi epatica la farmacocinetica di idroclorotiazide non è cambiata significativamente. La farmacocinetica di idroclorotiazide non è stata studiata nei pazienti con insufficienza cardiaca.

### Ramipril e idroclorotiazide

La somministrazione concomitante di ramipril e idroclorotiazide non altera la loro biodisponibilità. Il medicinale in associazione può essere considerato bioequivalente ai medicinali che contengono i due componenti singoli.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In ratti e topi l'associazione di ramipril e idroclorotiazide non ha dato tossicità acuta fino a 10,000 mg/kg. Studi di somministrazione di dosi ripetute condotti su ratti e scimmie hanno rivelato solo disturbi nel bilancio elettrolitico.

Non sono stati condotti studi di mutagenesi e carcinogenicità con l'associazione così come studi con i componenti individuali non hanno mostrato rischi.

Studi sulla riproduzione in ratti e conigli hanno mostrato che è più tossica l'associazione piuttosto che 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 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.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 14, 28, 30, 56, 98, 100 compresse in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

AIC n. 044732016 - "2,5 mg/12,5 mg Compresse" 14 Compresse in Blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044732028 - "2,5 mg/12,5 mg Compresse" 28 Compresse in Blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044732030 - "2,5 mg/12,5 mg Compresse" 30 Compresse in Blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044732042 - "2,5 mg/12,5 mg Compresse" 56 Compresse in Blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044732055 - "2,5 mg/12,5 mg Compresse" 98 Compresse in Blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044732067 - "2,5 mg/12,5 mg Compresse" 100 Compresse in Blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044732079 - "5 mg/25 mg Compresse" 14 Compresse in Blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044732081 - "5 mg/25 mg Compresse" 28 Compresse in Blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044732093 - "5 mg/25 mg Compresse" 30 Compresse in Blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044732105 - "5 mg/25 mg Compresse" 56 Compresse in Blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044732117 - "5 mg/25 mg Compresse" 98 Compresse in Blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044732129 - "5 mg/25 mg Compresse" 100 Compresse in Blister OPA/Al/PVC/Al

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 31/03/2017

Data del rinnovo più recente: 18/03/2021

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TEST**