**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
HERZAPLUS 2,5 mg + 12,5 mg compresse
HERZAPLUS 5 mg + 25 mg compresse

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
*HERZAPLUS 2,5 mg + 12,5 mg compresse*:
Una compressa divisibile contiene:
Principi attivi: ramipril 2,5 mg + idroclorotiazide 12,5 mg.
*Eccipienti con effetti noti:* sodio 0,03 mg.

*HERZAPLUS 5 mg + 25 mg compresse*:
Una compressa divisibile contiene:
Principi attivi: ramipril 5 mg + idroclorotiazide 25 mg.
*Eccipienti con effetti noti:* sodio 0,06 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 Herzaplus venga assunto una volta al giorno alla stessa ora, solitamente al mattino.
Herzaplus può essere assunto prima, durante o dopo i pasti, perché l'assunzione di cibo non modifica la sua biodisponibilità (vedere paragrafo 5.2).
Herzaplus 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.

Herzaplus 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*



Documento reso disponibile da AIFA il 02/05/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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 Herzaplus.

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 danno renale*
Herzaplus è controindicato in pazienti con grave danno renale a causa della presenza di idroclorotiazide (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).
Pazienti con compromissione della funzione renale possono richiedere dosi ridotte di Herzaplus. Pazienti con clearance della creatinina fra 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 Herzaplus 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.
Herzaplus è controindicato nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafo 4.3).

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

*Popolazione pediatrica*
La sicurezza e l'efficacia del ramipril non sono state ancora stabilite nei bambini. I dati attualmente disponibili per Herzaplus sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1, 5.2 e 5.3 ma non può essere fatta nessuna specifica raccomandazione sulla posologia.

<u>Modo di somministrazione</u>
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).
- Uso concomitante di terapia con sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- 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).



Documento reso disponibile da AIFA il 02/05/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Grave danno renale con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min in pazienti non in trattamento dialitico.
- Alterazioni degli elettroliti clinicamente rilevanti che possono peggiorare in seguito al trattamento con HERZAPLUS (vedere paragrafo 4.4).
- Grave compromissione epatica.
- Encefalopatia epatica.
- L'uso concomitante di Herzaplus con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o danno renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR< 60 ml/min/1.73 m2) (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1).

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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 accertata 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 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 del 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.



Documento reso disponibile da AIFA il 02/05/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

- *Iperaldosteronismo primario*

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

- *Anziani*

Vedere paragrafo 4.2.

- *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 danno renale è richiesto un monitoraggio particolarmente attento (vedere paragrafo 4.2). C'è il rischio di danno renale, in particolare in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o dopo trapianto di rene o con malattia renovascolare inclusi i pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale emodinamicamente rilevante.

Danno renale

In pazienti con patologia renale, le tiazidi possono aggravare l'uremia. In pazienti con funzionalità renale compromessa si possono sviluppare effetti cumulativi del principio attivo. Se si evidenzia un progressivo danno 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, iponatriemia 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.



Documento reso disponibile da AIFA il 02/05/2019

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

Monitoraggio elettrolitico: Iperkaliemia
Iperkaliemia è stata osservata in alcuni pazienti trattati con ACE inibitori incluso Herzaplus. 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 sopracitate 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 di angioedema potrebbe aumentare nei pazienti che assumono contemporaneamente medicinali che possono causare angioedema come inibitori di mTOR (mammalian target of rapamycin) (ad es temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptin o inibitori della neprilisina (NEP) (come racecadotril). L'associazione di ramipril con sacubitril/valsartan è controindicata a causa dell'aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

In caso di angioedema, Herzaplus 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 Herzaplus, 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 Herzaplus.

Neutropenia / agranulocitosi



Documento reso disponibile da AIFA il 02/05/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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 quei pazienti 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 idiosincrasica, 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 si verificano in genere da poche ore ad alcune settimane dall'inizio del trattamento.
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 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.

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



Documento reso disponibile da AIFA il 02/05/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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).

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 o attivazione del lupus eritematoso sistemico.

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)
Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.
Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

**Informazioni importanti su alcuni eccipienti**
Herzaplus contiene meno di 1 mmol (23 mg) di **sodio** per compressa, cioè essenzialmente senza sodio.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

*Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS):* 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
L'uso concomitante di ACE inibitori con sacubitril/valsartan è controindicato in quanto aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Il trattamento con ramipril non deve essere iniziato prima di 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan. Sacubitril/valsartan non deve essere usato prima di 36 ore dall'ultima dose di HERZAPLUS.

Trattamenti extracorporei che portano a contatto il sangue con superfici con carica negativa quali dialisi o emofiltrazione con alcune membrane ad alto flusso (ad esempio membrane poliacrilonitriliche) oppure aferesi delle lipoproteine a bassa densità per mezzo di destrano



Documento reso disponibile da AIFA il 02/05/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 e in combinazione a dose fissa con sulfametoxazolo, tacrolimus, ciclosporina):*
può verificarsi iperkaliemia, quindi è richiesto un monitoraggio attento dei livelli sierici del potassio.

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

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

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

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

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

*Farmaci antinfiammatori non steroidei ed acido acetilsalicilico*: quando gli ACE inibitori sono somministrati simultaneamente con farmaci anti-infiammatori non steroidei (per es. inibitori selettivi della Cox2, acido acetilsalicilico a partire da 325 mg/die e FANS non selettivi) si può verificare un'attenuazione dell'effetto antipertensivo.
L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzionalità renale che comprende possibile insufficienza renale acuta e aumento dei livelli del potassio sierico, specialmente in pazienti con pre-esistente compromessa funzionalità renale. 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 funzionalità renale all'inizio della terapia concomitante.

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



Documento reso disponibile da AIFA il 02/05/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

*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:* aumentato rischio di ipokaliemia.

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

*Metildopa:* possibile emolisi.

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

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

*Sali di calcio e prodotti medicinali che aumentano i livelli plasmatici di calcio:* deve essere previsto un aumento della concentrazione sierica di calcio in caso di somministrazione concomitante di idroclorotiazide; pertanto si richiede un attento monitoraggio del calcio sierico.

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

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

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

*Chinino:* idroclorotiazide riduce l'escrezione di chinino.

*Eparina*: possibile aumento della concentrazione del potassio sierico.

*Inibitori di mTOR o 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).

*Inibitori della neprilisina (NEP):* un aumento del rischio di angioedema è stato segnalato con l'uso concomitante di ACE inibitori e un NEP inibitore come racecadotril (vedere paragrafo 4.4).

*Sacubitril/valsartan*: l'uso concomitante di ACE inibitori con sacubitril/valsartan è controindicato in quanto aumenta il rischio di angioedema.

**4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza



Documento reso disponibile da AIFA il 02/05/2019

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

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

L'evidenza epidemiologica relativa al rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.
Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.
Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.
È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori/Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA) durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, 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
Herzaplus 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 in caso di allattamento di un neonato o di un bambino prematuro.
Idroclorotiazide è escreta nel latte umano. L'assunzione di tiazidi durante l'allattamento in madri che allattano è stata associata con una diminuzione o anche soppressione della lattazione.
Si possono verificare ipersensibilità alle sostanze attive derivate della sulfonamide, ipokaliemia e ittero nucleare. A causa della possibilità di reazioni serie da entrambe le sostanze attive in bambini allattati, si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia, considerando l'importanza di questa 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).



Documento reso disponibile da AIFA il 02/05/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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, danno epatico o renale, pancreatiti, reazioni cutanee gravi e neutropenia/agranulocitosi.

*Tabella delle reazioni avverse*
La frequenza degli effetti indesiderati è definita utilizzando la seguente convenzione:
Molto comuni (≥1/10); comuni (≥1/100, <1/10); non comuni (≥1/1.000, <1/100); rari (≥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 di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine decrescente di gravità.

| **Classificazione per sistemi e organi** | **Comuni** | **Non comuni** | **Molto rari** | **Non nota** |
|---|---|---|---|---|
| *Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)* | | | | Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose) |
| *Patologie del sistema emolinfopoietico* | | Diminuzione del numero dei globuli bianchi, diminuzione del numero dei globuli rossi, diminuzione della concentrazione di emoglobina, anemia emolitica, diminuzione del numero delle piastrine | | Depressione del midollo osseo, neutropenia con agranulocitosi, pancitopenia, eosinofilia, emoconcentrazione nel contesto della deplezione di fluidi |
| *Disturbi del sistema immunitario* | | | | Reazioni anafilattiche o anafilattoidi a |



Documento reso disponibile da AIFA il 02/05/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | ramipril oppure reazioni anafilattiche a idroclorotiazide, aumento degli anticorpi antinucleo |
| *Patologie endocrine* | | | | Sindrome da secrezione inappropriata di ormone antidiuretico (SIADH) |
| *Disturbi del metabolismo e della nutrizione* | Inadeguato controllo del diabete mellito, diminuita tolleranza al glucosio, aumento della glicemia, aumento dell'uricemia, aggravamento della gotta, aumento del colesterolo e/o dei trigliceridi nel sangue dovuti a idroclorotiazide | Anoressia, diminuzione dell'appetito<br><br>Potassio ematico diminuito, sete causati da idroclorotiazide | Potassio ematico aumentato a causa di ramipril | Sodio ematico diminuito Glicosuria, alcalosi metabolica, ipocloremia, ipomagnesemia, ipercalcemia, disidratazione dovuti a idroclorotiazide |
| *Disturbi psichiatrici* | | Umore depresso, apatia, ansia, nervosismo, disturbi del sonno inclusa sonnolenza | | Stato confusionale irrequietezza, disturbi dell'attenzione |
| *Patologie del sistema nervoso* | Cefalea, capogiri | Vertigini, parestesia, tremore, disturbo dell'equilibrio, sensazione di bruciore disgeusia, augeusia | | Ischemia cerebrale inclusi ictus ischemico e attacco ischemico transitorio, alterazioni delle capacità psicomotorie, parosmia |
| *Patologie dell'occhio* | | Disturbi della vista inclusa | | Xantopsia, lacrimazione |



Documento reso disponibile da AIFA il 02/05/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | visione offuscata, congiuntivite | | diminuita dovuta a idroclorotiazide, glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso e/o miopia acuta dovuti a idroclorotiazide |
| *Patologie dell'orecchio e del labirinto* | | Tinnito | | Danni all'udito |
| *Patologie cardiache* | | Ischemia miocardica che include: angina pectoris, tachicardia, aritmia, palpitazioni, edema periferico | | Infarto del miocardio |
| *Patologie vascolari* | | Ipotensione, ipotensione ortostatica, sincope, rossore | | Trombosi nel contesto di una grave deplezione di fluidi, stenosi vascolare, ipoperfusione, fenomeno di Raynaud, vasculite |
| *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche* | Tosse secca non produttiva, bronchite | Sinusite, dispnea congestione nasale | | Broncospasmo con aggravamento dell'asma<br><br>Alveolite allergica, edema polmonare non cardiogeno dovuti a idroclorotiazide |
| *Patologie gastrointestinali* | | Infiammazione gastrointestinale disturbi della digestione, disturbi addominali, dispepsia, gastrite, nausea, stipsi<br><br>Gengivite dovuta a idroclorotiazide | Vomito, stomatite aftosa, glossite, diarrea, dolore nella parte alta dell'addome, bocca secca. | Pancreatite (con gli ACE inibitori sono stati riportati eccezionalmente casi ad esito fatale), aumento degli enzimi pancreatici, angioedema del piccolo intestino<br><br>Scialoadenite dovuta a idroclorotiazide |
| *Patologie* | | Epatite | | Insufficienza |



Documento reso disponibile da AIFA il 02/05/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| *epatobiliari* | | colestatica o citolitica (l'esito fatale è stato molto eccezionale), aumento degli enzimi epatici e/o della bilirubina coniugata<br><br>Calcoli della colecisti dovuti a idroclorotiazide | | epatica acuta, ittero colestatico, danno epatocellulare |
| *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo* | | Angioedema: in casi veramente eccezionali, l'ostruzione delle vie aeree dovuta all'angioedema può avere esito fatale; dermatite psoriasiforme, iperidrosi, eruzione cutanea in particolare maculo-papulare prurito, alopecia | | Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pemfigo, aggravamento della psoriasi, dermatite esfoliativa, reazioni di fotosensibilità, onicolisi, esantema o enantema pemfigoide o lichenoide, orticaria<br><br>Lupus eritematoso sistemico dovuto a idroclorotiazide |
| *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo* | | Mialgia | | Artralgia spasmi muscolari<br><br>Debolezza muscolare, rigidità muscoloscheletrica, tetania dovuti a idroclorotiazide |
| *Patologie renali e urinarie* | | Danno renale che include insufficienza renale acuta, diuresi aumentata, urea | | Peggioramento di proteinuria preesistente<br><br>Nefrite interstiziale dovuta a |



Documento reso disponibile da AIFA il 02/05/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | ematica aumentata, creatinina ematica aumentata | | idroclorotiazide |
| *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella* | | Impotenza erettile transitoria | | Diminuzione della libido, ginecomastia |
| *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione* | Affaticamento, astenia | Dolore al petto, 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).

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

- Tachicardia, congestione nasale e rinite, sono "Comuni" (cioè ≥ 1/100 e < 1/10) nei pazienti pediatrici e "Non comuni" (cioè ≥ 1/1.000 e < 1/100) negli adulti.
- Congiuntivite è "Comune" (cioè ≥ 1/100 e < 1/10) nei pazienti pediatrici mentre è "Raro" (cioè ≥ 1/10.000 e < 1/1000) negli adulti.
- Tremore e orticaria sono "Non comuni" (cioè ≥ 1/1.000 e < 1/100) nei pazienti pediatrici mentre sono "Rari" (cioè ≥ 1/10.000 e < 1/1000) negli adulti.

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

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

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



Documento reso disponibile da AIFA il 02/05/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Gestione
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 ATC: C09BA05

*Meccanismo d'azione*

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

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

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

*Effetti farmacodinamici*

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



Documento reso disponibile da AIFA il 02/05/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Dopo una singola dose orale, nella maggior parte dei pazienti l'azione antipertensiva si manifesta dopo1-2 ore dall'assunzione, raggiunge il massimo effetto dopo 3-6 ore e si protrae per almeno 24 ore.
L'effetto antipertensivo massimo del trattamento continuo con ramipril si ottiene generalmente dopo 3-4 settimane.
È stato dimostrato che l'effetto antipertensivo si mantiene per terapie protratte fino a 2 anni.
L'interruzione brusca della terapia non provoca un aumento rapido di rimbalzo della pressione arteriosa.

Idroclorotiazide
Con idroclorotiazide, l'inizio della diuresi avviene in 2 ore, e il picco dell'effetto si verifica a circa 4 ore, mentre l'azione perdura per circa 6–12 ore.
L'inizio dell'effetto antipertensivo si verifica dopo 3-4 giorni e può durare fino a una settimana dopo l'interruzione della terapia.
L'effetto di diminuzione della pressione arteriosa è accompagnato da un lieve aumento della frazione di filtrazione, delle resistenze vascolari renali e dell'attività reninica plasmatica.
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).

*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



Documento reso disponibile da AIFA il 02/05/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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 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 specifici (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Popolazione pediatrica
In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco che ha coinvolto 244 pazienti pediatrici con ipertensione (73% con ipertensione primaria), di età compresa tra i 6 ed i 16 anni di età, i pazienti hanno ricevuto una dose bassa, media o alta di ramipril tali da raggiungere concentrazioni plasmatiche di ramiprilato corrispondenti negli adulti all'intervallo di dose di 1,25 mg, 5 mg e 20 mg sulla base del peso corporeo. Al termine di 4 settimane, il ramipril era inefficace nel soddisfare l'end-point di riduzione della pressione sanguigna sistolica mentre risultava efficace nel ridurre la pressione sanguigna diastolica alla dose più alta. Sia le dosi medie che le alte dosi di ramipril hanno portato ad una significativa riduzione sia della pressione sanguigna sistolica che diastolica nei bambini con ipertensione confermata.

Questo effetto non era stato osservato in uno studio clinico di sospensione, randomizzato, in doppio cieco, con aumento scalare del dosaggio della durata di 4 settimane, condotto su 218 pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 16 anni (75% con ipertensione primaria), in cui sia la pressione sanguigna diastolica che sistolica hanno mostrato un modesto effetto rebound ma non un ritorno statisticamente significativo al livello di base, per tutti e tre i livelli di dose di ramipril valutati, bassa dose (0,625 mg – 2,5 mg), dose media (2,5 mg – 10 mg) o alta dose (5 mg – 20 mg) sulla base del peso corporeo. Il ramipril non ha avuto una risposta dose-dipendente lineare nella popolazione pediatrica studiata.

**5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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%.



Documento reso disponibile da AIFA il 02/05/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

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

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

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

Eliminazione
L'escrezione dei metaboliti è principalmente per via renale. Le concentrazioni plasmatiche del ramiprilato diminuiscono in maniera polifasica. A causa del suo potente e saturabile legame 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 danno renale (vedere paragrafo 4.2)
L'escrezione renale di ramiprilato è ridotta nei pazienti con funzione renale compromessa 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 compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2)
In pazienti con funzione epatica compromessa, la metabolizzazione del ramipril a ramiprilato è ritardata, a causa della diminuzione dell'attività delle esterasi epatiche; in questi pazienti i livelli plasmatici del ramipril risultano aumentati. Le concentrazioni di picco del ramiprilato in questi pazienti, tuttavia, non sono differenti da quelle osservate nei soggetti con funzione epatica normale.

Popolazione pediatrica
Il profilo farmacocinetico del ramipril è stato studiato in 30 pazienti pediatrici ipertesi, di età compresa tra i 2 ed i 16 anni, di peso ≥ 10 kg. Dopo somministrazione di dosi da 0,05 a 0,2 mg/kg, il ramipril è stato rapidamente e ampiamente metabolizzato a ramiprilato. Il picco della concentrazione plasmatica di ramiprilato si presenta entro 2-3 ore. La clearance del ramiprilato è altamente correlata al logaritmo del peso corporeo ($p<0,01$) così come della dose ($p<0,001$). La clearance ed il volume di distribuzione aumentano all'aumentare dell'età dei bambini per ogni gruppo di dose. La dose di 0,05 mg/kg nei bambini fa raggiungere livelli di esposizione comparabili a quelli riscontrati negli adulti trattati con 5 mg di ramipril. La dose di 0,2 mg/kg nei bambini si traduce in livelli di esposizione maggiori rispetto alla massima dose raccomandata pari a 10 mg al giorno per gli adulti.



Documento reso disponibile da AIFA il 02/05/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

Idroclorotiazide

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

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

Biotrasformazione
Idroclorotiazide ha un metabolismo epatico trascurabile.

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

*Pazienti con danno renale (vedere paragrafo 4.2)*
L'escrezione renale di idroclorotiazide è ridotta nei pazienti con funzione renale compromessa 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 compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2)*
In pazienti con cirrosi epatica la farmacocinetica di idroclorotiazide non è modificata significativamente. La farmacocinetica di idroclorotiazide non è stata studiata in pazienti con scompenso cardiaco.

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

**5.3 Dati preclinici di sicurezza**
Nei ratti e nei topi l'associazione di ramipril e idroclorotiazide non ha prodotto tossicità acuta fino a 10.000 mg/kg. Studi di somministrazione di dosi ripetute condotti in ratti e scimmie hanno rivelato solo alterazioni nel bilancio degli elettroliti.
Non sono stati condotti studi di mutagenicità e carcinogenicità con l'associazione poiché gli studi con i componenti singoli non hanno mostrato rischi.
Studi sulla riproduzione in ratti e conigli hanno mostrato che l'associazione è leggermente più tossica di ciascuno dei singoli componenti ma nessuno studio ha mostrato un effetto teratogeno dell'associazione.

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



Documento reso disponibile da AIFA il 02/05/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Ipromellosa, amido pregelatinizzato, cellulosa microcristallina, sodio stearilfumarato.

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister termoformati di alluminio/PVC.
Herzaplus 2,5 mg + 12,5 mg compresse: 14 compresse divisibili in blister
Herzaplus 5 mg + 25 mg compresse: 14 compresse divisibili in blister

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Epifarma S.r.l. – Via San Rocco,6 – 85033 Episcopia (PZ)

## 8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

HERZAPLUS 2,5 mg + 12,5 mg compresse: 14 compresse divisibili AIC n. 038362012
HERZAPLUS 5 mg + 25 mg compresse: 14 compresse divisibili AIC n. 038362024

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

Data della prima autorizzazione: 20/07/2009
Data del rinnovo più recente: 22/01/2018

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 02/05/2019
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*