

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KRUPLUS 2,5 mg + 12,5 mg compresse

KRUPLUS 5 mg + 25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

KRUPLUS 2,5 mg + 12,5 mg compresse:

Una compressa divisibile contiene

Principi attivi: ramipril 2,5 mg + idroclorotiazide 12,5 mg.

KRUPLUS 5 mg + 25 mg compresse:

Una compressa divisibile contiene:

Principi attivi: ramipril 5 mg + idroclorotiazide 25 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

KRUPLUS deve essere deglutito con un liquido e non deve essere masticato o sbriciolato.

Adulti

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

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

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

Popolazioni speciali

Pazienti trattati con diuretici

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

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

Pazienti con funzionalità renale compromessa

KRUPLUS è controindicato in pazienti con grave compromissione della funzione renale a causa della presenza di idroclorotiazide (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

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

Pazienti con funzionalità epatica compromessa

Nei pazienti con compromissione della funzione epatica da lieve a moderata, il trattamento con KRUPLUS 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.

KRUPLUS è controindicato nei pazienti con grave compromissione della funzione epatica (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione anziana

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

Popolazione pediatrica

Non è raccomandato l'uso di KRUPLUS in bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età a causa della mancanza di dati sufficienti di sicurezza ed efficacia.

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altri ACE inibitori (inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina), ad idroclorotiazide, ad altri

diuretici tiazidici, alle sulfonamidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti (elencati al paragrafo 6.1).

- Riscontro anamnestico di angioedema (ereditario, idiopatico o pregresso angioedema con ACE inibitori o AIIRA)
 - Trattamenti extracorporei che portano il sangue a contatto con superfici caricate negativamente (vedere paragrafo 4.5).
 - Stenosi bilaterale significativa dell'arteria renale o stenosi unilaterale in pazienti con un unico rene funzionante.
 - Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
 - Allattamento (vedere paragrafo 4.6).
 - Grave compromissione della funzione renale con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min in pazienti non in trattamento dialitico.
 - Alterazioni degli elettroliti clinicamente rilevanti che possono peggiorare in seguito al trattamento con KRUPLUS (vedere paragrafo 4.4).
 - Grave insufficienza epatica
 - Encefalopatia epatica.
- L'uso concomitante di Kruplus con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (GFR <60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Popolazioni speciali

- *Gravidanza*

La terapia con ACE inibitori, come ramipril, o con Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza.

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

- *Pazienti con particolare rischio di ipotensione*

- *Pazienti particolarmente a rischio di ipotensione*

- *Pazienti con iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone*

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

- pazienti con ipertensione grave;

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

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

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

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

- *Iperaldosteronismo primario*

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

- *Popolazione anziana*
Vedere paragrafo 4.2.

- *Pazienti con patologia epatica*

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

- *Chirurgia*

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

- *Monitoraggio della funzione renale*

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

- *Compromissione della funzionalità renale*

In pazienti con patologia renale, le tiazidi possono aggravare 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 l'interruzione della terapia diuretica (vedere paragrafo 4.3).

- *Sbilancio elettrolitico*

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

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

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

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

- *Monitoraggio elettrolitico: Iperkaliemia*

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

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

- *Monitoraggio elettrolitico: Iponatriemia*

Sindrome da inappropriata secrezione di ormone anti-diuretico (SIADH) e conseguente iponatriemia è stata osservata in alcuni pazienti trattati con ramipril. Si raccomanda che i livelli sierici di sodio siano regolarmente monitorati nei pazienti anziani e in altri pazienti a rischio di iponatriemia.

- *Encefalopatia epatica*

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

- *Ipercalcemia*

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

- *Angioedema*

Sono stati segnalati casi di angioedema in pazienti in trattamento con ACE inibitori incluso il ramipril (vedere paragrafo 4.8). Questo rischio potrebbe aumentare nei pazienti che assumono contemporaneamente medicinali come inibitori di mTOR (mammalian target of rapamycin) (ad es temsirolimus, everolimus, sirolimus) o vildagliptin.

In caso di angioedema, KRUPLUS 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 KRUPLUS, è stato osservato angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti hanno presentato dolore addominale (con o senza nausea o vomito). I sintomi di angioedema intestinale si sono risolti dopo la sospensione dell'ACE-inibitore.

- *Reazioni anafilattiche durante terapie desensibilizzanti*

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

- *Neutropenia / agranulocitosi*

Sono state osservate raramente neutropenia/agranulocitosi, ed è stata inoltre riportata depressione del midollo osseo.

Si raccomanda di monitorare il numero dei globuli bianchi per permettere l'individuazione di una possibile leucopenia.

Si consiglia un monitoraggio più frequente nella fase iniziale del trattamento e in pazienti con compromessa funzionalità renale, nei pazienti con concomitanti patologie del collagene (ad es. lupus eritematoso o sclerodermia) e in tutti quelli trattati con farmaci che possono causare alterazioni del quadro ematico (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

- *Miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso*

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, può causare una reazione di idiosincrasia, con conseguente miopia transitoria acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi comprendono insorgenza acuta di diminuita intensità della vista o dolore oculare e in genere si manifestano da poche

ore a settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso se non trattato può portare a una perdita permanente della vista. Il trattamento principale è sospendere l'idroclorotiazide il prima possibile. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico. Storia di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline possono considerarsi fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso.

- *Differenze etniche*

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

Come gli altri ACE inibitori, ramipril può essere meno efficace nell'abbassare la pressione arteriosa nelle popolazioni nere rispetto a quelle non nere, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza nelle popolazioni nere di ipertensione con basso livello di renina.

- *Atleti*

Idroclorotiazide può determinare positività ai test anti-doping.

- *Effetti metabolici ed endocrini*

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

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

- *Tosse*

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

- *Altri*

Si possono verificare reazioni di sensibilizzazione in pazienti con o senza pregressa allergia o asma bronchiale. È stata segnalata la possibilità di peggioramento 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.

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

Precauzioni per l'uso

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

Farmaci antipertensivi (ad es. diuretici) ed altri farmaci a potenziale effetto antipertensivo (ad es. nitrati, antidepressivi triciclici, anestetici, assunzione di alcool, baclofene, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina): si deve prevedere un possibile potenziamento del rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.2 per i diuretici).

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

Allopurinolo, immunosoppressori, corticosteroidi, procainamide, citostatici e altri farmaci che possono alterare il quadro ematico: aumentato rischio di reazioni ematologiche (vedere paragrafo 4.4).

Sali di litio: l'escrezione di litio può essere ridotta dagli ACE inibitori e quindi la tossicità del litio può essere aumentata. I livelli sierici di litio devono essere controllati. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità del litio e potenziare il rischio già incrementato della tossicità del litio con gli ACE inibitori. L'associazione di ramipril e idroclorotiazide con litio non è pertanto raccomandata.

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

Farmaci antinfiammatori non steroidei ed acido acetilsalicilico: deve essere prevista una possibile riduzione dell'effetto antipertensivo di KRUPLUS. Inoltre, una terapia concomitante con ACE inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzionalità renale e ad un aumento della kaliemia. La combinazione deve essere somministrata con cautela specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante.

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

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

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

Metildopa: possibile emolisi.

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

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

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

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

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

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

Chinino: idroclorotiazide riduce l'escrezione di chinino.

Eparina: possibile aumento della concentrazione di potassio sierico.

Inibitori di mTOR e vildagliptin: è possibile un aumento del rischio di angioedema in pazienti che assumono contemporaneamente medicinali quali gli inibitori di mTOR (ad esempio, temsirolimus, everolimus, sirolimus) o vildagliptin. Occorre cautela all'inizio della terapia (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di KRUPLUS non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4) ed è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

L'evidenza epidemiologica relativa al rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori/Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIIRA) durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").

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

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

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

Allattamento

KRUPLUS è controindicato durante l'allattamento.

Ramipril e idroclorotiazide sono escreti nel latte materno in quantità tali che gli effetti sul bambino allattato sono probabili se dosi terapeutiche di ramipril e idroclorotiazide vengono somministrate a donne che allattano. Sono disponibili informazioni insufficienti riguardanti l'uso del ramipril durante l'allattamento, ed è da preferire un trattamento alternativo con comprovato profilo di sicurezza per l'allattamento, specialmente del neonato o del prematuro.

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

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

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

Alcuni effetti indesiderati (per es. alcuni 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 sono particolarmente importanti (per es. manovra di macchinari o guida di veicoli).

Questo può verificarsi in modo particolare all'inizio del trattamento o quando si sta sostituendo un'altra terapia. Dopo la prima dose o incremento di dose non è consigliabile guidare o usare macchinari per diverse ore.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Tabella delle reazioni avverse

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

Molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rari ($\geq 1/10.000$,

$< 1/1.000$); molto rari ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Classificazione per sistemi e organi	Comuni	Non comuni	Molto rari	Non nota
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		Diminuzione del numero dei globuli bianchi, diminuzione del numero dei globuli rossi, emoglobina ridotta, anemia emolitica, conta delle piastrine diminuita		Depressione del midollo osseo, neutropenia con agranulocitosi, pancitopenia, eosinofilia, emococoncentrazione nel contesto della deplezione di fluidi
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>				Reazioni anafilattiche o anafilattoidi a ramipril oppure reazioni anafilattiche a idroclorotiazide, anticorpi antinucleo aumentati
<i>Patologie endocrine</i>				Sindrome da secrezione inappropriata di ormone Antidiuretico (SIADH)
<i>Disturbi del metabolismo e della</i>	Inadeguato controllo del diabete	Anoressia, diminuzione dell'appetito	Potassio ematico aumentat	Sodio ematico diminuito, glicosuria,

<i>nutrizione</i>	mellito, diminuita tolleranza al glucosio, glucosio ematico aumentato, acido urico ematico aumentato, aggravamento della gotta, colesterolo e/o trigliceridi ematici aumentati a causa di idroclorotiazide	Potassio ematico diminuito, sete causati da idroclorotiazide	o a causa di ramipril	alcalosi metabolica, ipocloremia, ipomagnesemia, ipercalcemia, disidratazione dovuta a idroclorotiazide
<i>Disturbi psichiatrici</i>		Umore depresso, apatia, ansia, nervosismo, disturbi del sonno inclusa sonnolenza		Stato confusionale irrequietezza, disturbi dell'attenzione
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea, capogiri	Vertigini, parestesia, tremore, disturbo dell'equilibrio, sensazione di bruciore disgeusia, augeusia		Ischemica cerebrale che includeictus ischemico e attacco ischemico transitorio, alterazioni delle capacità psicomotorie, parosmia
<i>Patologie dell'occhio</i>		Disturbi della vista inclusa visione offuscata, congiuntivite		Xantopsia, lacrimazione diminuita dovuta a idroclorotiazide, glaucoma acuto ad angolo chiuso dovuto

				ad idroclortiazide
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>		Tinnito		Danni all'udito
<i>Patologie cardiache</i>		Ischemica miocardica che include: angina pectoris, tachicardia, aritmia, palpitazioni, edema periferico		Infarto del miocardio
<i>Patologie vascolari</i>		Ipotensione, ipotensione ortostatica, sincope, rossore		Trombosi nel contesto di una grave deplezione di fluidi, stenosi vascolare, ipoperfusione, fenomeno di Raynaud, vasculite
<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 cardiogeno dovuto ad idroclorotiazide
<i>Patologie gastrointestinali</i>		Infiammazione gastrointestinale disturbi della digestione, fastidio addominale, dispepsia, gastrite, nausea, stipsi	Vomito, stomatite aftosa, glossite, diarrea, dolore nella parte alta dell'addome, bocca secca.	Pancreatite (con gli ACE inibitori sono stati riportati molto eccezionalmente e casi ad esito fatale), aumento degli enzimi pancreatici, angioedema del piccolo intestino Scialoadenite

		Gengivite dovuta a idroclorotiazide		dovuta a idroclorotiazide
<i>Patologie epatobiliari</i>		Epatite colestatica o citolitica (l'esito fatale è stato molto eccezionale) Aumento degli enzimi epatici e/o della bilirubina coniugata Calcoli della colecisti dovuti a idroclorotiazide		Insufficienza epatica acuta, ittero colestatico, danno epatocellulare
<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 e iperidrosi, eruzione cutanea in particolare maculopapulare prurito, alopecia		Necrosi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pemfigo, aggravamento della psoriasi, dermatite esfoliativa, reazioni di fotosensibilizzazione, onicolisi, esantema o enantema pemfigoide o lichenoidale, orticaria Lupus eritematoso sistemico dovuto a

				idroclorotiazide
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		Mialgia		Artralgia, spasmi muscolari Debolezza muscolare, rigidità muscoloscheletrica, tetania dovuta a idroclorotiazide
<i>Patologie renali e urinarie</i>		Danno renale che include insufficienza renale acuta, diuresi aumentata, urea ematica aumentata, creatinina ematica aumentata		Peggioramento di proteinuria preesistente 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 alterazioni relative alla sede di somministrazione</i>	Affaticamento, astenia	Dolore al petto, piressia		

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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Gestione

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

I pazienti devono essere attentamente monitorati e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Le principali misure suggerite includono detossificazione (lavaggio gastrico, somministrazione di adsorbenti) e misure per ripristinare la stabilità emodinamica, inclusa la somministrazione di agonisti alfa 1 adrenergici o angiotensina II (angiotensinamide). Ramiprilato, il metabolita attivo di ramipril, è scarsamente rimosso dalla circolazione generale con l'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE inibitori e diuretici, ramipril e diuretici; codice A.T.C.: C09BA05

Meccanismo d'azione.

Ramipril

Il ramiprilato, metabolita attivo del profarmaco ramipril, inibisce l'enzima dipeptidilcarbossipeptidasi I (sinonimi: enzima di conversione della angiotensina; chininasi II). Questo enzima, a livello plasmatico e tissutale, determina la conversione della angiotensina I nella sostanza ad attività vasocostrittrice angiotensina II, e la degradazione del vasodilatatore bradichinina. La ridotta formazione di angiotensina II e l'inibizione della degradazione della bradichinina portano a vasodilatazione.

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

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo dell'effetto antipertensivo dei diuretici tiazidici non è completamente noto. L'idroclorotiazide inibisce il riassorbimento di sodio e cloro nel tubulo distale. L'aumentata escrezione renale di questi ioni è accompagnata da un aumento della produzione di urina (dovuta al legame osmotico di acqua). L'escrezione di potassio e magnesio è aumentata, l'escrezione di acido urico è diminuita. Possibili meccanismi dell'azione antipertensiva di idroclorotiazide potrebbero essere: la modifica del bilancio del sodio, la riduzione dell'acqua extracellulare e del volume plasmatico, la modifica delle resistenze vascolari renali come pure una ridotta risposta a noradrenalina e angiotensina II.

Effetti farmacodinamici.

Ramipril

La somministrazione di ramipril determina una marcata riduzione delle resistenze arteriose periferiche. Generalmente, non subiscono notevoli modifiche né il flusso plasmatico renale, né l'indice di filtrazione glomerulare. La somministrazione di ramipril a pazienti ipertesi provoca riduzione della pressione arteriosa sia in posizione eretta sia in posizione supina, senza aumento compensatorio della frequenza cardiaca.

Dopo una singola dose orale, nella maggior parte dei pazienti l'azione antipertensiva si manifesta dopo 1-2 ore dall'assunzione, raggiunge il massimo effetto dopo 3-6 ore e si protrae per almeno 24 ore.

L'effetto antipertensivo massimo del trattamento continuo con ramipril si ottiene generalmente dopo 3-4 settimane.

È stato dimostrato che l'effetto antipertensivo si mantiene per terapie protratte fino a 2 anni.

L'interruzione brusca della terapia non provoca un aumento rapido di rimbalzo della pressione arteriosa.

Idroclorotiazide

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

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

Somministrazione concomitante di ramipril-idroclorotiazide

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

tiazidico produce un effetto sinergico e diminuisce anche il rischio di ipokaliemia provocato dal diuretico da solo.

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sui risultati 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 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 numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi specifici (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 ramipril è rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale; il picco della concentrazione plasmatica di ramipril viene raggiunto entro un'ora. Sulla base del recupero urinario, l'assorbimento è pari ad almeno il 56% e non è influenzato in modo significativo dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale. La

biodisponibilità del metabolita attivo ramiprilato, dopo somministrazione orale di 2,5 mg e 5 mg di ramipril, è del 45%.

Le concentrazioni plasmatiche di picco del ramiprilato, unico metabolita attivo di ramipril, vengono raggiunte 2-4 ore dopo l'assunzione di ramipril. Le concentrazioni plasmatiche del ramiprilato allo stato stazionario dopo somministrazione una volta al giorno delle consuete dosi giornaliere di ramipril vengono raggiunte entro il quarto giorno di trattamento circa.

Distribuzione

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

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

Eliminazione

L'escrezione dei metaboliti è principalmente per via renale. Le concentrazioni plasmatiche del ramiprilato diminuiscono in maniera polifasica. A causa del suo potente e saturabile legame dell'ACE e della lenta dissociazione dall'enzima, il ramiprilato mostra una fase terminale di eliminazione prolungata a concentrazioni plasmatiche molto basse.

Dopo somministrazione di dosi multiple giornaliere di ramipril, l'emivita effettiva delle concentrazioni del ramiprilato è stata di 13-17 ore per le dosi da 5-10 mg e più lunga per le dosi più basse da 1,25-2,5 mg. Questa differenza è legata alla capacità saturabile dell'enzima di legare il ramiprilato. Una singola dose orale di ramipril ha prodotto un livello non rilevabile di ramipril e del relativo metabolita nel latte materno. Tuttavia l'effetto della somministrazione di dosi multiple non è noto.

Pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2)

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

Pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2)

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

Idroclorotiazide

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale circa il 70% di idroclorotiazide è assorbito dal tratto gastrointestinale.

Il picco delle concentrazioni plasmatiche di idroclorotiazide è raggiunto entro 1,5-5 ore.

Distribuzione

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

Metabolismo

Idroclorotiazide ha un metabolismo epatico trascurabile.

Eliminazione

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

Pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2)

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

Pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2)

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

Ramipril e idroclorotiazide

La somministrazione concomitante di ramipril e idroclorotiazide non modifica la loro biodisponibilità.

Il prodotto di associazione può essere considerato bioequivalente ai prodotti contenenti i componenti singoli.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

ipromellosa, amido pregelatinizzato, cellulosa microcristallina, sodio stearilfumarato.

6.2 Incompatibilità

Non sono note.

6.3 Periodo di validità

24 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister termoformati di alluminio/PVC.

KRUPLUS 2,5 mg + 12,5 mg compresse: 14 compresse divisibili in blister

KRUPLUS 5 mg + 25 mg compresse: 14 compresse divisibili in blister

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Farto Srl - Farmaco Biochimico Toscano
Viale Alessandro Guidoni, 97
50127 Firenze - Italia

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRUPLUS 2,5 mg + 12,5 compresse: 14 compresse divisibili

AIC n. 038405015

KRUPLUS 5 mg + 25 mg compresse: 14 compresse divisibili

AIC n. 038405027

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data prima autorizzazione: **21/08/2009**

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: