

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 2,5 mg/12,5 mg compresse
Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 5 mg/25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 2,5 mg/12,5 mg
Ciascuna compressa contiene 2,5 mg di ramipril e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 5 mg/25 mg
Ciascuna compressa contiene 5 mg di ramipril e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti con effetti noti:

Ciascuna compressa di Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 2,5 mg/12,5 mg contiene 64,5 mg di lattosio monoidrato.

Ciascuna compressa di Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 5 mg/25 mg contiene 129 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 2,5 mg/12,5 mg: Compresse piatte non rivestite, a forma di capsula, di colore da bianco a crema, 4 x 8 mm, con linea di divisione su di un lato e con impressa la dicitura "12,5" sull'altro lato. La linea d'incisione sulla compressa serve per agevolare la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 5 mg/25 mg: Compresse piatte non rivestite, a forma di capsula, di colore da bianco a crema, 5 x 10 mm, con linea di divisione su di un lato e su entrambi i bordi e con impressa la dicitura "25" sull'altro lato.
La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione.

Questa associazione a dose fissa è indicata in 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

Adulti

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

Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo deve essere iniziato al più basso dosaggio disponibile. Se necessario, la dose può essere aumentata progressivamente per raggiungere il valore di pressione arteriosa richiesto; le dosi massime consentite sono 10 mg di ramipril e 25 mg di idroclorotiazide al giorno.

Popolazioni speciali

Pazienti trattati con diuretici

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

Nel caso in cui non sia possibile interrompere la terapia, si raccomanda di iniziare il trattamento con il dosaggio più basso possibile di ramipril (1,25 mg al giorno) in associazione libera. Si raccomanda di fare successivamente il passaggio a una dose iniziale di non più di 2,5 mg di ramipril/12,5 mg di idroclorotiazide.

Pazienti con compromissione renale

Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo è controindicato in pazienti con grave compromissione renale 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 dosi ridotte di Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo. I pazienti con 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 lieve a moderata il trattamento con Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo deve essere iniziato solo sotto stretto controllo medico e le dosi giornaliere massime consentite sono 2,5 mg di ramipril e 12,5 mg di idroclorotiazide.

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

Pazienti anziani

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

Popolazione pediatrica

Non è raccomandato l'uso di Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo in bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età in mancanza di dati sufficienti di sicurezza ed efficacia.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Si raccomanda che Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo venga assunto una volta al giorno alla stessa ora, solitamente al mattino.

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

Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo deve essere deglutito con un liquido e non deve essere masticato o sbriciolato.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad altri ACE-inibitori (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina), ad altri diuretici tiazidici, alle sulfonamidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo elencati al paragrafo 6.1.
- Riscontro anamnestico di angioedema (ereditario, idiopatico o pregresso angioedema con ACE-inibitori o un antagonista del recettore dell'angiotensina II, AIIIRA).
- Trattamenti extracorporei che portano il sangue a contatto con superfici a carica negativa (vedere paragrafo 4.5).
- Stenosi renale bilaterale significativa o stenosi unilaterale dell'arteria renale in pazienti con singolo rene funzionante.
- Secondo e terzo 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 dializzati.
- Alterazioni degli elettroliti clinicamente rilevanti che potrebbero peggiorare in seguito al trattamento con Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo (vedere paragrafo 4.4).
- Grave compromissione della funzionalità epatica, encefalopatia epatica.
- L'uso concomitante di Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 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 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Ramipril 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

Speciali popolazioni

1 Gravidanza

La terapia con ACE inibitori, come ramipril o con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIIRA) 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/antagonista del recettore dell'angiotensina II. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori/antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

2Pazienti a particolare rischio di ipotensione

3

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 peggioramento 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 grave ipertensione

pazienti con insufficienza cardiaca congestizia non compensata

pazienti con ostacolo emodinamicamente rilevante all'afflusso o al deflusso ventricolare sinistro (ad es. stenosi della valvola aortica o mitrale)

pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale con secondo rene funzionante

pazienti con presenza o a rischio di possibile sviluppo di deplezione idrica o salina (inclusi i pazienti in terapia con diuretici)

pazienti con cirrosi epatica e/o ascite

pazienti sottoposti a chirurgia maggiore o in corso di anestesia con agenti che determinano ipotensione.

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

Chirurgia

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

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

La fase iniziale del trattamento richiede una attenta supervisione medica.

1

2Iperaldosteronismo primario

L'associazione ramipril e idroclorotiazide non rappresenta un trattamento di scelta per l'iperaldosteronismo primario. Se l'associazione ramipril e

idroclorotiazide viene utilizzata in un paziente con iperaldosteronismo primario, è necessario il monitoraggio attento dei livelli plasmatici di potassio.

1

2Pazienti anziani

Vedere paragrafo 4.2.

1

2Pazienti con patologia epatica

Le alterazioni degli elettroliti dovuti alla terapia con diuretici, inclusa idroclorotiazide, possono causare encefalopatia epatica in pazienti con epatopatia.

Monitoraggio della funzione renale

La funzione renale deve essere monitorata prima e durante il trattamento e la dose deve essere aggiustata, in particolare nelle prime settimane di trattamento. In pazienti con funzione renale compromessa è richiesto un monitoraggio particolarmente attento (vedere paragrafo 4.2). C'è il rischio di un danneggiamento della funzione renale, soprattutto nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o dopo trapianto di rene o con patologia renovascolare inclusi i pazienti con stenosi dell'arteria afferente al singolo rene rilevante dal punto vista emodinamico.

Compromissione renale

In pazienti con nefropatie, i diuretici tiazidici 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).

Squilibrio elettrolitico

Come per qualsiasi paziente in terapia con diuretici, si deve effettuare un monitoraggio periodico degli elettroliti sierici a intervalli appropriati. I diuretici tiazidici, inclusa l'idroclorotiazide, possono causare sbilanciamento dei fluidi o degli elettroliti (ipokaliemia, iponatriemia e alcalosi ipocloremica). Anche se con l'uso di diuretici tiazidici si può sviluppare ipokaliemia, la terapia concomitante con ramipril può ridurre l'ipokaliemia indotta da diuretici. Il rischio di ipokaliemia è più elevato nei pazienti con cirrosi epatica, nei 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 plasmatici di potassio deve essere effettuata nella prima settimana dopo l'inizio del trattamento. Se vengono evidenziati bassi livelli di potassio è necessaria una correzione.

Può verificarsi iponatriemia da diluizione. La riduzione dei livelli di sodio può essere asintomatica nella fase iniziale; è pertanto essenziale un monitoraggio regolare. Il monitoraggio deve essere più frequente in pazienti anziani e cirrotici. È stato visto che i diuretici tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, che può determinare ipomagnesiemia.

Potassio sierico

Iperkaliemia è stata osservata in alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo. Gli ACE-inibitori possono provocare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto

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

Encefalopatia epatica

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

Ipercalcemia

Idroclorotiazide stimola il riassorbimento di calcio a livello renale e può causare ipercalcemia. Può interferire con i risultati dei test della funzione paratiroidea.

Ipersensibilità/Angioedema

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

In caso di angioedema, Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo deve essere interrotto.

Deve essere prontamente istituito un trattamento d'emergenza. I pazienti devono essere tenuti in osservazione per almeno 12-24 ore e dimessi dopo la completa risoluzione dei sintomi.

In pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo, è stato riferito angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti hanno presentato dolore addominale (associato o meno a nausea e vomito). I sintomi di angioedema intestinale si sono risolti dopo l'interruzione dell'ACE inibitore.

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

Reazioni anafilattiche in corso di desensibilizzazione

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

Neutropenia/agranulocitosi

Sono state osservate raramente neutropenia/agranulocitosi, ed è stata inoltre riportata anche depressione del midollo osseo. Si raccomanda di monitorare il numero dei globuli bianchi per rilevare una possibile leucopenia. Si consiglia un monitoraggio più frequente nella fase iniziale del trattamento e nei pazienti con funzione renale compromessa, nei pazienti con concomitanti patologie del collagene (ad es. lupus eritematoso o sclerodermia) e nei pazienti trattati con altri medicinali che possono causare alterazioni del quadro ematico (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Miopia acuta/glaucoma ad angolo chiuso

L'idroclorotiazide, che è una sulfonamide, può causare una reazione idiosincratca, che dà luogo a miopia acuta transitoria e glaucoma ad angolo chiuso. I sintomi includono insorgenza acuta di acuità visiva ridotta o dolore oculare e si verifica tipicamente entro poche ore fino a diverse settimane dall'inizio del trattamento. Il glaucoma ad angolo chiuso acuto non trattato può portare a perdita permanente della visione. Il trattamento primario è l'interruzione della terapia con idroclorotiazide il più rapidamente possibile. Se la pressione resta non controllata può essere necessario considerare un tempestivo intervento medico o trattamenti chirurgici. I fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma ad angolo chiuso acuto possono includere anamnesi di allergia alla sulfonamide o alla penicillina.

Differenze etniche

Gli ACE-inibitori causano una maggiore incidenza di angioedema nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti di altre razze.

Come altri ACE inibitori, il ramipril può essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa in pazienti di razza nera rispetto ai pazienti di altre razze, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di ridotte concentrazioni di renina nella popolazione ipertesa di razza nera.

Atleti

Idroclorotiazide può determinare positività ai test anti-doping.

Effetti metabolici ed endocrini

La terapia con tiazidici può compromettere la tolleranza al glucosio. Nei pazienti diabetici può essere necessario correggere il dosaggio dell'insulina o dei farmaci ipoglicemizzanti orali. Un diabete mellito latente può rendersi manifesto durante la terapia con tiazidici.

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

Tosse

In seguito alla somministrazione di ACE inibitori è stata riportata la comparsa di tosse. Caratteristicamente questa tosse è non produttiva, persistente e si risolve con la sospensione del trattamento. La tosse indotta dagli ACE inibitori deve essere tenuta in considerazione nella diagnosi differenziale di tosse.

Altro

Si possono verificare reazioni di sensibilizzazione nei pazienti con o senza anamnesi di allergie o asma bronchiale. È stata segnalata la possibilità di esacerbazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico.

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.

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).

Lattosio

Contiene lattosio. Questo farmaco non deve essere assunto da pazienti che presentano rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni controindicate

Trattamenti extracorporei che implicino il contatto tra sangue e superfici con carica negativa, quali dialisi o emofiltrazione con membrane ad alto flusso (ad esempio membrane poliacrilonitriliche) e aferesi delle lipoproteine a bassa densità mediante destrano solfato, per il rischio di gravi reazioni anafilattoidi (vedere paragrafo 4.3). Se è necessario effettuare trattamenti di questo tipo, si deve valutare la possibilità di utilizzare un diverso tipo di membrana da dialisi o una classe diversa di antipertensivo.

Precauzioni per l'uso

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).

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

Ciclosporina

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

Eparina

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

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema

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

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

Farmaci antipertensivi (ad es. diuretici) e altre sostanze che potrebbero ridurre la pressione arteriosa (ad. es. nitrati, antipertensivi triciclici, anestetici,

assunzione acuta di alcol, baclofene, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina): si deve attendere un incremento del rischio di ipotensione (per i diuretici vedere paragrafo 4.2).

Simpaticomimetici vasopressori e altre sostanze (adrenalina) che possono ridurre l'effetto antipertensivo di ramipril: è raccomandato il monitoraggio della pressione arteriosa. Inoltre, l'effetto dei simpaticomimetici vasopressori può essere attenuato dall'idroclorotiazide.

Allopurinolo, immunosoppressori, corticosteroidi, procainamide, citostatici e altre sostanze che potrebbero alterare la conta delle cellule ematiche: aumentato rischio di reazioni ematologiche (vedere paragrafo 4.4).

Sali di litio: l'escrezione di litio può essere ridotta dagli ACE-inibitori e pertanto la tossicità da litio può risultare aumentata. I livelli sierici di litio devono essere monitorati. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità da litio e potenziare il rischio già elevato di tossicità da litio associato agli ACE-inibitori. L'associazione ramipril e idroclorotiazide con il litio non è pertanto raccomandata.

Antidiabetici, inclusa insulina: possono verificarsi reazioni ipoglicemiche. L'idroclorotiazide può attenuare l'effetto dei farmaci antidiabetici. Nella fase iniziale della co-somministrazione è pertanto raccomandato un monitoraggio della glicemia particolarmente attento.

Farmaci antinfiammatori non steroidei e acido acetilsalicilico: si deve attendere una possibile riduzione dell'effetto antipertensivo di Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo. Inoltre, il trattamento concomitante con ACE-inibitori e FANS può determinare un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale e un aumento della kaliemia.

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), e altre sostanze con effetto kaliuretico o che diminuiscono il potassio plasmatico: rischio aumentato di ipopotassiemia.

Preparati a base di digitale, principi attivi che causano il prolungamento dell'intervallo QT e antiaritmici: la loro tossicità proaritmica può risultare aumentata o il loro effetto antiaritmico ridotto in presenza di disordini degli elettroliti (p. es. ipopotassiemia, ipomagnesiemia).

Metildopa: possibile emolisi.

Colestiramina o altri scambiatori di ioni somministrati per via enterica: riduzione dell'assorbimento di idroclorotiazide. I diuretici sulfonamidici devono essere assunti almeno un'ora prima oppure dalle quattro alle sei ore dopo l'assunzione di questi medicinali.

Miorilassanti simili al curaro: possibile intensificazione e prolungamento dell'effetto miorilassante.

Sali di calcio e medicinali che aumentano i livelli di calcio plasmatico: si deve attendere un rialzo dei livelli di calcio sierico in caso di somministrazione concomitante di idroclorotiazide; pertanto si richiede uno stretto monitoraggio del calcio sierico.

Carbamazepina: rischio di iponatremia per l'effetto additivo di idroclorotiazide.

Mezzi di contrasto contenenti iodio: in caso di disidratazione indotta da diuretici, inclusa idroclorotiazide, esiste un rischio aumentato di insufficienza renale acuta, soprattutto con l'utilizzo di alte dosi di mezzi di contrasto iodati.

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

Chinina: l'idroclorotiazide riduce l'escrezione di chinina.

Eparina: possibile aumento delle concentrazioni sieriche di potassio.

Vildagliptin: nei pazienti che assumono ACE-inibitori e vildagliptin è stata rilevata un'incidenza aumentata di angioedema.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo non è raccomandato nel primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4) ed è controindicato durante il secondo e 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/antagonista del recettore dell'angiotensina II durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere anche il paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente osservati per quanto riguarda ipotensione, oliguria e iperkaliemia (vedere anche i paragrafi 4.3 e 4.4).

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

Allattamento

Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo è controindicato durante l'allattamento al seno. Ramipril e idroclorotiazide sono escreti nel latte materno ed è probabile che dosi terapeutiche somministrate a donne che allattano possano produrre effetti sul bambino. Non sono disponibili informazioni sufficienti riguardo l'uso di ramipril durante l'allattamento al seno per cui sono preferibili trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza, specialmente quando si allattano neonati o prematuri.

Idroclorotiazide viene escretata nel latte materno. I diuretici tiazidici durante l'allattamento al seno possono diminuire o inibire completamente la produzione di latte. Si potrebbero verificare ipersensibilità ai derivati della sulfonamide, ipokaliemia e ittero nucleare. A causa delle possibili gravi reazioni nei neonati dovute a ramipril e idroclorotiazide, tenuto conto dell'importanza della terapia per la madre, è necessario valutare se continuare l'allattamento o interrompere la terapia.

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

Alcuni effetti indesiderati (per es. sintomi di una riduzione della pressione arteriosa, quali capogiri) possono compromettere la capacità di concentrazione e reazione del paziente e costituire pertanto un rischio in situazioni in cui tali capacità siano di particolare importanza (per es. utilizzare un veicolo o un macchinario). Detti effetti sono più probabili all'inizio del trattamento o al passaggio da altre terapie farmacologiche. Dopo la prima dose o incrementi della dose non è consigliabile guidare o utilizzare veicoli per diverse ore.

4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza dell'associazione ramipril e idroclorotiazide include reazioni avverse che si manifestano in un quadro di ipotensione e/o deplezione idrica dovuta all'aumentata diuresi. Il principio attivo ramipril può indurre tosse secca persistente, mentre il principio attivo idroclorotiazide può determinare 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 reazione anafilattica, compromissione della funzione renale o epatica, pancreatite, gravi reazioni cutanee e neutropenia/agranulocitosi.

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

molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),
 rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).
 All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

	Comune	Non comune	Molto rara	Non nota
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</i>				Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		Riduzione del numero dei leucociti, riduzione del numero degli eritrociti, riduzione della concentrazione e dell'emoglobina, anemia emolitica, riduzione del numero delle piastrine		Insufficienza midollare neutropenia, con agranulocitosi, pancitopenia, eosinofilia Emoconcentrazione in un quadro di deplezione dei fluidi
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>				Reazioni anafilattiche o anafilattoidi al ramipril o reazione anafilattica all'idroclorotiazide, aumento degli anticorpi anti-nucleo
<i>Patologie endocrine</i>				Sindrome della secrezione inappropriata di ormone antidiuretico (SIADH)

<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Inadeguato controllo del diabete mellito, riduzione della tolleranza al glucosio, aumento della glicemia, aumento dell'acido urico ematico, peggioramento della gotta, aumento di colesterolo e/o trigliceridi ematici dovuto all'idroclorotiazide	Anoressia, riduzione dell'appetito Riduzione del potassio ematico, sete dovuta all'idroclorotiazide	Aumento del potassio ematico dovuto al ramipril	Sodio ematico diminuito Glicosuria, alcalosi metabolica, ipocloremia, ipomagnesemia, ipercalcemia, disidratazione dovuta all'idroclorotiazide
<i>Disturbi psichiatrici</i>		Umore depresso, apatia, ansia, nervosismo, disturbi del sonno, inclusa sonnolenza		Stato confusionale, irrequietezza, disturbo dell'attenzione
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea, capogiri	Vertigini, parestesia, tremori, disturbi dell'equilibrio, sensazione di bruciore, disgeusia, ageusia		Ischemia cerebrale, inclusi ictus ischemico e attacco ischemico transitorio, compromissione delle capacità psicomotorie, parosmia
<i>Patologie dell'occhio</i>		Disturbi visivi, inclusa visione sfocata, congiuntivite		Xantopsia, riduzione della lacrimazione dovuta all'idroclorotiazide

				zide Glaucoma ad angolo chiuso acuto dovuto all'idroclorotia zide
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>		Tinnito		Compromissione dell'udito
<i>Patologie cardiache</i>		Ischemia miocardica, inclusa angina pectoris, tachicardia, aritmia, palpitazioni, edema periferico		Infarto del miocardio
<i>Patologie vascolari</i>		Ipotensione, ipotensione ortostatica, sincope, rossore		Trombosi in un quadro di grave deplezione idrica, stenosi vascolare, ipoperfusione, fenomeno di Raynaud, vasculite
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Tosse secca non produttiva, bronchite	Sinusite, dispnea, congestione nasale		Broncospasmo, con peggioramento dell'asma Alveolite allergica, edema polmonare non cardiogeno dovuto all'idroclorotia zide

<p><i>Patologie gastrointestinali</i></p>		<p>Infiammazione e gastrointestinale, disturbi della digestione, fastidio addominale, dispepsia, gastrite, nausea, stipsi</p> <p>Gengivite dovuta all'idroclorotiazide</p>	<p>Vomito, stomatite aftosa, glossite, diarrea, dolore nella parte alta dell'addome, bocca secca</p>	<p>Pancreatite (casi con esiti letali sono stati eccezionalmente riportati con gli ACE-inibitori), aumento degli enzimi pancreatici, angioedema dell'intestino tenue Siloadenite dovuta all'idroclorotiazide</p>
<p><i>Patologie epatobiliari</i></p>		<p>Epatite colestatica o citolitica (con esito fatale in casi del tutto eccezionali), aumento degli enzimi epatici e/o della bilirubina coniugata Colecisti calcolosa dovuta all'idroclorotiazide</p>		<p>Insufficienza epatica acuta, ittero colestatico, lesione epatocellulare</p>

<p>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</p>		<p>Angioedema: in casi del tutto eccezionali l'ostruzione delle vie aeree dovuta ad angioedema può avere un esito fatale; dermatite psoriasiforme, iperidrosi, eruzione cutanea, in particolare maculopapulare, prurito, alopecia</p>		<p>Necrosi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pemfigo, peggioramento della psoriasi, dermatite esfoliativa, reazione di fotosensibilità, onicolisi, esantema o enantema pemfigoide o lichenoidale, orticaria</p> <p>Lupus eritematoso sistemico dovuto all'idroclorotiazide</p>
<p>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</p>		<p>Mialgia</p>		<p>Artralgia, spasmi muscolari</p> <p>Debolezza muscolare, rigidità muscoloscheletrica, tetania dovuto all'idroclorotiazide</p>
<p>Patologie renali e urinarie</p>		<p>Compromissione della funzione renale, inclusi insufficienza renale acuta, aumento della</p>		<p>Peggioramento di una proteinuria esistente</p> <p>Nefrite interstiziale dovuta</p>

		produzione di urina, aumento dell'urea ematica, aumento della creatinina ematica		all'idroclorotiazide
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Impotenza erettile transitoria		Riduzione della libido, ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza, astenia	Dolore toracico, piressia		

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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 www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi del sovradosaggio di ACE-inibitori possono includere: vasodilatazione periferica eccessiva (con marcata ipotensione, shock), bradicardia, disturbo elettrolitico, insufficienza renale, aritmia cardiaca, compromissione della coscienza, inclusi coma, convulsioni cerebrali, paresi e ileo paralitico.

In pazienti predisposti (p. es. con iperplasia prostatica) il sovradosaggio di idroclorotiazide può determinare ritenzione urinaria acuta.

In questo caso il paziente deve essere attentamente monitorato e si deve istituire un trattamento sintomatico e di supporto. Tra le misure suggerite vi sono detossificazione primaria (lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti) e misure volte a ripristinare la stabilità emodinamica, inclusa la somministrazione di agonisti alfa-1 adrenergici o angiotensina II.

(angiotensinamide). La rimozione dal circolo generale di ramiprilato, il metabolita attivo di ramipril, mediante emodialisi è scarsa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ramipril e diuretici; codice ATC: C09BA05

Meccanismo d'azione

Ramipril

Il ramiprilato, metabolita attivo del profarmaco ramipril, inibisce l'enzima dipeptidilcarbosi-peptidasi 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 vasoconstrictrice angiotensina II, e la degradazione del vasodilatatore bradichinina. La ridotta formazione di angiotensina II e l'inibizione della degradazione della bradichinina portano a vasodilatazione.

Poiché l'angiotensina II stimola anche il rilascio di aldosterone, il ramiprilato causa una riduzione nella secrezione dell'aldosterone. La risposta media agli ACE inibitori dei pazienti neri (Afro-Caraibici) ipertesi (di solito questa popolazione di ipertesi ha un basso livello di renina) è più bassa rispetto a quella dei pazienti non neri.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo dell'effetto antipertensivo dei diuretici tiazidici non è pienamente noto. L'idroclorotiazide inibisce il riassorbimento di sodio e di cloruro nei tubuli distali. L'aumento dell'escrezione renale di questi ioni è accompagnata da un'aumentata escrezione renale di urina (come risultato del legame osmotico dell'acqua). L'escrezione di potassio e magnesio aumenta, mentre l'escrezione di acido urico diminuisce. I possibili meccanismi dell'azione antipertensiva dell'idroclorotiazide potrebbero essere: la modifica del bilancio del sodio, la riduzione dell'acqua extracellulare e del volume plasmatico, variazioni delle resistenze vascolari renali e riduzione della risposta alla noradrenalina e all'angiotensina II.

Effetti farmacodinamici

Ramipril

La somministrazione di ramipril determina una marcata riduzione della resistenza arteriosa periferica. Generalmente non si verificano modificazioni rilevanti del flusso plasmatico renale, né della velocità di filtrazione glomerulare. La somministrazione di ramipril a pazienti ipertesi determina una riduzione della pressione arteriosa supina e ortostatica, senza un rialzo 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.

La sospensione brusca di ramipril non determina un effetto *rebound* rapido o eccessivo sulla pressione arteriosa.

Idroclorotiazide

Con l'idroclorotiazide l'insorgenza della diuresi si manifesta nell'arco di 2 ore e l'effetto massimo è rilevabile dopo circa 4 ore, mentre l'azione persiste per circa 6-12 ore.

L'insorgenza dell'effetto antipertensivo si verifica dopo 3-4 giorni e può durare fino a una settimana dopo la sospensione della terapia.

L'effetto di riduzione della pressione arteriosa si associa a lievi incrementi della frazione di filtrazione, della resistenza renovascolare e dell'attività della renina plasmatica.

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 ≥ 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).

Somministrazione concomitante di ramipril e idroclorotiazide

Negli studi clinici, l'associazione ha determinato riduzioni più marcate della pressione arteriosa rispetto ai due prodotti somministrati in monoterapia. Presumibilmente mediante il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone, la co-somministrazione di ramipril con idroclorotiazide, tende ad annullare la perdita di potassio associata a questi diuretici. L'associazione di un ACE-inibitore con un diuretico tiazidico determina un effetto sinergico e attenua il rischio di ipokaliemia associato all'uso del solo diuretico.

Efficacia clinica e sicurezza

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.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica e metabolismo

Ramipril

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il ramipril viene assorbito rapidamente dal tratto gastrointestinale; il picco della concentrazione plasmatica viene raggiunto entro un'ora. Sulla base del recupero urinario, l'entità dell'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 di ramiprilato, l'unico metabolita attivo del ramipril, sono raggiunte entro 2-4 ore dall'assunzione di ramipril. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di ramiprilato dopo singola somministrazione giornaliera delle dosi abituali sono raggiunte approssimativamente entro il quarto giorno di trattamento.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Ramipril è pressoché completamente metabolizzato in ramiprilato e nell'estere dichetopiperazina, a forma acida della dichetopiperazina, e a glucuronidi di ramipril e ramiprilato.

Eliminazione

L'escrezione dei metaboliti avviene principalmente per via renale. Le concentrazioni plasmatiche di ramipril si riducono in modo polifasico. A causa del suo potente legame saturabile con l'ACE e della lenta dissociazione dall'enzima, il ramiprilato mostra una prolungata fase di eliminazione a concentrazioni plasmatiche molto basse. Dopo somministrazione ripetuta di singole dosi giornaliere di ramipril, l'emivita effettiva delle concentrazioni di ramiprilato è stata di 13-17 ore per le dosi 5-10 mg e più prolungata per le dosi 1,25-2,5 mg. Questa differenza è legata alla capacità saturabile dell'enzima di legare il ramiprilato.

Allattamento

Una singola dose orale di ramipril produce un livello non rilevabile di ramipril e del suo metabolita nel latte materno. Tuttavia non è noto l'effetto delle somministrazioni di dosi multiple.

Pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2)

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

Pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2)

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

Idroclorotiazide

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il 70% della dose di idroclorotiazide viene assorbito dal tratto gastrointestinale. Il picco delle concentrazioni plasmatiche di idroclorotiazide è raggiunto entro 1,5-5 ore.

Distribuzione

La percentuale di legame proteico dell'idroclorotiazide è del 40%.

Biotrasformazione

L'idroclorotiazide subisce un metabolismo epatico trascurabile.

Eliminazione

L'idroclorotiazide è eliminata quasi completamente (> 95%) in forma immodificata attraverso i reni; tra il 50 e il 70% di una singola dose orale è eliminato entro 24 ore. L'emivita di eliminazione è di 5-6 ore.

Pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2)

L'escrezione renale di idroclorotiazide è ridotta nei pazienti con compromissione renale e la clearance renale dell'idroclorotiazide è proporzionale alla clearance della creatinina. Ciò determina elevate

concentrazioni plasmatiche di idroclorotiazide, che si riducono più lentamente rispetto ai pazienti con una normale funzione renale.

Pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2)

Nei pazienti con cirrosi epatica la farmacocinetica dell'idroclorotiazide non è risultata significativamente alterata. La farmacocinetica dell'idroclorotiazide nei pazienti con insufficienza cardiaca non è stata studiata.

Ramipril e idroclorotiazide

La somministrazione concomitante di ramipril e idroclorotiazide non influisce sulla biodisponibilità dei due agenti. Il prodotto dell'associazione può essere ritenuto bioequivalente ai prodotti contenenti i singoli componenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel ratto e nel topo l'associazione di ramipril e idroclorotiazide non ha prodotto tossicità acuta fino a 10.000 mg/kg. Studi di somministrazione di dosi ripetute condotti nel ratto e nella scimmia hanno rivelato solo alterazioni dell'equilibrio degli elettroliti.

Non sono stati condotti studi di mutagenicità e carcinogenicità con l'associazione, poiché gli studi condotti sui singoli componenti non hanno evidenziato alcun rischio.

Gli studi sulla riproduzione condotti nel ratto e nel coniglio hanno rivelato che l'associazione è un po' più tossica rispetto ai singoli componenti, ma nessuno degli studi ha rivelato un effetto teratogeno dell'associazione.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido di mais, parzialmente pregelatinizzato

Sodio stearilfumarato

Sodio bicarbonato

Lattosio monoidrato

Croscarmellosa sodica

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (alluminio/alluminio).

Contenitore per compresse (PP; *securitainer*) con essiccante e chiusura in plastica (LDPE).

Confezioni:

Blister: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98 e 100 compresse.

Contenitori per compresse: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l. - Via San Giuseppe, 102 - 21047 Saronno (VA)

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

Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 2,5 mg/ 12,5 mg - 10 compresse in blister
OPA-AL-PVC/AL - AIC n. 038087019

Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 2,5 mg/ 12,5 mg - 14 compresse in blister
OPA-AL-PVC/AL - AIC n. 038087021

Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 2,5 mg/ 12,5 mg - 20 compresse in blister
OPA-AL-PVC/AL - AIC n. 038087033

Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 2,5 mg/ 12,5 mg - 28 compresse in blister
OPA-AL-PVC/AL - AIC n. 038087045

Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 2,5 mg/ 12,5 mg - 30 compresse in blister
OPA-AL-PVC/AL - AIC n. 038087058

Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 2,5 mg/ 12,5 mg - 42 compresse in blister
OPA-AL-PVC/AL - AIC n. 038087060

Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 2,5 mg/ 12,5 mg - 50 compresse in blister
OPA-AL-PVC/AL - AIC n. 038087072

Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 2,5 mg/ 12,5 mg - 98 compresse in blister
OPA-AL-PVC/AL - AIC n. 038087084

Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 2,5 mg/ 12,5 mg - 100 compresse in blister
OPA-AL-PVC/AL - AIC n. 038087096

Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 2,5 mg/ 12,5 mg - 10 compresse in contenitore PP - AIC n. 038087108

Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 2,5 mg/ 12,5 mg - 14 compresse in contenitore PP - AIC n. 038087110

Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 2,5 mg/ 12,5 mg - 20 compresse in contenitore PP - AIC n. 038087122

Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 2,5 mg/ 12,5 mg - 28 compresse in contenitore PP - AIC n. 038087134

Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 2,5 mg/ 12,5 mg - 30 compresse in contenitore PP - AIC n. 038087146

Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 2,5 mg/ 12,5 mg - 42 compresse in contenitore PP - AIC n. 038087159
Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 2,5 mg/ 12,5 mg - 50 compresse in contenitore PP - AIC n. 038087161
Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 2,5 mg/ 12,5 mg - 98 compresse in contenitore PP - AIC n. 038087173
Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 2,5 mg/ 12,5 mg - 100 compresse in contenitore PP - AIC n. 038087185
Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 5 mg/ 25 mg - 10 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL - AIC n. 038087197
Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 5 mg/ 25 mg - 14 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL - AIC n. 038087209
Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 5 mg/ 25 mg - 20 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL - AIC n. 038087211
Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 5 mg/ 25 mg - 28 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL - AIC n. 038087223
Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 5 mg/ 25 mg - 30 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL - AIC n. 038087235
Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 5 mg/ 25 mg - 42 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL - AIC n. 038087247
Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 5 mg/ 25 mg - 50 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL - AIC n. 038087250
Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 5 mg/ 25 mg - 98 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL - AIC n. 038087262
Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 5 mg/ 25 mg - 100 compresse in blister OPA-AL-PVC/AL - AIC n. 038087274
Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 5 mg/ 25 mg - 10 compresse in contenitore PP - AIC n. 038087286
Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 5 mg/ 25 mg - 14 compresse in contenitore PP - AIC n. 038087298
Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 5 mg/ 25 mg - 20 compresse in contenitore PP - AIC n. 038087300
Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 5 mg/ 25 mg - 28 compresse in contenitore PP - AIC n. 038087312
Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 5 mg/ 25 mg - 30 compresse in contenitore PP - AIC n. 038087324
Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 5 mg/ 25 mg - 42 compresse in contenitore PP - AIC n. 038087336
Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 5 mg/ 25 mg - 50 compresse in contenitore PP - AIC n. 038087348
Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 5 mg/ 25 mg - 98 compresse in contenitore PP - AIC n. 038087351
Ramipril e Idroclorotiazide Aurobindo 5 mg/ 25 mg - 100 compresse in contenitore PP - AIC n. 038087363

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 31/12/2007

Data del rinnovo più recente: 21/07/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco