

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ramipril Pfizer 5 mg compresse

Ramipril Pfizer 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di ramipril.

Ogni compressa contiene 10 mg di ramipril.

Eccipienti:

Ogni compressa contiene 21,7 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa contiene 43,4 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Ramipril Pfizer 5 mg compresse:

Compressa non rivestita, oblunga, con facce piate e bordi smussati, di colore rosa pallido marmorizzato, con impressi "H" e "19" ai due lati di una linea di incisione su un lato e una linea di incisione sull'altro.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Ramipril Pfizer 10 mg compresse:

Compressa non rivestita, oblunga, con facce piate e bordi smussati, di colore bianco o biancastro, con impressi "H" e "20" ai due lati di una linea di incisione su un lato e una linea di incisione sull'altro.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'ipertensione.
- Prevenzione cardiovascolare: riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolari in pazienti con:
 - Patologia cardiovascolare aterotrombotica manifesta (storia di cardiopatia coronarica o ictus, o arteriopatia periferica), o
 - Diabete con almeno un fattore di rischio cardiovascolare (vedere paragrafo 5.1)
- Trattamento di patologie renali:
 - Nefropatia diabetica glomerulare incipiente caratterizzata dalla presenza di microalbuminuria,
 - Nefropatia glomerulare diabetica manifesta caratterizzata da macroproteinuria in pazienti con almeno un fattore di rischio cardiovascolare (vedere paragrafo 5.1),
 - Nefropatia glomerulare non diabetica manifesta caratterizzata da macroproteinuria ≥ 3 g/die (vedere paragrafo 5.1).
- Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica

- Prevenzione secondaria dopo infarto miocardico acuto: riduzione della mortalità in fase acuta dell'infarto miocardico in pazienti con segni clinici di insufficienza cardiaca, se iniziata > 48 ore dopo l'infarto miocardico acuto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso orale.

Si raccomanda l'assunzione di Ramipril Pfizer ogni giorno alla stessa ora.

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

Ramipril Pfizer deve essere deglutito con liquidi. Non deve essere masticato o spezzato.

Ramipril Pfizer 5 mg compresse:

Questo dosaggio non è adatto a posologie inferiori a 2,5 mg.

Ramipril Pfizer 10 mg compresse:

Questo dosaggio non è adatto a posologie inferiori a 5 mg.

RAMIPRIL PFIZER non è adatto a posologie < 2,5 mg/die. Sono disponibili altri medicinali a base di ramipril aventi dosaggi adeguati.

Adulti

Pazienti trattati con diuretici

A seguito dell'inizio della terapia con Ramipril Pfizer può verificarsi ipotensione, ciò è più probabile nei pazienti sottoposti a contemporaneo trattamento con diuretici. Pertanto, si raccomanda cautela poiché questi pazienti possono essere volume e/o sale-depleti.

Se possibile, il diuretico andrebbe sospeso per 2 o 3 giorni prima dell'inizio della terapia con Ramipril Pfizer (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti ipertesi nei quali non viene sospeso il diuretico, la terapia con Ramipril Pfizer deve essere iniziata ad una dose di 1,25 mg. Si deve monitorare la funzionalità renale e il potassio sierico. La dose successiva di Ramipril Pfizer deve essere aggiustata sulla base del valore della pressione arteriosa che si intende raggiungere.

Ipertensione

La dose deve essere stabilita individualmente, sulla base del profilo del paziente (vedere paragrafo 4.4) e del controllo della pressione sanguigna.

Ramipril Pfizer può essere usato in monoterapia o in associazione con altre classi di anti-ipertensivi.

Dose iniziale

Ramipril Pfizer deve essere iniziato gradualmente con una dose iniziale raccomandata di 2,5 mg/die. I pazienti con un sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato possono avere un calo eccessivo di pressione sanguigna dopo la dose iniziale. In tali pazienti si raccomanda una dose iniziale di 1,25 mg, e l'inizio del trattamento va eseguito sotto controllo medico (vedere paragrafo 4.4).

Aggiustamento e dose di mantenimento

La dose può essere raddoppiata a intervalli di due o quattro settimane fino al raggiungimento della pressione arteriosa ottimale; la massima dose raccomandata di Ramipril Pfizer è 10 mg/die. Di solito, la dose è somministrata una volta al giorno.

Prevenzione cardiovascolare

Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata è 2,5 mg di Ramipril Pfizer una volta al giorno.

Aggiustamento e mantenimento della dose

A seconda della tollerabilità del paziente al principio attivo, la dose deve essere gradualmente aumentata. Si raccomanda di raddoppiare la dose dopo una o due settimane di trattamento e – dopo altre due o tre settimane – aumentarla fino alla dose di mantenimento di 10 mg di Ramipril Pfizer una volta al giorno.

Si veda anche la posologia nei pazienti che utilizzano diuretici.

Trattamento di patologie renali

Pazienti con diabete e microalbuminuria

Dose iniziale:

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

Aggiustamento e mantenimento della dose

A seconda della tollerabilità del paziente al principio attivo, la dose viene successivamente aumentata. Si raccomanda di raddoppiare la dose giornaliera di Ramipril Pfizer a 2,5 mg dopo due settimane, e poi a 5 mg dopo altre due settimane.

Pazienti con diabete ed almeno un fattore di rischio cardiovascolare

Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata è 2,5 mg di Ramipril Pfizer una volta al giorno.

Aggiustamento e mantenimento della dose

A seconda della tollerabilità del paziente al principio attivo, la dose viene successivamente aumentata. La dose giornaliera di Ramipril Pfizer viene raddoppiata a 5 mg dopo una o due settimane, e a 10 mg dopo altre due o tre settimane. La dose target è 10 mg al giorno.

Pazienti con nefropatia non diabetica definita da macroproteinuria ≥ 3 g/die

Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata è 1,25 mg di Ramipril Pfizer una volta al giorno.

Aggiustamento e mantenimento della dose

A seconda della tollerabilità del paziente al principio attivo, la dose viene successivamente aumentata. La dose giornaliera di Ramipril Pfizer viene raddoppiata a 2,5 mg dopo due settimane, e a 5 mg dopo altre due settimane.

Insufficienza cardiaca sintomatica

Dose iniziale

Nei pazienti stabilizzati in terapia diuretica, la dose iniziale raccomandata è 1,25 mg al giorno.

Aggiustamento e mantenimento della dose

La dose di Ramipril Pfizer deve essere aggiustata ogni 1-2 settimane fino alla dose massima giornaliera di 10 mg. Sono preferibili due somministrazioni al giorno.

Prevenzione secondaria dell'infarto del miocardio 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 di 2,5 mg non è tollerata, deve essere somministrata una dose di 1,25 mg due volte al giorno per due giorni, prima di aumentare 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 dei pazienti in trattamento con diuretici.

Aggiustamento e mantenimento della dose

La dose giornaliera viene successivamente aumentata raddoppiando la dose a intervalli da uno fino a tre giorni, fino alla dose target di mantenimento di 5 mg due volte al giorno.

La dose di mantenimento è divisa in due somministrazioni al giorno, se possibile.

Se la dose non può essere aumentata a 2,5 mg due volte al giorno, il trattamento deve essere interrotto.

Manca ancora sufficiente esperienza nel trattamento dei pazienti con insufficienza cardiaca grave immediatamente dopo infarto del miocardio (NYHA IV). Se si decide di trattare questi pazienti, si raccomanda che la terapia inizi con 1,25 mg una volta al giorno e si deve esercitare particolare cautela nell'aumento di dose.

Popolazioni particolari

Pazienti con compromissione renale

La dose giornaliera in pazienti con compromissione renale deve basarsi 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 giornaliera massima è 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 giornaliera massima è 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 giornaliera massima è 5 mg;
- nei pazienti ipertesi in emodialisi: ramipril è poco dializzabile; la dose iniziale è 1,25 mg/die e la dose giornaliera massima è 5 mg; il medicinale deve essere somministrato dopo alcune ore dalla fine dell'emodialisi.

Pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2)

Nei pazienti con compromissione epatica il trattamento con Ramipril Pfizer deve essere iniziato solo sotto stretta supervisione medica e la dose giornaliera massima è 2,5 mg di Ramipril Pfizer.

Anziani

Le dosi iniziali devono essere più basse e il successivo aggiustamento della dose più lento e graduale a causa della maggior probabilità di effetti indesiderati, soprattutto in soggetti molto anziani e debilitati. Va considerata una dose iniziale ridotta di 1,25 mg di ramipril.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del ramipril non è ancora stata stabilita nei bambini.

I dati attualmente disponibili per il ramipril sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1, 5.2 e 5.3, ma non può essere definita alcuna specifica raccomandazione sulla posologia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altri inibitori dell'ACE (Enzima convertitore dell'angiotensina) o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1);
- Storia di angioedema (ereditario, idiopatico o dovuto a precedente angioedema con ACE inibitori o antagonisti del recettore II di angiotensina (AIIIRA));
- Trattamenti extracorporei che portano al contatto tra sangue e superfici caricate negativamente (vedere paragrafo 4.5);
- Significative stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi unilaterale in pazienti con un solo rene funzionante;
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6);
- Ramipril non deve essere usato in pazienti ipotensi o emodinamicamente instabili.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Popolazioni speciali

Gravidanza: il trattamento con ACE-inibitori come ramipril o gli AIIRA non deve essere iniziato durante la gravidanza. A meno che la continuazione della terapia con ACE inibitori e AIIRA sia considerata essenziale, le pazienti che pianificano una gravidanza devono essere sottoposte a trattamenti antiipertensivi alternativi che abbiano un profilo di sicurezza ed efficacia consolidato in gravidanza. Quando si diagnostica la gravidanza, il trattamento con ACE inibitori e AIIRA deve essere interrotto immediatamente, e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Pazienti a rischio particolare di ipotensione

Pazienti con sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato

I pazienti con sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato sono a rischio di una caduta massiva e acuta della pressione sanguigna e di deterioramento della funzionalità renale a causa dell'ACE inibizione, specialmente quando viene somministrato per la prima volta un ACE inibitore o un diuretico concomitante o si è al primo aumento di dose. L'attivazione significativa del sistema renina-angiotensina-aldosterone deve essere anticipata ed è necessaria la supervisione di un medico e il monitoraggio della pressione, per esempio in:

- Pazienti con ipertensione grave
- Pazienti con insufficienza cardiaca congestizia scompensata
- Pazienti con impedimento emodinamicamente rilevante al flusso in entrata o uscita dal ventricolo sinistro (es: stenosi della valvola aortica o mitralica)
- Pazienti con stenosi dell'arteria renale unilaterale con un secondo rene funzionante
- Pazienti che hanno o possono sviluppare deplezione di sodio o ipovolemia (inclusi pazienti che assumono diuretici)
- Pazienti con cirrosi epatica e/o ascite
- Pazienti che devono sottoporsi a chirurgia o durante l'anestesia con agenti che causano ipotensione.

Generalmente, si raccomanda di correggere disidratazione, ipovolemia o deplezione di sali prima di iniziare il trattamento (in pazienti con insufficienza cardiaca, tuttavia, tale azione correttiva deve essere attentamente valutata rispetto ai rischi di sovraccarico di volume).

Insufficienza cardiaca transitoria o persistente dopo infarto del miocardio

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

La fase iniziale del trattamento richiede supervisione medica particolare.

Pazienti anziani

Vedere paragrafo 4.2.

Interventi chirurgici

Si raccomanda che il trattamento con ACE inibitori come ramipril venga interrotto, ove possibile, un giorno prima dell'intervento chirurgico.

Monitoraggio della funzionalità renale

La funzionalità renale deve essere valutata prima e durante il trattamento, e il dosaggio aggiustato, soprattutto nelle settimane iniziali del trattamento. Un monitoraggio particolarmente attento è richiesto nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2). Vi è il rischio di compromissione della funzione renale, soprattutto nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o dopo un trapianto di rene.

Angioedema

E' stato riportato angioedema nei pazienti trattati con ACE inibitori incluso ramipril (vedere paragrafo 4.8). In caso di angioedema, Ramipril Pfizer deve essere sospeso. La terapia di emergenza deve essere avviata

prontamente. Il paziente deve essere tenuto sotto stretta osservazione per almeno 12-24 ore e dimesso dopo completa risoluzione dei sintomi.

E' stato riportato angioedema intestinale nei pazienti trattati con ACE inibitori incluso Ramipril Pfizer (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito).

Reazioni anafilattiche durante desensibilizzazione

La probabilità e la gravità delle reazioni anafilattiche e anafilattoidi al veleno di insetti e altri allergeni possono aumentare se il paziente assume ACE inibitori. Occorre considerare la sospensione temporanea di Ramipril Pfizer prima della desensibilizzazione.

Ipercaliemia

E' stata osservata ipercalemia in pazienti trattati con ACE inibitori incluso Ramipril Pfizer. I pazienti a rischio di sviluppare ipercalemia comprendono quelli con insufficienza renale, anziani (>70 anni), con diabete mellito non controllato, o quelli che usano sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio e altri principi attivi che aumentano il potassio plasmatico, o condizioni come la disidratazione, lo scompenso cardiaco acuto e l'acidosi metabolica. Se si ritiene appropriato l'uso concomitante degli agenti sopra menzionati, si raccomanda un monitoraggio regolare del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Neutropenia/agranulocitosi

Sono state osservate raramente neutropenia e agranulocitosi, così come trombocitopenia e anemia, ed è stata segnalata anche depressione del midollo osseo. Si raccomanda di monitorare la conta dei globuli bianchi per permettere l'identificazione di una possibile leucopenia. Si raccomanda un monitoraggio più frequente nella fase iniziale del trattamento e nei pazienti con funzionalità renale compromessa, nei pazienti con concomitante disturbo del collagene (es: lupus eritematoso o scleroderma) e in tutti quelli trattati con altri medicinali che possono causare cambiamenti nel profilo ematico (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Differenze etniche

Gli ACE inibitori causano maggior numero di casi di angioedema nella popolazione nera rispetto alle altre popolazioni non-nera.

Come con altri ACE inibitori, ramipril può essere meno efficace nell'abbassare la pressione sanguigna nella popolazione nera rispetto a quelle non-nera, probabilmente per la maggiore prevalenza dell'ipertensione con bassi livelli di renina nella popolazione nera ipertesa.

Tosse

Sono stati riportati casi di tosse durante l'utilizzo di ACE inibitori. Di solito, la tosse è non-produttiva, persistente e si risolve con l'interruzione della terapia. La tosse indotta da ACE inibitori deve essere considerata parte della diagnosi differenziale della tosse.

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficienza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non dovrebbero prendere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Associazioni controindicate

Trattamenti extracorporei che portano al contatto tra sangue e superfici con carica negativa quali dialisi o emofiltrazione con particolari membrane ad alto flusso (ad esempio membrane poliacrilonitriliche) e aferesi delle lipoproteine a bassa densità per mezzo di destrano solfato, per il maggior rischio di gravi reazioni anafilattoidi (vedere paragrafo 4.3). Se tale trattamento è richiesto, occorre considerare la possibilità di usare tipi differenti di membrane o un agente ipertensivo di classe differente.

Precauzioni d'uso

Sali di potassio, eparina, diuretici risparmiatori di potassio e altre sostanze che aumentano i livelli plasmatici di potassio (inclusi gli antagonisti dell'angiotensina II, trimetoprim, tacrolimo, ciclosporine): si può verificare ipercalemia, perciò si richiede un attento monitoraggio del potassio sierico.

Agenti antipertensivi (ad es. diuretici) ed altre sostanze a potenziale effetto antipertensivo (ad es. nitrati, antidepressivi triciclici, anestetici, assunzione acuta di alcoolici, baclofen, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina): è necessario prevenire il rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.2 per i diuretici).

Simpaticomimetici vasopressori e altre sostanze che possono ridurre l'effetto antipertensivo di Ramipril Pfizer (isoproterenolo, dobutamina, dopamina, epinefrina): si raccomanda un attento controllo della pressione arteriosa.

Allopurinolo, immunosoppressori, corticosteroidi, procainamide, citostatici e altre sostanze 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 aumentarne la tossicità. I livelli sierici di litio devono essere controllati.

Agenti antidiabetici (inclusa l'insulina): possono verificarsi reazioni ipoglicemiche. Si raccomanda il monitoraggio della glicemia.

Farmaci antinfiammatori non steroidei e acido acetilsalicilico: si deve prevenire la riduzione dell'effetto antipertensivo di Ramipril Pfizer. Inoltre, una terapia concomitante con ACE inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzionalità renale e ad un aumento dei livelli di potassio.

4.6 Gravidanza e allattamento

Ramipril Pfizer non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4) ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

L'evidenza epidemiologica relativa al rischio di teratogenicità da esposizione agli ACE inibitori durante il primo trimestre non si è rivelata conclusiva, tuttavia, non si può escludere un lieve aumento del rischio. A meno che la terapia continuativa con ACE inibitori sia considerata essenziale, le pazienti che pianificano una gravidanza devono passare a un trattamento antipertensivo alternativo, che abbia un profilo di sicurezza comprovato in gravidanza. Quando si diagnostica la gravidanza, il trattamento con ACE inibitori va interrotto immediatamente, e, se appropriato, va iniziata una terapia alternativa. È noto che l'esposizione alla terapia con ACE inibitori e con antagonisti del recettore di angiotensina II durante il secondo e terzo trimestre induca fetotossicità nell'uomo (diminuzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, ipercaliemia) (vedere anche paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza"). Se dovesse verificarsi esposizione a ACE inibitori dal 2° trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati da madri esposte a ACE inibitori devono essere posti sotto attenta osservazione per ipotensione, oliguria, ipercaliemia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Poiché le informazioni disponibili sull'uso di ramipril durante l'allattamento sono insufficienti (vedere paragrafo 5.2), ramipril non è raccomandato e sono preferibili trattamenti alternativi con profili di sicurezza consolidati migliori, specialmente se si allatta un neonato o un nato pretermine.

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

Alcuni effetti indesiderati (per es. alcuni sintomi di un calo pressorio quali capogiri) possono interferire con la capacità di concentrazione e di reazione del paziente e perciò possono rappresentare un rischio in situazioni in cui queste capacità siano particolarmente importanti (per es. guida di veicoli o manovra di macchinari).

Ciò può accadere soprattutto all'inizio del trattamento, o quando si sta passando a ramipril da altri medicinali. Dopo la prima dose o aumenti successivi di dose, non è consigliabile guidare o utilizzare macchinari per alcune ore.

4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza di ramipril include tosse secca persistente e reazioni dovute a ipotensione. Reazioni avverse gravi includono angioedema, ipercaliemia, compromissione renale o epatica, pancreatite, reazioni gravi della pelle e neutropenia/agranulocitosi.

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

Molto comuni ($\geq 1/10$), comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comuni (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rari (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto rari ($< 1/10.000$), non noti (non valutabili dai dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

	Comuni	Non comuni	Rari	Molto rari	Non noti
<u>Patologie cardiache</u>		Ischemia del miocardio inclusi angina pectoris o infarto del miocardio, tachicardia, aritmia, palpitazioni edema periferico			
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>		Eosinofilia	Diminuzione della conta dei globuli bianchi (inclusi neutropenia o agranulocitosi), diminuzione della conta dei globuli rossi, diminuzione dell'emoglobina, diminuzione del numero di piastrine		Insufficienza del midollo osseo, pancitopenia, anemia emolitica
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	Mal di testa, capogiri	Vertigine, parestesia, ageusia, disgeusia,	Tremore, disturbi dell'equilibrio		Ischemia cerebrale incluso ictus ischemico e attacchi ischemici transitori, compromissione delle capacità psicomotorie, senso di bruciore, parosmia
<u>Patologie dell'occhio</u>		Disturbi visivi, inclusa visione offuscata	Congiuntivite		
<u>Patologie dell'orecchio e del labirinto</u>			Compromission e dell'udito, tinnito		

<u>Patologie respiratorie toracico mediastiniche</u>	Tosse non produttiva, bronchite, sinusite, dispnea	Broncospasmo inclusa asma aggravata, congestione nasale			
<u>Patologie gastrointestinali</u>	Infiemmazione gastrointestinale, disturbi digestivi, malessere addominale, dispepsia, diarrea, nausea, vomito	Pancreatite (casi di decesso sono stati riportati molto eccezionalmente e con ACE inibitori), aumento degli enzimi pancreatici, angioedema dell'intestino tenue, dolore all'alto addome inclusa gastrite, costipazione, secchezza delle fauci	Glossite		Stomatite ed afte
<u>Patologie renali e urinarie</u>		Compromissione renale inclusa insufficienza renale acuta, aumento della produzione di urina, peggioramento di proteinuria pre-esistente, aumento di urea nel sangue, aumento di creatinina ematica			
<u>Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo</u>	Eruzione, soprattutto maculo-papulare	Angioedema; in casi eccezionali l'ostruzione delle vie respiratorie causata dall'angioedema può avere un esito letale, prurito, iperidrosi	Dermatite esfoliativa, orticaria, onicolisi	Reazioni di fotosensibilità	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens Johnson, eritema multiforme, pemfigo, psoriasi aggravate, dermatite psoriasiforme, exantema o enantema pemfigoidi o lichenoidi, alopecia
<u>Patologie</u>	Spasmi	Artralgia			

<u>muscolo-scheletriche e del tessuto connettivo</u>	muscolari, mialgia				
<u>Patologie del metabolismo e della nutrizione</u>	Aumento del potassio sanguigno	Anoressia, diminuzione dell'appetito			Diminuzione del sodio ematico
<u>Patologie vascolari</u>	Ipotensione, diminuzione della pressione ortostatica, sincope	Vampate	Stenosi vascolare, ipoperfusione, vasculite		Fenomeno di Raynaud
<u>Disturbi generali e condizioni al sito di somministrazione</u>	Dolore al petto, affaticamento	Piressia	Astenia		
<u>Patologie immuno-sistemiche</u>					Reazioni anafilattiche o anafilattoidi, aumento di anticorpi antinucleari
<u>Patologie epatobiliari</u>		Aumento degli enzimi epatici e/o della bilirubina coniugata	Ittero colestatico, danno epatocellulare		Insufficienza epatica acuta, epatite colestatica o citolitica (eccezionalmente e decesso)
<u>Patologie del sistema riproduttivo e mammario</u>		Impotenza erettile transitoria, diminuzione della libido			Ginecomastia
<u>Patologie psichiatriche</u>		Umore depresso, ansia, nervosismo, inquietudine, disturbi del sonno inclusa sonnolenza	Stato confusionale		Disturbi dell'attenzione

Popolazione pediatrica

Nel corso di due studi clinici, il profilo di sicurezza del ramipril è stato monitorato in 325 bambini e adolescenti di età compresa tra i 2 e i 16 anni. Se la natura e la gravità degli eventi avversi sono simili a quelle degli adulti, la frequenza dei seguenti eventi avversi è più alta nei bambini:

- Tachicardia, congestione nasale e riniti, "comune" (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$) nella popolazione pediatrica e "non comune" (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$) negli adulti.
- Congiuntiviti "comune" (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$) nella popolazione pediatrica, mentre "raro" (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) negli adulti.
- Tremore e orticaria "non comune" (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$) nella popolazione pediatrica, mentre "raro" (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) negli adulti.

Il profilo di sicurezza generale per il ramipril nei pazienti pediatrici non differisce significativamente dal profilo di sicurezza negli adulti.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi associati a sovradosaggio di ACE inibitori possono includere vasodilatazione periferica eccessiva (con marcata ipotensione, shock), bradicardia, disturbi elettrolitici e insufficienza renale. Il paziente deve essere attentamente monitorato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Le misure suggerite includono disintossicazione primaria (lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti) e misure per ripristinare la stabilità emodinamica, inclusa la somministrazione di agonisti alfa 1-adrenergici o somministrazione di angiotensina II (angiotensinamide). Il ramiprilato, metabolita attivo di ramipril, è scarsamente rimosso dalla circolazione per mezzo dell'emodialisi.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE inibitori, non associati; Codice ATC: C09AA05.

Meccanismo d'azione

Il ramiprilato, metabolita attivo di ramipril, inibisce l'enzima dipeptidilcarbosipectidasi I (sinonimi: enzima di conversione della angiotensina; chininasi II). Questo enzima, a livello plasmatico e tissutale, catalizza la conversione della angiotensina I in angiotensina II - sostanza ad attività vasocostrittrice - e nello stesso tempo riduce la liberazione di bradichinina, dotata di attività vasodilatatrice. La riduzione della formazione di angiotensina II e la riduzione dell'inibizione dovuta alla bradichinina, provocano vasodilatazione. Poiché l'angiotensina II stimola anche il rilascio di aldosterone, il ramiprilato causa la riduzione nella secrezione di aldosterone.

La risposta media alla monoterapia con ACE inibitori si è rivelata minore nei pazienti ipertesi neri (Afro-Caraibici) (normalmente una popolazione ipertesa con bassa renina) rispetto a quelli non-neri.

Effetti farmacodinamici.

Proprietà antiipertensive:

La somministrazione di ramipril determina una marcata riduzione delle resistenze arteriose periferiche. Generalmente non vi sono grandi modifiche né del flusso plasmatico renale, né della velocità di filtrazione glomerulare. La somministrazione di ramipril a pazienti ipertesi provoca riduzione della pressione arteriosa sia in posizione eretta che in posizione supina, senza un aumento compensatorio della frequenza cardiaca. Dopo una singola dose, nella maggior parte dei pazienti l'azione antiipertensiva si manifesta dopo 1 o 2 ore dall'assunzione orale, raggiungendo il massimo effetto dopo 3-6 ore. L'effetto ipertensivo di una singola dose si protrae per almeno 24 ore.

L'effetto antiipertensivo massimo si ottiene generalmente dopo 3-4 settimane di trattamento. È stato dimostrato che l'effetto antiipertensivo si mantiene anche per terapie protratte fino a 2 anni. L'interruzione brusca della terapia non provoca un aumento rapido ed eccessivo di rimbalzo della pressione arteriosa.

Insufficienza cardiaca:

In aggiunta alla terapia convenzionale con diuretici e glicosidi cardiaci opzionali, ramipril ha mostrato efficacia in pazienti con classi funzionali NYHA II-IV della New York Heart Association. Il medicinale ha effetti positivi sull'emodinamica cardiaca (diminuzione della pressione di riempimento ventricolare sinistro e destro, riduzione della resistenza vascolare periferica totale, aumento dell'output cardiaco e miglioramento dell'indice cardiaco). Inoltre, ha mostrato di ridurre l'attivazione neuroendocrina.

Efficacia e sicurezza clinica

Prevenzione cardiovascolare/nefroprotezione

È stato effettuato uno studio preventivo controllato con placebo, (studio HOPE), condotto in più di 9200 pazienti in cui ramipril era somministrato in aggiunta alla terapia standard. Sono stati inclusi nello studio

pazienti con aumentato rischio di patologia cardiovascolare dovuto sia a disturbo cardiovascolare aterotrombotico (storia di disturbi alle coronarie, ictus o disturbo vascolare periferico) che a diabete mellito con almeno un fattore addizionale di rischio (microalbuminuria documentata, ipertensione, colesterolo totale elevato, basso livello di colesterolo HDL o fumo di sigaretta).

Lo studio ha mostrato che ramipril diminuisce in modo statisticamente significativo, l'incidenza di infarto del miocardio, la morte per cause cardiovascolari e ictus, sia da solo che in associazione (eventi combinati primari).

Studio HOPE: Risultati principali

	Ramipril	Placebo	Rischio relativo (intervallo di confidenza del 95%)	Valore p
	%	%		
Tutti i pazienti	n=4.645	N=4.652		
Eventi combinati primari	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
Valori soglia secondari				
<i>Morte per qualsiasi 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>Complicanze correlate a diabete</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Lo studio MICRO HOPE, un sottostudio predefinito dello studio HOPE, ha investigato gli effetti dell'associazione di ramipril 10 mg al regime medico in corso verso placebo in 3577 pazienti almeno ≥ 55 anni (senza limite di età) con prevalenza del diabete di tipo 2 (e almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare), normotesi o ipertesi.

L'analisi primaria mostrava che 117 (6,5%) dei partecipanti che assumevano ramipril e 149 (8,4%) dei placebo sviluppavano nefropatia, che corrisponde a un RRR 24%, 95% CI[3-40], $p = 0,027$.

Lo studio REIN, uno studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco a gruppi paralleli, controllato contro placebo, aveva lo scopo di valutare l'effetto del trattamento di ramipril sulla velocità di riduzione della funzionalità glomerulare (GFR) in 352 pazienti normotesi o ipertesi (18-70 anni) che soffrivano di proteinuria lieve (escrezione media delle proteine urinarie >1 e < 3 g/24 h) o di proteinuria grave (≥ 3 g/24 h) a causa di nefropatia cronica non diabetica. Entrambe le popolazioni erano stratificate prospetticamente.

L'analisi principale dei pazienti con proteinuria più grave (strato interrotto prematuramente per il beneficio osservato nel gruppo trattato con ramipril) hanno mostrato che la velocità media di riduzione del GFR per mese era più bassa con ramipril che con placebo, -0,54 (0,66) vs -0,88 (1,03) ml/min/mese, $p = 0,038$.

La differenza di intergruppo era quindi 0,34 (0,03-0,65) per mese, e circa 4 ml/min/anno, 23,1% dei pazienti nel gruppo trattato con ramipril raggiungevano il valore soglia secondario combinato di raddoppiamento della concentrazione basale sierica di creatinina e/o un disturbo renale di fine stage (ESRD) (necessità di dialisi o trapianto renale) vs 45,5% nel gruppo placebo ($p = 0,02$).

Prevenzione secondaria dopo infarto acuto del miocardio

Lo studio AIRE includeva più di 2000 pazienti con segni clinici transitori o persistenti di insufficienza cardiaca dopo infarto del miocardio documentato. Il trattamento con ramipril iniziava da 3 a 10 giorni dopo l'infarto acuto del miocardio. Lo studio ha mostrato che dopo un tempo medio di follow up di 15 mesi, la mortalità nei pazienti trattati con ramipril era del 16,9% e del 22,6% nel gruppo placebo. Ciò dimostra una riduzione assoluta della mortalità del 5,7% e una riduzione del rischio relativo del 27% (95% CI [11-40%]).

Popolazione pediatrica

In uno studio clinico in doppio cieco, randomizzato su 244 pazienti pediatrici con ipertensione (73% di ipertensione primaria), di età compresa tra i 6 e i 16 anni, i pazienti sono stati trattati con basse, medie o alte dosi di ramipril per ottenere concentrazioni plasmatiche di ramiprilato corrispondenti all'intervallo di dose dell'adulto di 1,25 mg, 5 mg e 20 mg in base al peso corporeo.

Alla fine delle 4 settimane, il ramipril era inefficace per l'endpoint dell'abbassamento della pressione arteriosa sistolica, ma alla dose più alta ha diminuito la pressione arteriosa diastolica. Sia le dosi medie che quelle alte di ramipril hanno mostrato una riduzione significativa di entrambe le pressioni arteriose, sistolica e diastolica, nei bambini con ipertensione confermata.

Questo effetto non è stato osservato in uno studio di sospensione con dose scalare di 4 settimane in doppio cieco, randomizzato su 218 pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 16 anni (75% di ipertensione primaria), nei quali la pressione arteriosa sistolica e diastolica mostrarono un leggero rimbalzo ma non un ritorno al basale statisticamente significativo, in tutti e tre i livelli di dose testati, dose bassa (0,625 mg – 2,5 mg), dose media (2,5 mg – 10 mg) o dose alta (5 mg – 20 mg) di ramipril in base al peso. Il ramipril non mostrò una risposta alla dose lineare nella popolazione pediatrica studiata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica e metabolismo

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale, ramipril è assorbito rapidamente dal tratto gastrointestinale: il picco della concentrazione plasmatica di ramipril è raggiunto entro 1 ora. Sulla base della quantità recuperata nelle urine, l'entità dell'assorbimento è almeno del 56% e non è significativamente influenzata dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale. La biodisponibilità dell'unico metabolita attivo, il ramiprilato, è raggiunta 2-4 ore dopo l'assunzione di ramipril. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario vengono raggiunte al quarto giorno di trattamento alla dose giornaliera abituale di ramipril.

Distribuzione

Il legame di ramipril alle proteine sieriche è del 73% e quello del ramiprilato del 56%.

Metabolismo

Ramipril è quasi completamente metabolizzato a ramiprilato, all'estere dichetopiperazinico, all'acido dichetopiperazinico, al glucuronide di ramipril e a ramiprilato.

Eliminazione

L'escrezione dei metaboliti è principalmente renale.

Le concentrazioni plasmatiche di ramiprilato si riducono in modo polifasico. Per via del suo legame forte e saturabile all'ACE e alla lenta dissociazione dall'enzima, il ramiprilato mostra una fase di eliminazione terminale prolungata a concentrazioni plasmatiche molto basse. Dopo monodosi giornaliere multiple di ramipril, l'emivita effettiva di ramiprilato era 13-17 ore per le dosi da 5-10 mg e più lunghe per le dosi 1,25-2,5 mg. Questa differenza è correlata alla saturabilità dell'enzima nel legare ramiprilato.

Una dose orale singola di ramipril ha prodotto livelli sotto il limite di rilevabilità del ramipril e del suo metabolita nel latte materno. Tuttavia non è noto l'effetto di dosi multiple.

Pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2)

L'escrezione renale di ramiprilato è ridotta nei pazienti con funzionalità renale compromessa, e la clearance renale del ramiprilato è legata proporzionalmente alla clearance della creatinina. Questo determina concentrazioni plasmatiche elevate di ramiprilato, che diminuiscono più lentamente rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale.

Pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2)

Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa, il metabolismo di ramipril a ramiprilato risulta rallentato, per la ridotta attività dell'esterasi epatica, e i livelli plasmatici di ramipril in quei pazienti risultavano

aumentati. Il picco della concentrazione di ramiprilato in questi pazienti, comunque, non è diverso da quello dei soggetti con funzionalità epatica normale.

Popolazione pediatrica

Il profilo farmacocinetico del ramipril è stato studiato in 30 pazienti pediatrici con ipertensione di età compresa tra 2 e 16 anni, con un peso corporeo di >10 kg. Dopo dosi da 0,05 a 0,2 mg/kg, il ramipril è stato rapidamente ed ampiamente metabolizzato a ramiprilat. Il picco delle concentrazioni plasmatiche di ramiprilat si manifestava entro 2-3 ore.

La clearance del ramiprilat si correlava altamente al logaritmo del peso corporeo ($p < 0,01$) così come alla dose ($< 0,001$). La clearance e il volume di distribuzione aumentava con l'aumento dell'età dei bambini per ciascun gruppo di dosaggio.

La dose di 0,05 mg/kg nei bambini raggiungeva livelli di esposizione comparabili a quelli negli adulti trattati con ramipril 5 mg. La dose di 0,2 mg/kg nei bambini mostrava livelli di esposizione più alti rispetto alla dose massima raccomandata di 10 mg al giorno negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione orale di ramipril è risultata priva di tossicità acuta nei roditori e nel cane.

Sono stati condotti studi di somministrazione orale cronica su ratto, cane e scimmia. Nelle tre specie, sono state riscontrate indicazioni di variazioni negli elettroliti plasmatici e di cambiamenti nel profilo ematico.

Come espressione dell'attività farmacodinamica del ramipril, si è notato un marcato allargamento dell'apparato juxtaglomerulare nel cane e nella scimmia a partire da dosi giornaliere di 250 mg/kg/die.

La dose giornaliera che è stata tollerata da ratti, cani e scimmie era 2, 2,5, e 8 mg/kg/die rispettivamente senza effetti indesiderati.

Studi di tossicità riproduttiva nel ratto, nel coniglio e nella scimmia non hanno mostrato proprietà teratogeniche.

La fertilità non è risultata compromessa né nei ratti maschi né nelle femmine.

La somministrazione di ramipril a ratti femmina durante il periodo fetale e l'allattamento ha prodotto danni renali irreversibili (dilatazione della pelvi renale) alla prole alle dosi giornaliere di 50 mg/kg peso o più alte.

Test di mutagenicità estesi con diversi sistemi di analisi hanno evidenziato che ramipril non possiede proprietà mutageniche o genotossiche.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ramipril Pfizer 5 mg compresse

Amido di mais pregelatinizzato

Lattosio monoidrato

Sodio idrogeno carbonato (E500)

Sodio croscarmellosso (E468)

Ferro ossido rosso (E172)

Sodio stearilfumarato

Ramipril Pfizer 10 mg compresse

Amido di mais pregelatinizzato

Lattosio monoidrato

Sodio idrogeno carbonato (E500)

Sodio croscarmellosso (E468)

Sodio stearilfumarato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare sotto i 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

Tenere ben chiuso il flacone in HDPE per proteggere dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ramipril Pfizer compresse è disponibile in:

Blister (Poliammide/alluminio/PVC/alluminio)

Flacone HDPE bianco opaco con tappo in polipropilene

Confezioni:

Ramipril Pfizer 5 mg compresse

Blister: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98 e 100 compresse.

Flacone: 30 e 1000 compresse

Ramipril Pfizer 10 mg compresse

Blister: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 e 100 compresse.

Flacone: 30 e 1000 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto inutilizzato o da eliminare deve essere smaltito in accordo con le normative locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.

Via Isonzo, 71

04100 Latina

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

AIC n. 040680011/M - Ramipril Pfizer 5 mg compresse, blister PA/Al/PVC/Al da 7 compresse

AIC n. 040680023/M - Ramipril Pfizer 5 mg compresse, blister PA/Al/PVC/Al da 10 compresse

AIC n. 040680035/M - Ramipril Pfizer 5 mg compresse, blister PA/Al/PVC/Al da 14 compresse

AIC n. 040680047/M - Ramipril Pfizer 5 mg compresse, blister PA/Al/PVC/Al da 20 compresse

AIC n. 040680050/M - Ramipril Pfizer 5 mg compresse, blister PA/Al/PVC/Al da 28 compresse

AIC n. 040680062/M - Ramipril Pfizer 5 mg compresse, blister PA/Al/PVC/Al da 30 compresse

AIC n. 040680074/M - Ramipril Pfizer 5 mg compresse, blister PA/Al/PVC/Al da 42 compresse

AIC n. 040680086/M - Ramipril Pfizer 5 mg compresse, blister PA/Al/PVC/Al da 50 compresse

AIC n. 040680098/M - Ramipril Pfizer 5 mg compresse, blister PA/Al/PVC/Al da 56 compresse

AIC n. 040680100/M - Ramipril Pfizer 5 mg compresse, blister PA/Al/PVC/Al da 60 compresse

AIC n. 040680112/M - Ramipril Pfizer 5 mg compresse, blister PA/Al/PVC/Al da 90 compresse

AIC n. 040680124/M - Ramipril Pfizer 5 mg compresse, blister PA/Al/PVC/Al da 98 compresse

AIC n. 040680136/M - Ramipril Pfizer 5 mg compresse, blister PA/Al/PVC/Al da 100 compresse

AIC n. 040680148/M - Ramipril Pfizer 5 mg compresse, flacone in HDPE da 30 compresse

AIC n. 040680151/M - Ramipril Pfizer 5 mg compresse, flacone in HDPE da 1000 compresse

AIC n. 040680187/M - Ramipril Pfizer 10 mg compresse, blister PA/Al/PVC/Al da 20 compresse
AIC n. 040680199/M - Ramipril Pfizer 10 mg compresse, blister PA/Al/PVC/Al da 28 compresse
AIC n. 040680201/M - Ramipril Pfizer 10 mg compresse, blister PA/Al/PVC/Al da 30 compresse
AIC n. 040680213/M - Ramipril Pfizer 10 mg compresse, blister PA/Al/PVC/Al da 50 compresse
AIC n. 040680225/M - Ramipril Pfizer 10 mg compresse, blister PA/Al/PVC/Al da 56 compresse
AIC n. 040680237/M - Ramipril Pfizer 10 mg compresse, blister PA/Al/PVC/Al da 60 compresse
AIC n. 040680249/M - Ramipril Pfizer 10 mg compresse, blister PA/Al/PVC/Al da 90 compresse
AIC n. 040680252/M - Ramipril Pfizer 10 mg compresse, blister PA/Al/PVC/Al da 98 compresse
AIC n. 040680264/M - Ramipril Pfizer 10 mg compresse, blister PA/Al/PVC/Al da 100 compresse
AIC n. 040680175/M - Ramipril Pfizer 10 mg compresse, flacone in HDPE da 30 compresse
AIC n. 040680163/M - Ramipril Pfizer 10 mg compresse, flacone in HDPE da 1000 compresse

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

05/06/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

12/2012