

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRIAATEC 2,5 mg compresse. TRIATEC 5 mg compresse. TRIATEC 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene ramipril 2,5 mg. Ogni compressa contiene ramipril 5 mg. Ogni compressa contiene ramipril 10 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

2,5 mg compresse. Compresse oblunghe, da gialle a giallastre, di dimensioni 8 x 4 mm con linea di frattura, contrassegnate sul lato superiore con 2,5 e logo della società e sul lato inferiore con HMR e 2,5. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

5 mg compresse. Compresse oblunghe, rosso chiaro, di dimensioni 8 x 4 mm con linea di frattura, contrassegnate sul lato superiore con 5 e logo della società e sul lato inferiore con HMP e 5. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

10 mg compresse. Compresse oblunghe, da bianche a quasi bianche, di dimensioni 7 x 4,5 mm con linea di frattura, contrassegnate sul lato superiore con HMO/HMO. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'ipertensione.
- Prevenzione cardiovascolare: riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare in pazienti con:
 - patologie cardiovascolari aterotrombotiche conclamate (pregresse patologie coronariche o ictus, o patologie vascolari periferiche) o
 - diabete con almeno un fattore di rischio cardiovascolare (vedere paragrafo 5.1)
- Trattamento delle patologie renali:
 - Nefropatia glomerulare diabetica incipiente, definita dalla presenza di microalbuminuria
 - Nefropatia glomerulare diabetica conclamata, definita da macroproteinuria in pazienti con almeno un fattore di rischio cardiovascolare (vedere paragrafo 5.1)
 - Nefropatia glomerulare non diabetica conclamata definita da macroproteinuria $\geq 3\text{g}/\text{die}$ (vedere paragrafo 5.1).
- Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.
- Prevenzione secondaria dopo infarto miocardico acuto: riduzione della mortalità dopo la fase acuta dell'infarto miocardico in pazienti con segni clinici di insufficienza cardiaca quando iniziato dopo 48 ore dall'insorgenza dell'infarto miocardico acuto

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia. Si raccomanda che TRIATEC venga assunto ogni giorno alla stessa ora. TRIATEC può essere assunto prima, durante o dopo i pasti, perché l'assunzione di cibo non modifica la sua biodisponibilità (vedere paragrafo 5.2). TRIATEC deve essere deglutito con un liquido e non deve essere masticato o sbriciolato.

Adulti

Pazienti in trattamento con un diuretico. Dopo l'inizio del trattamento con TRIATEC si può verificare ipotensione; questa è più probabile in pazienti trattati contemporaneamente con un diuretico. Per questi pazienti è raccomandata quindi cautela in quanto possono presentare deplezione di volume plasmatico e/o di sali. Il diuretico dovrebbe essere sospeso, se possibile, 2 o 3 giorni prima dell'inizio della terapia con TRIATEC (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti ipertesi nei quali il diuretico non è stato sospeso la terapia con TRIATEC deve essere iniziata con la dose di 1,25 mg. Si devono monitorare la funzione renale e il potassio sierico. La dose successiva di TRIATEC deve essere aggiustata in base al valore di pressione arteriosa che si vuole raggiungere.

Iperensione. La dose deve essere individualizzata in accordo con il profilo del paziente (vedere paragrafo 4.4) ed il controllo della pressione arteriosa. TRIATEC può essere usato in monoterapia o in combinazione con altre classi di farmaci antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Dose iniziale. Il trattamento con TRIATEC deve essere iniziato gradualmente, con una dose iniziale raccomandata di 2,5 mg al giorno. Pazienti con una iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone possono presentare un calo eccessivo della pressione arteriosa dopo l'assunzione della dose iniziale. Per questi pazienti si raccomanda una dose iniziale di 1,25 mg, e che l'inizio del trattamento avvenga sotto il controllo del medico (vedere paragrafo 4.4).

Titolazione e dose di mantenimento. La dose può essere raddoppiata ad intervalli di 2-4 settimane in modo da raggiungere progressivamente il valore di pressione arteriosa richiesto; la dose massima di TRIATEC è di 10 mg al giorno. La dose viene di solito assunta in mono somministrazione giornaliera.

Prevenzione cardiovascolare

Dose iniziale La dose iniziale raccomandata è di 2,5 mg di TRIATEC una volta al giorno.

Titolazione e dose di mantenimento. Il dosaggio deve essere gradualmente incrementato nel paziente sulla base della tollerabilità del principio attivo. Si raccomanda di raddoppiare la dose dopo una o due settimane di trattamento e - dopo ulteriori due o tre settimane - di incrementarla fino al raggiungimento della dose target di mantenimento di 10 mg di TRIATEC una volta al giorno.

Vedere anche la posologia descritta sopra per i pazienti trattati con un diuretico.

Trattamento delle patologie renali

In pazienti con diabete e microalbuminuria:

Dose iniziale La dose iniziale raccomandata è di 1,25 mg di TRIATEC una volta al giorno.

Titolazione e dose di mantenimento Il dosaggio deve essere gradualmente incrementato nel paziente sulla base della tollerabilità del principio attivo. Si raccomanda di raddoppiare la dose singola giornaliera a 2,5 mg dopo due settimane e dopo ulteriori due settimane a 5 mg.

In pazienti con diabete ed almeno un fattore di rischio cardiovascolare

Dose iniziale La dose iniziale raccomandata è 2,5 mg di TRIATEC una volta al giorno.

Titolazione e dose di mantenimento. Il dosaggio deve essere gradualmente incrementato nel paziente sulla base della tollerabilità del principio attivo. Si raccomanda di raddoppiare la dose singola giornaliera a 5 mg di TRIATEC dopo una o due settimane e quindi a 10 mg di TRIATEC dopo ulteriori due o tre settimane. La dose giornaliera target è 10 mg.

In pazienti con nefropatia non diabetica, definita da macroproteinuria $\geq 3g/die$

Dose iniziale La dose iniziale raccomandata è 1,25 mg di TRIATEC una volta al giorno.

Titolazione e dose di mantenimento Il dosaggio deve essere gradualmente incrementato nel paziente sulla base della tollerabilità del principio attivo. Si raccomanda di raddoppiare la dose singola giornaliera a 2,5 mg dopo due settimane e quindi a 5 mg dopo ulteriori due settimane.

Insufficienza cardiaca sintomatica

Dose iniziale In pazienti stabilizzati con terapia diuretica, la dose iniziale raccomandata è 1,25 mg al giorno.

Titolazione e dose di mantenimento TRIATEC deve essere titolato mediante il raddoppio della dose ogni una o due settimane fino ad una dose massima giornaliera di 10 mg. Sono preferibili due somministrazioni al giorno.

Prevenzione secondaria in pazienti con pregresso infarto miocardico acuto e con insufficienza cardiaca

Dose iniziale Dopo 48 ore dall'infarto del miocardio, in pazienti clinicamente ed emodinamicamente stabili, la dose iniziale è 2,5 mg due volte al giorno per tre giorni. Se la dose iniziale da 2,5 mg non è tollerata, deve essere somministrata una dose da 1,25 mg due volte al giorno per due giorni prima di aumentarla a 2,5 mg e a 5 mg due volte al giorno. Se la dose non può essere aumentata a 2,5 mg due volte al giorno il trattamento deve essere interrotto. Vedere anche la posologia descritta sopra per i pazienti trattati con un diuretico.

Titolazione e dose di mantenimento La dose giornaliera è successivamente aumentata raddoppiandola ad intervalli da uno a tre giorni fino alla dose di mantenimento di 5 mg due volte al giorno. Quando possibile, la dose di mantenimento viene suddivisa in due somministrazioni al giorno. Se la dose non può essere aumentata a 2,5mg due volte al giorno il trattamento deve essere interrotto. Non esiste ancora un'esperienza sufficiente nel trattamento di pazienti con un'insufficienza cardiaca grave (NYHA IV) immediatamente dopo infarto del miocardio. Se si decide di trattare questi pazienti si raccomanda di iniziare la terapia con una dose da 1,25 mg una volta al giorno e di esercitare particolare cautela in ogni incremento di dose.

Popolazioni speciali

Pazienti con funzionalità renale compromessa

La dose giornaliera in pazienti con insufficienza renale deve essere basata sulla clearance della creatinina (vedere paragrafo 5.2):

- se la clearance della creatinina è ≥ 60 ml/min, non è necessario aggiustare la dose iniziale (2,5 mg/die); la dose massima giornaliera è di 10 mg;
- se la clearance della creatinina è compresa tra 30-60 ml/min non è necessario aggiustare la dose iniziale (2,5 mg/die); la dose massima giornaliera è di 5 mg;
- se la clearance della creatinina è compresa tra 10-30 ml/min, la dose iniziale è 1,25 mg /die e la dose massima giornaliera è di 5 mg;
- In pazienti ipertesi in emodialisi: ramipril è scarsamente dializzabile; la dose iniziale è 1,25 mg/die e la dose massima giornaliera è di 5 mg; la specialità medicinale deve essere somministrata poche ore dopo l'effettuazione della dialisi.

Pazienti con ridotta funzionalità epatica (vedere paragrafo 5.2) Nei pazienti con insufficienza epatica il trattamento con TRIATEC deve essere iniziato solo sotto stretto controllo medico e la dose massima giornaliera di TRIATEC è 2,5 mg.

Popolazione anziana La dose iniziale deve essere la più bassa e la successiva titolazione deve essere molto graduale a causa della maggiore probabilità di effetti indesiderati in particolare in pazienti molto anziani o debilitati. Deve essere presa in considerazione una dose iniziale ridotta di ramipril di 1,25 mg.

Popolazione pediatrica La sicurezza e l'efficacia di ramipril nei bambini non è stata ancora stabilita. I dati al momento disponibili per Triatec sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1, 5.2 e 5.3 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione specifica riguardante la posologia.

Modo di somministrazione Uso orale

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altri ACE-inibitori (inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina).
- Riscontro anamnestico di angioedema (ereditario, idiopatico o pregresso angioedema con ACE inibitori o AIIRAs).
- 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 rene unico funzionante.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Ramipril non deve essere usato in pazienti con ipotensione o emodinamicamente instabili
- L'uso concomitante di Triatec 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 antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRAs) 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/AIIRAs. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori/AIIRAs deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

- **Pazienti particolarmente a rischio di ipotensione**

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

I pazienti con iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone sono a rischio di un notevole calo acuto della pressione arteriosa e nel deterioramento della funzione renale dovuto all'ACE inibizione, specialmente quando l'ACE inibitore o un diuretico in associazione

sono somministrati per la prima volta o al primo incremento della dose. Deve essere prevista un'attivazione rilevante del sistema renina-angiotensina-aldosterone ed è necessaria una supervisione medica che includa il monitoraggio della pressione per esempio in:

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

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).

- *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.

- *Insufficienza cardiaca transitoria o persistente post infarto miocardico*

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

La fase iniziale del trattamento richiede un attento controllo medico.

- *Popolazione anziana*

Vedere paragrafo 4.2.

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 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.

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 (ad es. rigonfiamento delle vie aeree e della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) 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 neprililina (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, TRIATEC 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 TRIATEC, è stato riportato angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti hanno presentato dolore addominale (con o senza nausea o vomito).

Reazioni anafilattiche durante terapie desensibilizzanti

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

Monitoraggio elettrolitico: Iperkaliemia

Iperkaliemia è stata osservata in alcuni pazienti trattati con ACE inibitori incluso TRIATEC. I pazienti a rischio di iperkaliemia includono i soggetti con insufficienza renale, 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 come disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica. Se l'uso di una delle sopraccitate sostanze è ritenuto necessario è raccomandato 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.

Neutropenia/agranulocitosi

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

Differenze etniche

Gli ACE inibitori causano una maggiore incidenza di angioedema nei pazienti neri rispetto a quelli non neri. Come altri ACE inibitori, ramipril può essere meno efficace nell'abbassare la pressione nelle popolazioni nere rispetto a quelle non nere, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza nelle popolazioni nere di ipertensione a basso livello di renina.

Tosse

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

Contenuto di sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperkaliemia 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 Triatec.

Trattamenti extracorporei che portano al contatto tra sangue e 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 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 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 (ad es. isoproterenolo, dobutamide, dopamide, adrenalina) che possono ridurre l'effetto antipertensivo di TRIATEC: si raccomanda il monitoraggio della pressione arteriosa.

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.

Antidiabetici inclusa insulina: Possono verificarsi reazioni ipoglicemiche. Pertanto, si raccomanda un monitoraggio della glicemia.

Farmaci antinfiammatori non steroidei ed acido acetilsalicilico: deve essere prevista una possibile riduzione dell'effetto antipertensivo di TRIATEC. 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.

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 neprililina (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

TRIA TEC 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 sul 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 accertata 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 monitorati per l'ipotensione, l'oliguria e l'iperkaliemia (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Poiché le informazioni sull'uso di ramipril durante l'allattamento sono insufficienti (vedere paragrafo 5.2), TRIATEC non è raccomandato ed è preferibile ricorrere a trattamenti alternativi con profilo di sicurezza meglio stabilito durante l'allattamento, specialmente quando si allatta un neonato o un neonato pretermine.

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

Alcuni effetti indesiderati (per es. sintomi del calo pressorio quali capogiri) possono interferire con la capacità di concentrazione e di reazione del paziente e perciò rappresentano un rischio in situazioni in cui queste capacità siano particolarmente importanti (per es. 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 di ramipril include tosse secca persistente e reazioni dovute all'ipotensione. Reazioni avverse gravi comprendono angioedema, iperkaliemia, 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 convenzione:

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	Rari	Molto rari	Non nota
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>		Eosinofilia	Diminuzione del numero dei globuli bianchi (quale neutropenia o agranulocitosi), diminuzione del numero dei globuli rossi, diminuzione della concentrazione di emoglobina, diminuzione del numero delle piastrine.		Depressione del midollo osseo, pancitopenia, anemia emolitica.
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>					Reazioni anafilattiche o anafilattoidi, anticorpi antinucleo aumentati
<u>Patologie endocrine</u>					Sindrome da secrezione inappropriata di ormone antidiuretico (SIADH)
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>	Potassio ematico aumentato	Anoressia, diminuzione dell'appetito			Sodio ematico diminuito
<u>Disturbi psichiatrici</u>		Umore depresso, ansia, nervosismo, irrequietezza, disturbi del sonno inclusa sonnolenza	Stato confusionale		Disturbi dell'attenzione
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	Cefalea, capogiri	Vertigini, parestesia, ageusia, disgeusia	Tremore, disordini dell'equilibrio		Ischemia cerebrale quale ictus ischemico e attacco ischemico transitorio, alterazioni delle capacità psicomotorie, sensazione di bruciore, parosmia
<u>Patologie dell'occhio</u>		Disturbi della vista inclusa visione offuscata	Congiuntivite		
<u>Patologie dell'orecchio e del labirinto</u>			Danni all'udito, tinnito		
<u>Patologie cardiache</u>		Ischemia miocardica quale angina pectoris o infarto del miocardio, tachicardia, aritmia, palpitazioni, edema periferico			
<u>Patologie vascolari</u>	Ipotensione, pressione arteriosa ortostatica diminuita, sincope	Rossore	Stenosi vascolare, ipoperfusione, vasculite		Fenomeno di Raynaud
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>	Tosse secca non produttiva, bronchite, sinusite, dispnea	Broncospasmo incluso aggravamento dell'asma, congestione nasale			

Classificazione per sistemi e organi	Comuni	Non comuni	Rari	Molto rari	Non nota
<u>Patologie gastrointestinali</u>	Inflammatione gastrointestinale, disturbi della digestione, disturbi addominali, dispepsia, diarrea, nausea, vomito	Pancreatite (con gli ACE inibitori sono stati riportati molto eccezionalmente casi ad esito fatale), aumento degli enzimi pancreatici, angioedema del piccolo intestino, dolore nella parte alta dell'addome quale gastrite, stipsi, secchezza delle fauci.	Glossite		Afte, stomatiti
<u>Patologie epatobiliari</u>		Aumento degli enzimi epatici e/o della bilirubina coniugata	Ittero colestatico, danno epatocellulare		Insufficienza epatica acuta, epatite colestatica o citolitica (l'esito fatale è stato molto eccezionale)
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	Rash in particolare maculo-papulare	Angioedema; in casi veramente eccezionali, l'ostruzione delle vie aeree dovuta all'angioedema può avere esito fatale; prurito, iperidrosi.	Dermatite esfoliativa, orticaria, onicolisi	Fotosensibilizzazione	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pemfigo, aggravamento della psoriasi, dermatite psoriasiforme, esantema o enantema pemfigoide o lichenoidale, alopecia
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>	Spasmi muscolari, mialgia	Artralgia			
<u>Patologie renali e urinarie</u>		Danno renale inclusa insufficienza renale acuta, aumento della produzione di urine, peggioramento di proteinuria preesistente, urea ematica aumentata creatinina ematica aumentata			
<u>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</u>		Impotenza erettile transitoria, diminuzione della libido			Ginecomastia
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	Dolore al petto, affaticamento	Piressia	Astenia		

Popolazione pediatrica

La sicurezza di ramipril è stata monitorata in 325 bambini e adolescenti, di età compresa tra 2-16 anni in 2 studi clinici. Anche se la natura e la gravità degli eventi avversi sono simili a quelli degli adulti, la frequenza dei seguenti eventi è maggiore nei bambini:

- Tachicardia, congestione nasale e rinite, "comune" (cioè $\geq 1/100$, $< 1/10$) nella popolazione pediatrica, e "non comune" (cioè $\geq 1/1000$, $< 1/100$) nella popolazione adulta
- Congiuntivite "comune" (cioè $\geq 1/100$, $< 1/10$) nella popolazione pediatrica e "raro" (cioè $\geq 1/10000$, $< 1/1000$) nella popolazione adulta.
- Tremore e orticaria "non comune" (cioè $\geq 1/1000$, $< 1/100$) nella popolazione pediatrica, e "raro" (cioè $\geq 1/10000$, $< 1/1000$) nella popolazione adulta.

Il profilo di sicurezza globale per ramipril nei pazienti pediatrici non differisce significativamente 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi associati al sovradosaggio di ACE inibitori possono includere vasodilatazione periferica eccessiva (con marcata ipotensione, shock), bradicardia, alterazione degli elettroliti, scompenso renale.

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 adrenengici 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; codice A.T.C.: C09AA05

Meccanismo d'azione.

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.

Effetti farmacodinamici.

Proprietà antipertensive: La somministrazione di ramipril determina una marcata riduzione delle resistenze arteriose periferiche. Generalmente non subiscono notevoli modifiche né il flusso plasmatico renale, né la 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 o 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 di trattamento.

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.

Insufficienza cardiaca: Ramipril ha mostrato di essere efficace, in aggiunta alla terapia convenzionale con diuretici e glucosidi cardiaci, in pazienti con classi funzionali II-IV definite dalla New-York Heart Association. Il farmaco ha avuto effetti benefici sull'emodinamica cardiaca (diminuzione della pressione di riempimento dei ventricoli sinistro e destro, riduzione della resistenza vascolare totale periferica, aumento della portata cardiaca, e miglioramento dell'indice cardiaco). Riduce inoltre l'attivazione neuroendocrina.

Efficacia e sicurezza clinica

Prevenzione cardiovascolare/nefroprotezione:

È stato condotto uno studio di prevenzione controllato con placebo (lo studio HOPE) in cui ramipril è stato aggiunto alla terapia standard in più di 9.200 pazienti. Pazienti con un aumentato rischio di patologie cardiovascolari conseguenti a patologie cardiovascolari aterosclerotiche (coronaropatia, ictus o patologie vascolari periferiche) o diabete mellito con almeno un fattore di rischio aggiuntivo (microalbuminuria documentata, ipertensione, livello del colesterolo totale elevato, basso livello di colesterolo HDL, o fumo), sono stati inclusi nello studio.

Lo studio ha mostrato che il ramipril diminuisce in maniera statisticamente significativa l'incidenza dell'infarto miocardico, la morte per cause cardiovascolari e l'ictus, da soli o combinati (eventi primari combinati).

Studio HOPE: principali risultati

	Ramipril %	Placebo %	rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)	p-value
Tutti i pazienti	n = 4,645	n = 4,652		
Evento primario combinato	14.0	17.8	0.78 (0.70 – 0.86)	<0.001
<i>Infarto del miocardio</i>	9.9	12.3	0.80 (0.70-0.90)	<0.001
<i>Morte per cause cardiovascolari</i>	6.1	8.1	0.74 (0.64-0.87)	<0.001
<i>Ictus</i>	3.4	4.9	0.68 (0.56-0.84)	<0.001
Endpoint secondari				
<i>Morte per ogni causa</i>	10.4	12.2	0.84 (0.75-0.95)	0.005
<i>Necessità di rivascolarizzazione</i>	16.0	18.3	0.85 (0.77-0.94)	0.002
<i>Ospedalizzazione per angina instabile</i>	12.1	12.3	0.98 (0.87-1.10)	NS
<i>Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca</i>	3.2	3.5	0.88 (0.70-1.10)	0.25
<i>Complicazioni collegate al diabete</i>	6.4	7.6	0.84 (0.72-0.98)	0.03

Lo studio MICRO – HOPE, un sottostudio predefinito dallo studio HOPE, ha valutato l'effetto dell'aggiunta del ramipril 10 mg all'attuale regime verso placebo in 3.577 pazienti con età ≥ 55 anni (senza limite superiore di età), la maggioranza con diabete di tipo 2 (e almeno un altro fattore di rischio CV) normotesi o ipertesi.

L'analisi primaria dei risultati ha mostrato che 117 (6,5%) partecipanti trattati con ramipril e 149 (8,4%) trattati con placebo hanno sviluppato nefropatia conclamata, che corrisponde a una Riduzione del Rischio Relativo (RRR) del 24%; 95% IC [3-40], $p = 0,027$.

Lo studio REIN, multicentrico randomizzato, in doppio cieco a gruppi paralleli, controllato con placebo, era mirato a dimostrare l'effetto del trattamento con ramipril sulla velocità di diminuzione della funzione glomerulare (GFR) in 352 pazienti normotesi o ipertesi (18-70 anni di età) con proteinuria lieve (cioè escrezione urinaria di proteine > 1 e < 3 g/24 ore) o grave (≥ 3 g/24 ore) dovuta a nefropatia cronica di origine non diabetica. Entrambe le sottopopolazioni sono state stratificate in modo prospettico.

L'analisi principale dei pazienti affetti dalla proteinuria più grave (strato prematuramente separato a causa del beneficio riscontrato nel gruppo del ramipril) ha mostrato che la velocità media di diminuzione del GFR per mese è stata più bassa con ramipril rispetto al placebo; $-0,54$ (0,66) vs. $-0,88$ (1,03) ml/min/mese, $p = 0,038$. La differenza tra gruppi è stata $0,34$ [0,03-0,65] per mese, e circa 4 ml/min/anno; il 23,1% dei pazienti nel gruppo del ramipril ha raggiunto l'endpoint secondario combinato di raddoppiamento della concentrazione basale della creatinina sierica e/o di insufficienza renale terminale (ESRD) (necessità di dialisi o di trapianto renale) contro il 45,5% nel gruppo del placebo ($p = 0,02$).

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS):

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

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Prevenzione secondaria dopo infarto miocardico acuto

Lo studio AIRE ha incluso più di 2.000 pazienti con segni clinici transitori/persistenti di insufficienza cardiaca dopo infarto miocardico documentato. Il trattamento con ramipril è iniziato 3-10 giorni dopo l'infarto miocardico acuto. Lo studio ha indicato che dopo un tempo medio di follow-up di 15 mesi la mortalità nei pazienti trattati con ramipril è stata del 16,9% mentre nei pazienti trattati con placebo è stata del 22,6%. Ciò significa una riduzione assoluta di mortalità di 5,7% e una riduzione del rischio relativo di 27% (CI di 95% [11- 40%]).

Popolazione pediatrica

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha coinvolto 244 pazienti pediatrici affetti da ipertensione (73% ipertensione primaria), di età compresa tra 6-16 anni, i pazienti hanno ricevuto in base al peso corporeo dosi basse, medie o alte di ramipril in modo da raggiungere le concentrazioni plasmatiche di ramiprilato corrispondenti ai dosaggi negli adulti di 1,25 mg, 5 mg e 20 mg. Al termine di 4 settimane, ramipril è risultato inefficace nel ridurre la pressione arteriosa sistolica, ma alla dose più elevata ha abbassato la pressione arteriosa diastolica. Sia le dosi medie che le dosi alte di ramipril hanno mostrato una significativa riduzione della pressione sistolica e diastolica nei bambini con ipertensione confermata.

Questo effetto non è stato osservato in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, a dosi incrementali, interrotto dopo 4 settimane, su 218 pazienti pediatrici di età compresa tra 6-16 anni (75% ipertensione primaria), dove le pressioni sistolica e diastolica hanno dimostrato un modesto rebound, ma non un ritorno statisticamente significativo al valore basale, in tutti e tre i livelli di dosi di ramipril testate in base al peso [bassa dose (0,625 mg - 2,5 mg), dose media (2,5 mg - 10 mg) o alta dose (5 mg - 20 mg)]. Il ramipril non ha mostrato una relazione dose/risposta lineare nella popolazione pediatrica studiata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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 ai pazienti con una normale funzione renale.

Pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2). In pazienti con funzione epatica alterata, la metabolizzazione del ramiprilato è ritardata, a causa della diminuzione dell'attività delle esterasi epatiche; in questi pazienti i livelli plasmatici del ramiprilato risultano aumentati. Le concentrazioni di picco del ramiprilato in questi pazienti, tuttavia, non sono differenti da quelle osservate nei soggetti con funzione epatica normale.

Allattamento

Una singola dose orale di ramipril ha prodotto un livello non rilevabile di ramipril e del suo metabolita nel latte materno. Tuttavia, l'effetto della somministrazione di dosi multiple non è noto.

Popolazione pediatrica

Il profilo farmacocinetico del ramipril è stato studiato in 30 pazienti pediatriche ipertesi, di età compresa tra 2 e 16 anni, di peso ≥ 10 kg. Dopo somministrazioni di dosi da 0,05 a 0,2 mg/kg, il ramipril è stato rapidamente e in gran parte metabolizzato a ramiprilato. Picchi di concentrazione plasmatica di ramiprilato si sono verificati entro 2-3 ore. La clearance del ramiprilato è altamente correlata al logaritmo del peso corporeo ($p < 0,01$) e alla dose ($p < 0,001$). La clearance e il volume di distribuzione sono aumentati con l'età dei bambini in ciascun gruppo di dosaggio. Con una dose di 0,05 mg/kg nei bambini si sono raggiunti livelli di esposizione analoghi a quelli osservati negli adulti trattati con 5 mg di ramipril. Con una dose di 0,2 mg/kg nei bambini si sono osservati livelli di esposizione superiori alla dose massima raccomandata di 10 mg al giorno negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione orale del ramipril si è rivelata priva di tossicità acuta nei roditori e nei cani. Sono stati condotti studi che prevedevano la somministrazione orale cronica in ratti, cani e scimmie. Sono state rilevate alterazioni degli elettroliti plasmatici nelle tre specie. Come espressione dell'attività farmacodinamica del ramipril, è stato evidenziato un ingrandimento pronunciato dell'apparato juxtaglomerulare nel cane e nella scimmia a partire da dosi giornaliere di 250 mg/kg. Ratti, cani e scimmie hanno tollerato dosi giornaliere di 2, 2,5 e 8 mg/kg rispettivamente senza effetti nocivi. Un danno renale irreversibile è stato osservato nei ratti molto giovani trattati con una singola dose di ramipril. Studi di tossicologia riproduttiva nel ratto, nel coniglio e nella scimmia non hanno rivelato proprietà teratogene. La fertilità non è stata modificata nei ratti maschi o femmine. La somministrazione di ramipril a ratti femmina durante il periodo di gestazione e di allattamento ha prodotto, alle dosi giornaliere di 50 mg/kg di peso corporeo o più alte, un danno renale irreversibile (dilatazione della pelvi renale) nella prole. Il test di mutagenicità, condotto utilizzando vari sistemi di prova, non ha fornito prove che il ramipril possieda proprietà mutagene o genotossiche.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

2,5 mg compresse: ipromellosa, amido di mais pregelatinizzato, cellulosa microcristallina, sodio stearilfumarato, ferro ossido giallo E172.

5 mg compresse: ipromellosa, amido di mais pregelatinizzato, cellulosa microcristallina, sodio stearilfumarato, ferro ossido rosso E 172.

10 mg compresse: ipromellosa, amido di mais pregelatinizzato, cellulosa microcristallina, sodio stearilfumarato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

2,5 mg: confezioni da 7, 10, 14, 15, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 60, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 compresse in blister PVC/alluminio,

5 mg: confezioni da 10, 14, 15, 18, 20, 21, 28, 30, 45, 50, 56, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 compresse in blister PVC/alluminio

10 mg: confezioni da 7, 10, 14, 15, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 56, 90, 98, 99, 100, 300, 320, 500 compresse in blister PVC/alluminio

2,5 mg: 500 compresse in flacone di vetro scuro tipo III (Eur.Ph.) con tappo a vite in HDPE.

5 mg: 500 compresse in flacone di vetro scuro tipo III (Eur.Ph.) con tappo a vite in HDPE .

10 mg: 28, 56, 500 compresse in flacone di vetro scuro tipo III (Eur.Ph.) con tappo a vite in HDPE.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Sanofi S.r.l. - Viale L. Bodio, 37/B – 20158 Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

027161191 – “2,5 mg compresse” – 7 compresse in blister PVC/AL

027161203 – “2,5 mg compresse” – 10 compresse in blister PVC/AL

027161215 – “2,5 mg compresse” – 14 compresse in blister PVC/AL

027161227 – “2,5 mg compresse” – 15 compresse in blister PVC/AL

027161239 – “2,5 mg compresse” – 18 compresse in blister PVC/AL

027161241 – “2,5 mg compresse” – 20 compresse in blister PVC/AL

027161052 – “2,5 mg compresse” – 28 compresse in blister PVC/AL

027161254 – “2,5 mg compresse” – 30 compresse in blister PVC/AL

027161266 – “2,5 mg compresse” – 45 compresse in blister PVC/AL

027161278 – “2,5 mg compresse” – 50 compresse in blister PVC/AL

027161280 – “2,5 mg compresse” – 60 compresse in blister PVC/AL

027161292 – “2,5 mg compresse” – 90 compresse in blister PVC/AL

027161304 – “2,5 mg compresse” – 98 compresse in blister PVC/AL

027161316 – “2,5 mg compresse” – 99 compresse in blister PVC/AL

027161328 – “2,5 mg compresse” – 100 compresse in blister PVC/AL
027161330 – “2,5 mg compresse” – 300 compresse in blister PVC/AL
027161088 – “2,5 mg compresse” – 320 compresse in blister PVC/AL
027161342 – “2,5 mg compresse” – 500 compresse in blister PVC/AL

027161355 – “5 mg compresse” – 10 compresse in blister PVC/AL
027161064 – “5 mg compresse” – 14 compresse in blister PVC/AL
027161367 – “5 mg compresse” – 15 compresse in blister PVC/AL
027161379 – “5 mg compresse” – 18 compresse in blister PVC/AL
027161381 – “5 mg compresse” – 20 compresse in blister PVC/AL
027161393 – “5 mg compresse” – 21 compresse in blister PVC/AL
027161405 – “5 mg compresse” – 28 compresse in blister PVC/AL
027161417 – “5 mg compresse” – 30 compresse in blister PVC/AL
027161429 – “5 mg compresse” – 45 compresse in blister PVC/AL
027161431 – “5 mg compresse” – 50 compresse in blister PVC/AL
027161443 – “5 mg compresse” – 56 compresse in blister PVC/AL
027161456 – “5 mg compresse” – 90 compresse in blister PVC/AL
027161468 – “5 mg compresse” – 98 compresse in blister PVC/AL
027161470 – “5 mg compresse” – 99 compresse in blister PVC/AL
027161482 – “5 mg compresse” – 100 compresse in blister PVC/AL
027161494 – “5 mg compresse” – 300 compresse in blister PVC/AL
027161090 – “5 mg compresse” – 320 compresse in blister PVC/AL
027161506 – “5 mg compresse” – 500 compresse in blister PVC/AL

027161518 – “10 mg compresse” – 7 compresse in blister PVC/AL
027161520 – “10 mg compresse” – 10 compresse in blister PVC/AL
027161532 – “10 mg compresse” – 14 compresse in blister PVC/AL
027161544 – “10 mg compresse” – 15 compresse in blister PVC/AL
027161557 – “10 mg compresse” – 18 compresse in blister PVC/AL
027161569 – “10 mg compresse” – 20 compresse in blister PVC/AL
027161076 – “10 mg compresse” – 28 compresse in blister PVC/AL
027161571 – “10 mg compresse” – 30 compresse in blister PVC/AL
027161583 – “10 mg compresse” – 45 compresse in blister PVC/AL
027161595 – “10 mg compresse” – 50 compresse in blister PVC/AL
027161607 – “10 mg compresse” – 56 compresse in blister PVC/AL
027161619 – “10 mg compresse” – 90 compresse in blister PVC/AL
027161621 – “10 mg compresse” – 98 compresse in blister PVC/AL
027161633 – “10 mg compresse” – 99 compresse in blister PVC/AL
027161645 – “10 mg compresse” – 100 compresse in blister PVC/AL
027161658 – “10 mg compresse” – 300 compresse in blister PVC/AL
027161102 – “10 mg compresse” – 320 compresse in blister PVC/AL
027161660 – “10 mg compresse” – 500 compresse in blister PVC/AL
027161684 – “2,5 mg compresse” – 500 compresse in flacone in vetro
027161696 – “5 mg compresse” – 500 compresse in flacone in vetro
027161708 – “10 mg compresse” – 28 compresse in flacone in vetro
027161710 – “10 mg compresse” – 56 compresse in flacone in vetro
027161722 – “10 mg compresse” – 500 compresse in flacone in vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data prima Autorizzazione:	1 Marzo 1990	Triatec 2,5 mg, 5 mg.
	23 Febbraio 2004	Triatec 10 mg
Data ultimo rinnovo:	31 Marzo 2012	

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2021

CLASSE DI RIMBORSABILITA'

TRIA TEC 2,5 mg - 28 compresse: A
TRIA TEC 5 mg - 14 compresse: A
TRIA TEC 10 mg - 28 compresse: A

REGIME DI DISPENSAZIONE

TRIA TEC 2,5 mg - 28 compresse: RR
TRIA TEC 5 mg - 14 compresse: RR
TRIA TEC 10 mg - 28 compresse: RR

PREZZO AL PUBBLICO:

TRIA TEC 2,5 mg - 28 compresse: 5,75 €
TRIA TEC 5 mg - 14 compresse: 3,40 €
TRIA TEC 10 mg - 28 compresse: 8,04 €

TRIA TEC HCT

ramipril/idroclorotiazide

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Triatec HCT 2,5 mg + 12,5 mg compresse

Triatec HCT 5 mg + 25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa 2,5 mg + 12,5 mg Compresse oblunghe, da bianche a quasi bianche, di dimensioni 8 x 4,4 mm con linea di frattura, contrassegnate su entrambi i lati con HNV e logo della società. La compressa può essere divisa in dosi uguali

Compressa 5 mg + 25 mg Compresse oblunghe, da bianche a quasi bianche, di dimensioni 10 x 5,6 mm con linea di frattura, contrassegnate su entrambi i lati con HNW e logo della società. La compressa può essere divisa in dosi uguali

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione. Questa associazione a dose fissa è indicata 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 Triatec HCT venga assunto una volta al giorno alla stessa ora, solitamente al mattino. Triatec HCT può essere assunto prima, durante o dopo i pasti, perché l'assunzione di cibo non modifica la sua biodisponibilità (vedere paragrafo 5.2).

Triatec HCT deve essere deglutito con un liquido. 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.

Triatec HCT 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 Triatec HCT. 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** Triatec HCT è controindicato in pazienti con grave danno renale a causa della presenza di idroclorotiazide (clearance della creatinina < 30ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Pazienti con compromissione della funzione renale possono richiedere dosi ridotte di Triatec HCT. 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 Triatec HCT 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. Triatec HCT 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** Non è raccomandato l'uso di Triatec HCT 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).
- 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).
- 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 Triatec HCT (vedere paragrafo 4.4).
- Grave compromissione epatica.
- Encefalopatia epatica.
- L'uso concomitante di Triatec HCT con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o danno 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 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.

- **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, 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 Triatec HCT. 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 di angioedema (ad es., gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) 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, Triatec HCT 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 Triatec HCT, 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 terapia con ACE inibitori. Prima della desensibilizzazione deve essere presa in considerazione una temporanea sospensione di Triatec HCT. **Tossicità respiratoria acuta** Dopo l'assunzione di idroclorotiazide sono stati segnalati casi severi molto rari di tossicità respiratoria acuta, compresa la sindrome da distress respiratorio acuto (acute distress respiratory syndrome, ARDS). L'edema polmonare si sviluppa generalmente entro pochi minuti od ore dall'assunzione di idroclorotiazide. All'esordio i sintomi comprendono dispnea, febbre, deterioramento polmonare e ipotensione. Se si sospetta la diagnosi di ARDS, Triatec HCT deve essere interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato. Non deve essere somministrato idroclorotiazide a pazienti che in precedenza hanno manifestato ARDS in seguito all'assunzione di idroclorotiazide. **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). **Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso** L'idroclorotiazide, una sulfonamide, può causare una reazione di idiosincrasia, che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, 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 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 o attivazione del lupus eritematoso sistemico. Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica. Cancro della pelle non melanoma In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC. I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8). Contenuto di sodio Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1). Associazioni controindicate 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 Triatec HCT. 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 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 sulfametossazolo, 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:* deve essere prevista una possibile riduzione dell'effetto antipertensivo di Triatec HCT. 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. *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 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 iponatremia 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 di 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 nepsilina (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 L'uso di Triatec HCT 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 uteroplacentare. **Allattamento** Triatec HCT 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 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 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 convenzione: 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>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</i>				Cancro cutaneo non melanoma* (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose) *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)
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		Diminuzione del numero di globuli bianchi, diminuzione del numero di globuli rossi, emoglobina ridotta, anemia emolitica, conta delle piastrine diminuita		Depressione del midollo osseo, neutropenia con agranulocitosi, pancitopenia, eosinofilia Emoconcentrazione 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 nutrizione</i>	Inadeguato controllo del diabete 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	Anoressia, diminuzione dell'appetito 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

Classificazione per sistemi e organi	Comuni	Non comuni	Molto rari	Non nota
<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 ageusia		Ischemia cerebrale che include ictus ischemico e attacco ischemico transitorio, capacità psicomotorie compromesse, parosmia
<i>Patologie dell'occhio</i>		Disturbo della vista inclusa visione offuscata, congiuntivite		Xantopsia, lacrimazione diminuita dovuta a idroclorotiazide, effusione coroidale, glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso e/o miopia acuta dovuti a idroclorotiazide
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>		Tinnito		Danni all'udito
<i>Patologie cardiache</i>		Ischemia miocardica che include: angina pectoris, tachicardia, aritmia, palpitazioni, edema periferico		Infarto del miocardio
<i>Patologie vascolari</i>		Ipotensione, pressione arteriosa ortostatica diminuita, 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	Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (vedere paragrafo 4.4)	Broncospasmo con aggravamento dell'asma Alveolite allergica, edema polmonare non cardiogeno dovuti a idroclorotiazide
<i>Patologie gastrointestinali</i>		Infiammazione gastrointestinale, disturbi della digestione, fastidio addominale, dispepsia, gastrite, nausea, stipsi 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 Scialoadenite 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, iperidrosi, eruzione cutanea, in particolare maculo-papulare, prurito, alopecia		Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pemfigo, aggravamento della psoriasi, dermatite esfoliativa, reazione di fotosensibilità, 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 dovuti 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/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, alterazioni degli elettroliti, scompenso renale, aritmia cardiaca, alterazioni della coscienza incluso coma, convulsioni cerebrali, paresi e ileo paralitico. In pazienti predisposti (ad esempio iperplasia prostatica) il sovradosaggio di idroclorotiazide può indurre ritenzione urinaria acuta. **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 adrenengici 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 vasoconstrictrice angiotensina II, e la degradazione del vasodilatatore bradichinina. La ridotta formazione di angiotensina II e l'inibizione della degradazione della bradichinina portano a vasodilatazione.

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

Idroclorotiazide

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

Effetti farmacodinamici

Ramipril

La somministrazione di ramipril determina una marcata riduzione delle resistenze arteriose periferiche. Generalmente, non subiscono notevoli modifiche né il flusso plasmatico renale, né l'indice di filtrazione glomerulare. La somministrazione di ramipril a pazienti ipertesi provoca riduzione della pressione arteriosa sia in posizione eretta sia in posizione supina, senza aumento compensatorio della frequenza cardiaca. Dopo una singola dose orale, nella maggior parte dei pazienti l'azione antipertensiva si manifesta dopo 1-2 ore dall'assunzione, raggiunge il massimo effetto dopo 3-6 ore e si protrae per almeno 24 ore. L'effetto antipertensivo massimo del trattamento continuo con ramipril si ottiene generalmente dopo 3-4 settimane. È stato dimostrato che l'effetto antipertensivo si mantiene per terapie protratte fino a 2 anni. L'interruzione brusca della terapia non provoca un aumento rapido di rimbalzo della pressione arteriosa.

Idroclorotiazide

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

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

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

Efficacia 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 somministrati 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.

Duplici 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 più frequentemente riportati nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Cancro cutaneo non melanoma

Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa ≥ 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 OR 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25.000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100.000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Ramipril

Assorbimento

Dopo somministrazione orale ramipril è rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale; il picco della concentrazione plasmatica di ramipril viene raggiunto entro un'ora. Sulla base del recupero urinario, l'assorbimento è pari ad almeno il 56% e non è influenzato in modo significativo dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale. La biodisponibilità del metabolita attivo ramiprilato, dopo somministrazione orale di 2,5 mg e 5 mg di ramipril, è del 45%. Le concentrazioni plasmatiche di picco del ramiprilato, unico metabolita attivo di ramipril, vengono raggiunte 2-4 ore dopo l'assunzione di ramipril. Le concentrazioni plasmatiche del ramiprilato allo stato stazionario dopo somministrazione una volta al giorno delle consuete dosi giornaliere di ramipril vengono raggiunte entro il quarto giorno di trattamento circa.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

L'escrezione dei metaboliti è principalmente per via renale. Le concentrazioni plasmatiche del ramiprilato diminuiscono in maniera polifasica. A causa del suo potente e saturabile legame all'ACE e della lenta dissociazione dall'enzima, il ramiprilato mostra una fase terminale di eliminazione prolungata a concentrazioni plasmatiche molto basse. Dopo somministrazione di dosi multiple giornaliere di ramipril, l'emivita effettiva delle concentrazioni del ramiprilato è stata di 13-17 ore per le dosi da 5-10 mg e più lunga per le dosi più basse da 1,25-2,5 mg. Questa differenza è legata alla capacità saturabile dell'enzima di legare il ramiprilato. Una singola dose orale di ramipril ha prodotto un livello non rilevabile di ramipril e del relativo metabolita nel latte materno. Tuttavia, l'effetto della somministrazione di dosi multiple non è noto. 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.

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

Ramipril + idroclorotiazide

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. 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. Non sono stati condotti studi di mutagenicità e carcinogenicità con l'associazione.

Ramipril

Test approfonditi di mutagenicità utilizzando diverse metodologie non hanno prodotto alcuna indicazione che ramipril possieda proprietà mutagene o genotossiche. Studi a lungo termine nel ratto e nel topo non hanno fornito alcuna indicazione di alcun effetto cancerogeno. Tubuli renali con cellule ossifile e tubuli con iperplasia cellulare ossifila nei ratti sono considerati una risposta ad alterazioni funzionali e cambiamenti morfologici, e non una risposta neoplastica o pre-neoplastica.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide non è risultata genotossica in vitro nel test di Ames di mutagenicità su ceppi di Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 e TA 1538 e nel test per le aberrazioni cromosomiche su cellule ovariche di criceto cinese (CHO), o in vivo nei test utilizzando cromosomi delle cellule germinali del topo, cromosomi del midollo osseo del criceto cinese e il gene del tratto letale recessivo legato al sesso della Drosophila. Sono stati ottenuti risultati positivi solo nei test in vitro CHO Sister Chromatid Exchange (clastogenicità) e Mouse Lymphoma Cell (mutagenicità), utilizzando concentrazioni di idroclorotiazide da 43 a 1300 µg/mL, e nel test di non disgiunzione sull'Aspergillus nidulans a una concentrazione non specificata. Studi di alimentazione di due anni su topi e ratti condotti sotto gli auspici del National Toxicology Program (NTP) degli Stati Uniti non hanno evidenziato alcuna evidenza di un potenziale cancerogeno dell'idroclorotiazide nelle femmine di topo (a dosi fino a circa 600 mg/kg/giorno) o nei maschi e femmine di ratti (a dosi fino a circa 100 mg/kg/giorno). L'NTP, tuttavia, ha trovato prove equivoche di epatocarcinogenicità nei topi maschi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Comprese 2,5 mg + 12,5 mg: Ipromellosa Amido di mais pregelatinizzato Cellulosa microcristallina Sodio stearilfumarato

Comprese 5 mg + 25 mg: Ipromellosa Amido di mais pregelatinizzato Cellulosa microcristallina Sodio stearilfumarato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

2,5 mg + 12,5 mg: confezioni da 10, 14, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 56, 60, 98, 99, 100, 300, 320 compresse in blister PVC/alluminio

5 mg + 25 mg: confezioni da 10, 14, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 56, 98, 99, 100, 300, 320 compresse in blister PVC/alluminio

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Sanofi S.r.l. Viale L. Bodio, 37/B -Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

028531198 –“2,5 mg+12,5 mg compresse”– 10 compresse in blister PVC/AL
028531010 –“2,5 mg+12,5 mg compresse”– 14 compresse in blister PVC/AL
028531200 –“2,5 mg+12,5 mg compresse”– 18 compresse in blister PVC/AL
028531212 –“2,5 mg+12,5 mg compresse”– 20 compresse in blister PVC/AL
028531224 –“2,5 mg+12,5 mg compresse”– 28 compresse in blister PVC/AL
028531236 –“2,5 mg+12,5 mg compresse”– 30 compresse in blister PVC/AL
028531248 –“2,5 mg+12,5 mg compresse”– 45 compresse in blister PVC/AL
028531251 –“2,5 mg+12,5 mg compresse”– 50 compresse in blister PVC/AL
028531263 –“2,5 mg+12,5 mg compresse”– 56 compresse in blister PVC/AL
028531275 –“2,5 mg+12,5 mg compresse”– 60 compresse in blister PVC/AL
028531287 –“2,5 mg+12,5 mg compresse”– 98 compresse in blister PVC/AL
028531299 –“2,5 mg+12,5 mg compresse”– 99 compresse in blister PVC/AL
028531301 –“2,5 mg+12,5 mg compresse”– 100 compresse in blister PVC/AL
028531313 –“2,5 mg+12,5 mg compresse”– 300 compresse in blister PVC/AL
028531174 –“2,5 mg+12,5 mg compresse”– 320 compresse in blister PVC/AL
028531325 –“5 mg+25 mg compresse”– 10 compresse in blister PVC/AL
028531022 –“5 mg+25 mg compresse”– 14 compresse in blister PVC/AL
028531337 –“5 mg+25 mg compresse”– 18 compresse in blister PVC/AL
028531349 –“5 mg+25 mg compresse”– 20 compresse in blister PVC/AL
028531352 –“5 mg+25 mg compresse”– 28 compresse in blister PVC/AL
028531364 –“5 mg+25 mg compresse”– 30 compresse in blister PVC/AL
028531376 –“5 mg+25 mg compresse”– 45 compresse in blister PVC/AL
028531388 –“5 mg+25 mg compresse”– 50 compresse in blister PVC/AL
028531390 –“5 mg+25 mg compresse”– 56 compresse in blister PVC/AL
028531402 –“5 mg+25 mg compresse”– 98 compresse in blister PVC/AL
028531414 –“5 mg+25 mg compresse”– 99 compresse in blister PVC/AL
028531426 –“5 mg+25 mg compresse”– 100 compresse in blister PVC/AL
028531438 –“5 mg+25 mg compresse”– 300 compresse in blister PVC/AL
028531186 –“5 mg+25 mg compresse”– 320 compresse in blister PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data prima autorizzazione: 31 Ottobre 1994

Data ultimo Rinnovo: 31 Marzo 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2024

CLASSE DI RIMBORSABILITA'

Triatec HCT 2,5 mg + 12,5 mg - 14 compresse: A

Triatec HCT 5 mg + 25 mg - 14 compresse: A

REGIME DI DISPENSAZIONE

Triatec HCT 2,5 mg + 12,5 mg - 14 compresse: RR

Triatec HCT 5 mg + 25 mg - 14 compresse: RR

PREZZO AL PUBBLICO

Triatec HCT 2,5 mg + 12,5 mg - 14 compresse: 2.85 €

Triatec HCT 5 mg + 25 mg - 14 compresse: 4.63 €

TRIA TEC HCT

ramipril/idroclorotiazide

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Triatec HCT 10 mg / 12,5 mg compresse

Triatec HCT 10 mg / 25 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di ramipril e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Ogni compressa contiene 10 mg di ramipril e 25 mg di idroclorotiazide.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa 10 mg / 12,5 mg

Comprese oblunghe di dimensioni di 8 mm x 4,4 mm, biplanari, di colore arancione, contrassegnate su un lato con "42/AV" e linea di frattura su entrambi i lati. La linea di frattura serve solo per facilitare la deglutizione e non per dividere la compressa in dosi uguali.

Compressa 10 mg / 25 mg

Comprese oblunghe di dimensioni di 10 mm x 5,6 mm, biplanari, di colore rosa, contrassegnate su un lato con "39/AV" e linea di frattura su entrambi i lati. La linea di frattura serve solo per facilitare la deglutizione e non per dividere la compressa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione. Questa associazione a dose fissa è indicata nei pazienti la cui pressione arteriosa è adeguatamente controllata con ramipril e idroclorotiazide assunti alla medesima dose.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia Si raccomanda che Triatec HCT venga assunto una volta al giorno alla stessa ora, solitamente al mattino. Triatec HCT può essere assunto prima, durante o dopo i pasti, perché l'assunzione di cibo non modifica la sua biodisponibilità (vedere paragrafo 5.2).

Triatec HCT 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) e con il controllo della pressione arteriosa. Triatec HCT 10 mg/12,5 mg compresse e Triatec HCT 10 mg/25 mg compresse devono essere somministrati con una compressa una volta al giorno. 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 Triatec HCT. Qualora la sospensione non fosse possibile, si raccomanda di iniziare il trattamento con la dose più bassa possibile di ramipril (1,25 mg al giorno) in associazione libera. 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* Danno renale grave: Triatec HCT è controindicato in pazienti con grave danno renale a causa della presenza di idroclorotiazide (clearance della creatinina < 30ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Danno renale moderato: 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; quindi Triatec HCT 10 mg/12,5 mg compresse e Triatec HCT 10 mg/25 mg compresse non devono essere usati in pazienti con danno renale moderato. *Pazienti con compromissione epatica* Compromissione epatica lieve o moderata: Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, il trattamento con ramipril e idroclorotiazide 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; quindi dosi maggiori compresi Triatec HCT 10 mg/12,5 mg compresse e Triatec HCT 10 mg/25 mg compresse non devono essere usate in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Compromissione epatica grave: Triatec HCT 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* Non è raccomandato l'uso di Triatec HCT in bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età in mancanza di dati sufficienti di sicurezza ed efficacia.

Modo di somministrazione Uso orale

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altri ACE inibitori (inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina), ad idroclorotiazide, ad altri diuretici tiazidici, alle sulfonamidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Riscontro anamnestico di angioedema (ereditario, idiopatico o pregresso angioedema con ACE inibitori o AIIRA).
- 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).
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- Grave danno renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min in pazienti non in trattamento dialitico) (vedere paragrafo 4.2).
- Alterazioni degli elettroliti clinicamente rilevanti che potrebbero peggiorare in seguito al trattamento con Triatec HCT (vedere paragrafo 4.4).
- Grave compromissione epatica,
- Encefalopatia epatica,
- L'uso concomitante di Triatec HCT con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o danno 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 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 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 del peggioramento della funzione renale dovuto all'ACE inibizione, specialmente quando l'ACE inibitore o un diuretico in associazione sono somministrati per la prima volta o al primo incremento della dose. Deve essere prevista un'attivazione rilevante del sistema renina-angiotensina-aldosterone ed è necessaria una supervisione medica che includa il monitoraggio della pressione per esempio in:

- pazienti con 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.

- **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 il dosaggio deve essere aggiustato 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 funzione 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 4.2 e 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 dimostrato che le tiazidi aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, che può determinare ipomagnesemia. **Monitoraggio degli elettroliti: Iperkaliemia** Iperkaliemia è stata osservata in alcuni pazienti trattati con ACE inibitori incluso Triatec HCT. 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 concomitante di una delle sopraccitate sostanze è ritenuto necessario è raccomandato un regolare monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5). **Monitoraggio degli elettroliti: Iponatriemia** La sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) e la successiva iponatremia è stata osservata in alcuni pazienti trattati con ramipril. Si raccomanda che i livelli di sodio nel siero siano monitorati regolarmente nei pazienti anziani e in altri pazienti a rischio di iponatremia. **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 (ad es., gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) 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 neprililina (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, Triatec HCT 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 Triatec HCT, 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 terapia con ACE inibitori. Prima della desensibilizzazione deve essere presa in considerazione una temporanea sospensione di Triatec HCT. **Tossicità respiratoria acuta** Dopo l'assunzione di idroclorotiazide sono stati segnalati casi severi molto rari di tossicità respiratoria acuta, compresa la sindrome da distress respiratorio acuto (acute distress respiratory syndrome, ARDS). L'edema polmonare si sviluppa generalmente entro pochi minuti od ore dall'assunzione di idroclorotiazide. All'esordio i sintomi comprendono dispnea, febbre, deterioramento polmonare e ipotensione. Se si sospetta la diagnosi di ARDS, Triatec HCT deve essere interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato. Non deve essere somministrato idroclorotiazide a pazienti che in precedenza hanno manifestato ARDS in seguito all'assunzione di idroclorotiazide. **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 funzione 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). *Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso* L'idroclorotiazide, una sulfonamide, può causare una reazione di idiosincrasia, che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, 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 frequenza di angioedema nei pazienti neri rispetto a quelli non neri. Come altri ACE inibitori, ramipril può essere meno efficace nell'abbassare la pressione nelle popolazioni nere rispetto a quelle non nere, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza nelle popolazioni nere di ipertensione con basso livello di renina. *Atleti* Idroclorotiazide può determinare positività ai test anti-doping. *Effetti metabolici ed endocrini* La terapia con tiazidi può compromettere la tolleranza al glucosio. In pazienti diabetici può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio di insulina o dei farmaci ipoglicemizzanti orali. Un diabetico mellito latente può divenire manifesto durante la terapia con tiazidi. Aumenti dei livelli di colesterolo e trigliceridi sono stati associati alla terapia con diuretici tiazidici. In alcuni pazienti in terapia con tiazidi si può verificare iperuricemia o si può manifestare una gotta conclamata. *Tosse* Con l'uso degli ACE inibitori è stata 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. *Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)* Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica. *Cancro della pelle non melanoma* In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC. I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

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* 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 Triatec HCT. 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 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 sulfametossazolo, 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:* deve essere prevista una possibile riduzione dell'effetto antipertensivo di Triatec HCT. 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. *Anticoagulanti orali:* l'effetto degli anticoagulanti orali può essere diminuito dall'uso concomitante di idroclorotiazide. *Corticosteroidi, ACTH, amfotericina B, carbenoxolone, elevate quantità di liquirizia, lassativi (in caso di uso prolungato) e altre sostanze con effetto kaliuretico o che diminuiscono il potassio plasmatico:* 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 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:* si può prevedere 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 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 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 di potassio sierico. *Inibitori di mTOR o vildagliptin:* è possibile un aumento del rischio di angioedema in pazienti che assumono contem-

poraneamente 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 neprilisin (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 L'uso di Triatec HCT 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 accertata 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 anche paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente osservati per quanto riguarda ipotensione, oliguria e 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** Triatec HCT 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 della sulfonamide, ipokaliemia e ittero nucleare. A causa della possibilità di reazioni gravi 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

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Alcuni effetti avversi (per es. alcuni sintomi del calo pressorio quali capogiri) possono compromettere 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 delle reazioni avverse è definita utilizzando la seguente convenzione:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno dei gruppi di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Molto raro	Non nota
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</i>				Cancro cutaneo non melanoma* (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose) *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).
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		Diminuzione del numero di globuli bianchi, diminuzione del numero di 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.
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>				Reazioni anafilattiche o anafilattoidi a ramipril oppure reazioni anafilattiche a idroclorotiazide, aumento degli anticorpi antinucleo
<i>Patologie endocrine</i>				Sindrome da secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico (SIADH)

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Molto raro	Non nota
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	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 Diminuzione della kaliemia, della sete dovuti a idroclorotiazide	Aumento della kaliemia dovuta a ramipril	Diminuzione della sodiemia Glicosuria, 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, ageusia.		Ischemia cerebrale quale ictus ischemico e attacco ischemico transitorio, compromissione delle capacità psicomotorie, parosmia
<i>Patologie dell'occhio</i>		Disturbi della vista inclusa visione offuscata, congiuntivite		Xantopsia, lacrimazione diminuita dovuta a idroclorotiazide, effusione coroidale, glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso e/o miopia acuta dovuti a idroclorotiazide
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>		Tinnito		Danni all'udito
<i>Patologie cardiache</i>		Ischemia miocardica quale 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	Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (vedere paragrafo 4.4)	Broncospasma con aggravamento dell'asma Alveolite allergica, edema polmonare non cardiogeno dovuto a idroclorotiazide
<i>Patologie gastrointestinali</i>		Infiammazione gastrointestinale, disturbi della digestione, fastidio addominale, dispepsia, gastrite, nausea, stipsi. Gengivite dovuta a idroclorotiazide	Vomito, stomatite aftosa, glossite, diarrea, dolore nella parte alta dell'addome, secchezza della bocca.	Pancreatite (con gli ACE inibitori sono stati riportati eccezionalmente casi ad esito fatale), aumento degli enzimi pancreatici, angioedema del piccolo intestino. Scialoadenite 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, 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 fotosensibilizzazione, oncolisi, esantema o enantema pemfigoide o lichenoidi, 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, aumento della produzione di urine, aumento dell'azotemia, aumento della creatinemia		Peggioramento di proteinuria preesistente Nefrite interstiziale dovuta a idroclorotiazide

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Molto raro	Non nota
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		

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 <http://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, alterazioni degli elettroliti, insufficienza renale, aritmia cardiaca, compromissione della coscienza incluso coma, convulsioni cerebrali, paresi e ileo paralitico. In pazienti predisposti (ad esempio iperplasia prostatica) il sovradosaggio di idroclorotiazide può indurre ritenzione urinaria acuta. *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 adrenengici 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 con 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 la velocità di filtrazione glomerulare. La somministrazione di ramipril a pazienti ipertesi provoca riduzione della pressione arteriosa sia in posizione eretta sia in posizione supina, senza aumento compensatorio della frequenza cardiaca.

Dopo una singola dose orale, nella maggior parte dei pazienti l'azione antipertensiva si manifesta dopo 1-2 ore dall'assunzione, raggiunge il massimo effetto dopo 3-6 ore e si protrae per almeno 24 ore. L'effetto antipertensivo massimo del trattamento continuo con ramipril si ottiene generalmente dopo 3-4 settimane. È stato dimostrato che l'effetto antipertensivo si mantiene per terapie protratte fino a 2 anni. L'interruzione brusca della terapia non provoca un aumento rapido di rimbalzo della pressione arteriosa.

Idroclorotiazide

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

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.

Efficacia e sicurezza clinica

Ipertensione essenziale da lieve a moderata

L'efficacia di Triatec HCT è stata dimostrata in due studi che includevano pazienti con ipertensione essenziale da lieve a moderata. Il primo studio (534 pazienti) è stato uno studio "dose-ranging" che ha confrontato ramipril (da 2,5 mg a 10 mg) e idroclorotiazide (12,5 mg o 25 mg) somministrati da soli o in combinazione. I trattamenti sono stati somministrati per sei settimane, dopo una fase di placebo da due a quattro settimane. L'efficacia è stata valutata misurando la riduzione della pressione in posizione supina e in piedi dalla fine della fase placebo all'endpoint dello studio (ultima misurazione per ciascun paziente). È stato confermato che dieci (10) mg di ramipril sono un'efficace dose antipertensiva. La terapia costituita dalla combinazione di ramipril con idroclorotiazide ha prodotto una riduzione della pressione arteriosa significativamente maggiore rispetto sia a ramipril che a idroclorotiazide da soli ($p < 0,05$ per la maggior parte dei confronti); ramipril 10 mg è risultato più efficace in combinazione con idroclorotiazide 12,5 mg o 25 mg rispetto a quando somministrato da solo. Nel complesso, le diminuzioni maggiori medie della pressione sistolica (PAS) e della pressione diastolica (PAD) sono state ottenute con 5 mg o 10 mg di ramipril in combinazione con 12,5 mg o 25 mg di idroclorotiazide. Il secondo studio (192 pazienti) era uno studio in doppio cieco, randomizzato, a gruppi paralleli con quattro settimane di fase placebo seguita da 12 settimane di trattamento attivo. Durante le prime 6 settimane della fase di trattamento attivo, i pazienti hanno ricevuto 10 mg di ramipril o 50 mg di idroclorotiazide da soli. L'efficacia è stata determinata misurando in posizione supina e in piedi la pressione sistolica e quella diastolica (PAS e PAD). La risposta al trattamento è stata definita sia in posizione supina sia in piedi con un valore di PAD ≤ 90 mmHg.

alla fine della prima fase di monoterapia. Durante la seconda fase di trattamento attivo i pazienti "non-responder" al termine delle sei settimane di monoterapia hanno ricevuto un trattamento costituito dall'associazione non precostituita di 10 mg di ramipril e 50 mg di idroclorotiazide. Alla fine delle prime sei settimane di monoterapia, la riduzione media della PAS in posizione supina era di 15,5 mmHg nel gruppo idroclorotiazide 50 mg e di 11,1 mmHg nel gruppo ramipril 10 mg; la riduzione media della PAS in piedi era rispettivamente di 14,5 e 8,4 mmHg. La riduzione media della PAD in posizione supina era di 10,7 mmHg nel gruppo di idroclorotiazide 50 mg e di 9,0 mmHg nel gruppo ramipril 10 mg; la riduzione media della PAD in piedi era rispettivamente di 11,3 e 7,9 mmHg. Il tasso di risposta dopo sei settimane era del 52,1% nel gruppo idroclorotiazide 50 mg e del 37,7% nel gruppo ramipril 10 mg (test esatto di Fisher, $p = 0,061$). Tra i 49 pazienti che erano "non-responder" alla fine delle sei settimane di monoterapia con ramipril 10 mg, 21 pazienti (42,9%) sono diventati "responder" quando idroclorotiazide 50 mg è stata aggiunta a questa dose di ramipril. Allo stesso modo, tra i 35 pazienti che erano "non-responder" alla fine delle sei settimane di monoterapia con idroclorotiazide 50 mg, 13 pazienti (37,1%) sono diventati "responder" quando ramipril 10 mg è stato aggiunto a questa dose di idroclorotiazide.

Lo studio HOPE

Oltre al suo effetto antipertensivo, ramipril 10 mg esercita benefici effetti cardiovascolari e di protezione renale che sono indipendenti dalla riduzione della pressione sanguigna. È stato condotto uno studio di prevenzione controllato con placebo (lo studio HOPE) in cui ramipril è stato aggiunto alla terapia standard in più di 9.200 pazienti. Pazienti con un aumentato rischio di eventi cardiovascolari conseguenti a patologie cardiovascolari aterotrombotiche (coronaropatia pregressa, ictus o patologie vascolari periferiche) o diabete mellito con almeno un fattore di rischio aggiuntivo (microalbuminuria documentata, ipertensione, livello del colesterolo totale elevato, basso livello di colesterolo HDL, o fumo), sono stati inclusi nello studio. Lo studio ha mostrato che il ramipril diminuisce in maniera statisticamente significativa l'incidenza di infarto miocardico, morte per cause cardiovascolari e ictus, da soli o combinati (eventi primari combinati).

Studio HOPE: risultati principali

	Ramipril	Placebo	Rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)	p-valore
	%	%		
Tutti i pazienti	n=4,645	N=4,652		
Endpoint combinato primario	14.0	17.8	0.78 (0.70-0.86)	<0.001
<i>Infarto del miocardio</i>	9.9	12.3	0.80 (0.70-0.90)	<0.001
<i>Morte per cause cardiovascolari</i>	6.1	8.1	0.74 (0.64-0.87)	<0.001
<i>Ictus</i>	3.4	4.9	0.68 (0.56-0.84)	<0.001
Endpoint secondari				
<i>Morte per ogni causa</i>	10.4	12.2	0.84 (0.75-0.95)	0.005
<i>Necessità di rivascolarizzazione</i>	16.0	18.3	0.85 (0.77-0.94)	0.002
<i>Ospedalizzazione per angina instabile</i>	12.1	12.3	0.98 (0.87-1.10)	NS
<i>Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca</i>	3.2	3.5	0.88 (0.70-1.10)	0.25
<i>Complicazioni collegate al diabete</i>	6.4	7.6	0.84 (0.72-0.98)	0.03

Duplica 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 più frequentemente riportati nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Cancro cutaneo non melanoma:

sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa ≥ 50.000 mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~ 25.000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~ 100.000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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%.

Metabolismo

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

Eliminazione

L'escrezione dei metaboliti è principalmente per via renale. Le concentrazioni plasmatiche del ramiprilato diminuiscono in maniera polifasica. A causa del suo potente e saturabile legame all'ACE e della lenta dissociazione dall'enzima, il ramiprilato mostra una fase terminale di eliminazione prolungata a concentrazioni plasmatiche molto basse. Dopo somministrazione di dosi multiple giornaliere di ramipril, l'emivita effettiva delle concentrazioni del ramiprilato è stata di 13-17 ore per le dosi da 5-10 mg e più lunga per le dosi più basse da 1,25-2,5 mg. Questa differenza è legata alla capacità saturabile dell'enzima di legare il ramiprilato. Una singola dose orale di ramipril ha prodotto un livello non rilevabile di ramipril e del relativo metabolita nel latte materno. Tuttavia, l'effetto della somministrazione di dosi multiple non è noto. 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.

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 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

Ramipril + idroclorotiazide

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. 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. Non sono stati condotti studi di mutagenicità e carcinogenicità con l'associazione.

Ramipril

Test approfonditi di mutagenicità utilizzando diverse metodologie non hanno prodotto alcuna indicazione che ramipril possieda proprietà mutagene o genotossiche. Studi a lungo termine nel ratto e nel topo non hanno fornito alcuna indicazione di alcun effetto cancerogeno. Tubuli renali con cellule ossifile e tubuli con iperplasia cellulare ossifila nei ratti sono considerati una risposta ad alterazioni funzionali e cambiamenti morfologici, e non una risposta neoplastica o pre-neoplastica.

Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide non è risultata genotossica in vitro nel test di Ames di mutagenicità su ceppi di Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 e TA 1538 e nel test per le aberrazioni cromosomiche su cellule ovariche di criceto cinese (CHO), o in vivo nei test utilizzando cromosomi delle cellule germinali del topo, cromosomi del midollo osseo del criceto cinese e il gene del tratto letale recessivo legato al sesso della Drosophila. Sono stati ottenuti risultati positivi solo nei test in vitro CHO Sister Chromatid Exchange (clastogenicità) e Mouse Lymphoma Cell (mutagenicità), utilizzando concentrazioni di idroclorotiazide da 43 a 1300 µg/mL, e nel test di non disgiunzione sull'Aspergillus nidulans a una concentrazione non specificata. Studi di alimentazione di due anni su topi e ratti condotti sotto gli auspici del National Toxicology Program (NTP) degli Stati Uniti non hanno evidenziato alcuna evidenza di un potenziale cancerogeno dell'idroclorotiazide nelle femmine di topo (a dosi fino a circa 600 mg/kg/giorno) o nei maschi e femmine di ratti (a dosi fino a circa 100 mg/kg/giorno). L'NTP, tuttavia, ha trovato prove equivoche di epatocarcinogenicità nei topi maschi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse 10 mg/ 12,5 mg

Ipromellosa 5mPa.s Amido di mais pregelatinizzato Cellulosa microcristallina Ossido di ferro rosso (E172) Ossido di ferro giallo (E172)

Sodio stearilfumarato

Compresse 10 mg / 25 mg

Ipromellosa 5mPa.s Amido di mais pregelatinizzato Cellulosa microcristallina Ossido di ferro rosso (E172) Sodio stearilfumarato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astucci contenenti blisters di PVC bianco opaco/Alluminio di 7,10 e 14 compresse

Confezioni di 10, 14, 28, 30, 56, 60 e 100 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Sanofi S.r.l. Viale L. Bodio, 37/B 20158 – Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

10 mg / 12,5 mg compresse : 10 compresse in blister PVC /alluminio – AIC 028531034

10 mg / 12,5 mg compresse : 14 compresse in blister PVC /alluminio – AIC 028531046

10 mg / 12,5 mg compresse : 28 compresse in blister PVC /alluminio – AIC 028531059

10 mg / 12,5 mg compresse : 30 compresse in blister PVC /alluminio – AIC 028531061

10 mg / 12,5 mg compresse : 56 compresse in blister PVC /alluminio – AIC 028531073

10 mg / 12,5 mg compresse : 60 compresse in blister PVC /alluminio – AIC 028531085

10 mg / 12,5 mg compresse : 100 compresse in blister PVC /alluminio – AIC 028531097

10 mg / 25 mg compresse : 10 compresse in blister PVC /alluminio – AIC 028531109

10 mg / 25 mg compresse : 14 compresse in blister PVC /alluminio – AIC 028531111

10 mg / 25 mg compresse : 28 compresse in blister PVC /alluminio – AIC 028531123

10 mg / 25 mg compresse : 30 compresse in blister PVC /alluminio – AIC 028531135

10 mg / 25 mg compresse : 56 compresse in blister PVC /alluminio – AIC 028531147

10 mg / 25 mg compresse : 60 compresse in blister PVC /alluminio – AIC 028531150

10 mg / 25 mg compresse : 100 compresse in blister PVC /alluminio – AIC 028531162

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data prima autorizzazione: 2 marzo 2015

Data ultimo Rinnovo: 22 agosto 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Maggio 2024

CLASSE DI RIMBORSABILITÀ:

Triatec HCT 10 mg + 12,5 mg - 28 compresse: A

Triatec HCT 10 mg + 25 mg - 28 compresse: A

REGIME DI DISPENSAZIONE:

Triatec HCT 10 mg + 12,5 mg - 28 compresse: RR

Triatec HCT 10 mg + 25 mg - 28 compresse: RR

PREZZO AL PUBBLICO:

Triatec HCT 10 mg + 12,5 mg - 28 compresse: 8.70 €

Triatec HCT 10 mg + 25 mg - 28 compresse: 8.70 €

sanofi