

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ramipril Hexal AG 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ramipril Hexal AG 10 mg compresse: una compressa contiene 10 mg di ramipril.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Ramipril Hexal AG 10 mg compresse: compresse oblunghe (15 x 6,5 mm), di colore da bianco a bianco-avorio, con linea di frattura su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare nei pazienti ad alto rischio con malattia cardiovascolare o diabete mellito di tipo 2, in presenza di fattori di rischio aggiuntivi (vedere paragrafo 5.1).
- Trattamento dell'ipertensione essenziale.
- Riduzione della mortalità cardiovascolare nei pazienti con insufficienza cardiaca da lieve a moderata dopo la fase acuta di un infarto miocardico.
- Trattamento della nefropatia glomerulare non-diabetica conclamata.
- Trattamento della nefropatia diabetica incipiente (microalbuminuria) nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e ipertensione.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare nei pazienti con malattia cardiovascolare o diabete mellito di tipo 2 in presenza di fattori di rischio aggiuntivi

Dosaggio nei pazienti con funzionalità renale normale

Il dosaggio iniziale raccomandato è di 2,5 mg di ramipril una volta al giorno.

A seconda della tollerabilità, il dosaggio deve essere aumentato in modo graduale. Si raccomanda di raddoppiare la dose dopo una settimana di trattamento e in seguito, trascorse altre tre settimane, di aumentarla a 10 mg al giorno.

La dose normale di mantenimento è pari a 10 mg una volta al giorno

Trattamento dell'ipertensione essenziale

Dosaggio nei pazienti con funzionalità renale normale

Il dosaggio iniziale raccomandato è di 2,5 mg di ramipril una volta al giorno.

Se la risposta del paziente non è soddisfacente, la dose iniziale può essere aumentata dopo 2-3 settimane. Si raccomanda di raddoppiare il dosaggio.

La dose di mantenimento normale è pari a 2,5-5 mg al giorno. A seconda della risposta del paziente, il dosaggio può essere aumentato fino a un massimo di 10 mg una volta al giorno, oppure è possibile aggiungere al trattamento un diuretico o un altro agente antiipertensivo senza aumentare il dosaggio di ramipril a più di 5 mg al giorno.

Riduzione della mortalità cardiovascolare nei pazienti con insufficienza cardiaca dopo la fase acuta di un infarto miocardico

Dosaggio nei pazienti con funzionalità renale normale

Il trattamento deve essere iniziato tra il 3° e il 10° successivo all'infarto miocardico acuto. La dose iniziale è pari a 1,25-2,5 mg due volte al giorno (mattina e sera). Se non viene tollerata, la dose iniziale di 2,5 mg può essere ridotta a 1,25 mg due volte al giorno per un periodo di due giorni. È necessario monitorare la pressione arteriosa e la funzionalità renale. In seguito, a seconda della risposta del paziente, il dosaggio può essere raddoppiato, con intervalli di almeno 2 giorni, fino a un massimo di 10 mg al giorno.

A seconda della tollerabilità del paziente, la dose può essere somministrata una o due volte al giorno.

Trattamento della nefropatia glomerulare non-diabetica conclamata e della nefropatia diabetica incipiente (microalbuminuria) nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e ipertensione

Dosaggio nei pazienti con funzionalità renale normale

La dose iniziale raccomandata è di 1,25 mg una volta al giorno. A seconda della tollerabilità, la dose può essere aumentata raddoppiandola con un intervallo di 2-3 settimane. La dose di mantenimento è pari a 5 mg al giorno. La dose massima giornaliera è pari a 10 mg.

Generale

Se possibile, un eventuale deficit elettrolitico e/o idrico deve essere corretto o, ad esempio, un'eventuale terapia diuretica in atto deve essere ridotta o interrotta 2-3 giorni prima della terapia con ramipril (tuttavia, nei pazienti con insufficienza cardiaca, ciò deve essere valutato rispetto al rischio di sovraccarico volumetrico). In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata con la dose singola più bassa di ramipril (1,25 mg), da somministrarsi al mattino.

Dopo la somministrazione della prima dose, ma anche dopo un aumento del dosaggio di ramipril e/o dei diuretici dell'ansa, questi pazienti devono essere monitorati da un medico per almeno 8 ore, allo scopo di evitare una reazione ortostatica incontrollata.

Dosaggio in caso di insufficienza renale o epatica

Nei pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina tra 20 e 50 ml/min/1,73 m²) la dose iniziale raccomandata di ramipril è pari a 1,25 mg, mentre la dose massima giornaliera non deve essere superiore a 5 mg da somministrarsi una volta al giorno.

Nei pazienti con clearance della creatinina <20 ml/min/1,73 m² la dose iniziale

raccomandata è pari a 1,25 mg di ramipril ogni due giorni, mentre la dose massima quotidiana non deve essere superiore a 2,5 mg da somministrarsi una volta al giorno.

Per i pazienti con insufficienza epatica vedere paragrafo 4.4, “Avvertenze speciali e precauzioni per l’uso”.

Uso negli anziani

Il dosaggio deve essere proporzionale alla funzionalità renale dei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Uso nei bambini

L’efficacia e la sicurezza di impiego nei bambini non è stata stabilita. Pertanto l’uso nei bambini non è raccomandato.

Somministrazione

Per i diversi regimi di dosaggio, Ramipril Hexal AG è disponibile in compresse da 1,25, 2,5, 5, 7,5 e 10 mg.

Le compresse devono essere prese con un bicchiere d’acqua prima, durante o dopo i pasti.

Ramipril Hexal AG 1,25: le compresse non devono essere spezzate.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al ramipril, a uno qualsiasi degli eccipienti o a un qualsiasi altro ACE-inibitore;
- anamnesi di angioedema associato a una precedente terapia con ACE-inibitori;
- angioedema ereditario o idiopatico;
- gravidanza al secondo e al terzo trimestre (vedere paragrafo 4.6, “Gravidanza e allattamento”);
- stenosi emodinamicamente rilevante dell’arteria renale (entrambi i lati) o stenosi unilaterale di un singolo rene.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipotensione sintomatica

L’ipotensione sintomatica è stata osservata raramente nei pazienti con ipertensione in assenza di complicazioni. Nei pazienti ipertesi che ricevono ramipril è più probabile che si verifichi ipotensione se il paziente ha subito una riduzione del volume, per esempio a causa di una terapia con diuretici, di una dieta a basso contenuto di sale, della dialisi, di diarrea o vomito, oppure se soffre di grave ipertensione renino-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). Nei pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata, è stata osservata ipotensione sintomatica; questa si verifica con maggiori probabilità nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca di grado più severo, come rispecchiato dall’uso di dosi elevate di diuretici dell’ansa, da iponatriemia o da insufficienza renale funzionale. Nei pazienti a rischio elevato di ipotensione sintomatica, l’inizio della terapia e l’aggiustamento del dosaggio devono essere strettamente monitorati. Analoghe considerazioni valgono per i pazienti con cardiopatia ischemica o disturbi cerebrovascolari, nei quali una eccessiva diminuzione della pressione sanguigna

potrebbe provocare un infarto del miocardio o un accidente cerebrovascolare.

Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve ricevere un'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una risposta ipotensiva transitoria non costituisce una controindicazione a ulteriori dosi, che in genere possono essere somministrate senza difficoltà una volta che la pressione arteriosa sia aumentata in seguito all'espansione volumetrica.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca che presentano pressione arteriosa normale o bassa, con ramipril può verificarsi un ulteriore abbassamento della pressione sistemica. Tale effetto è previsto e in genere non costituisce una ragione valida per sospendere il trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, potrebbe essere necessario ridurre il dosaggio o sospendere il ramipril.

Ipotensione nell'infarto miocardico acuto

Il trattamento con ramipril non deve essere iniziato nei pazienti con infarto miocardico acuto che sono a rischio di un ulteriore grave deterioramento emodinamico dopo il trattamento con un vasodilatatore. Si tratta di pazienti con pressione sistolica di 100 mm Hg o inferiore oppure di quelli in shock cardiogeno.

Stenosi della valvola aortica e mitrale/Cardiomiopatia ipertrofica

Come per altri ACE-inibitori, il ramipril deve essere somministrato con cautela nei pazienti con stenosi della valvola mitrale e ostruzione del tratto d'efflusso del ventricolo sinistro, come nel caso di stenosi aortica o di cardiomiopatia ipertrofica. Nei casi rilevanti dal punto di vista emodinamico, il ramipril non deve essere somministrato

Insufficienza renale

Nei casi di insufficienza renale (clearance della creatinina ≤ 50 ml/min), il dosaggio iniziale di ramipril deve essere aggiustato in base alla clearance della creatinina del paziente (vedere paragrafo 4.2) e successivamente in funzione della risposta del paziente al trattamento. Per questi pazienti il monitoraggio di routine del potassio e della creatinina fa parte della normale pratica medica.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, l'ipotensione conseguente all'inizio della terapia con ACE-inibitori potrebbe determinare un ulteriore deterioramento della funzionalità renale. In questa situazione è stata segnalata insufficienza renale acuta, generalmente reversibile.

In alcuni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o con stenosi dell'arteria di un singolo rene, che sono stati trattati con ACE-inibitori, sono stati osservati aumenti dell'urea nel sangue e di creatinina sierica, di solito reversibili dopo l'interruzione della terapia. Questo si verifica con maggiori probabilità nei pazienti con insufficienza renale. Se è presente anche ipertensione renovascolare, si verifica un aumento del rischio di ipotensione e di insufficienza renale gravi. In questi pazienti il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico, a basse dosi, titolate con attenzione. Poiché il trattamento con diuretici può essere un fattore che contribuisce a quanto detto sopra,

durante le prime settimane di terapia con ramipril il trattamento con diuretici deve essere sospeso e la funzionalità renale deve essere monitorata

Alcuni pazienti ipertesi senza alcuna apparente malattia vascolare renale preesistente hanno sviluppato aumenti di urea nel sangue e di creatinina sierica, di solito lievi e transitori, in particolare quando il ramipril è stato somministrato in concomitanza con un diuretico. Questo è più probabile che si verifichi nei pazienti con insufficienza renale preesistente. Potrebbe essere necessario ridurre la posologia e/o sospendere il diuretico e/o il ramipril.

Nell'infarto miocardico acuto, il trattamento con ramipril non deve essere iniziato nei pazienti con disfunzione renale conclamata, definita come concentrazione sierica di creatinina superiore a 177 micromoli/l e/o proteinuria superiore a 500 mg/24 h. Se in corso di trattamento con ramipril si sviluppa disfunzione renale (concentrazione di creatinina sierica superiore a 265 micromoli/l, o un raddoppio del valore precedente il trattamento), il medico deve prendere in considerazione la sospensione del ramipril.

Trapianto di rene

Non esiste alcuna esperienza relativa alla somministrazione di ramipril nei pazienti sottoposti a un recente trapianto di rene. Il trattamento con ramipril non è pertanto raccomandato.

Pazienti emodializzati

Nei pazienti in dialisi con membrane ad alto flusso (per esempio AN 69) e trattati contemporaneamente con un ACE-inibitore, sono state segnalate reazioni anafilattoidi. In questi pazienti deve essere preso in considerazione l'impiego di un tipo diverso di membrane per dialisi o di una classe diversa di agenti antiipertensivi.

Ipersensibilità/Angioedema

Nei pazienti trattati con ACE inibitori, incluso il ramipril, è stato raramente segnalato angioedema del volto, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe. Questo sintomo può insorgere in qualsiasi fase della terapia. In tali casi, il ramipril deve essere sospeso immediatamente ed è necessario istituire un trattamento e un monitoraggio adeguato, al fine di garantire la completa risoluzione dei sintomi prima di dimettere il paziente. Anche nei casi in cui è coinvolto solo il gonfiore della lingua, in assenza di distress respiratorio, i pazienti potrebbero necessitare di una prolungata osservazione, poiché il trattamento con antiistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

Molto raramente, sono stati riportati casi fatali dovuti ad angioedema associato a edema laringeo o della lingua. È probabile che i pazienti che sviluppano edema della lingua, della glottide o della laringe, in particolare quelli con un'anamnesi di chirurgia delle vie aeree, sviluppino ostruzione delle vie aeree. In questi casi deve essere immediatamente istituita una terapia di emergenza, che potrebbe comprendere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere posto sotto stretto controllo medico fino alla completa e persistente scomparsa dei

sintomi.

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina possono determinare un più alto tasso di angioedema nei pazienti di razza nera rispetto a quelli di altre razze.

I pazienti con un'anamnesi di angioedema non correlato alla terapia con ACE-inibitori possono correre un rischio maggiore di angioedema quando vengono trattati con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.3).

Reazioni anafilattoidi durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL)

In casi rari, i pazienti in trattamento con ACE-inibitori hanno manifestato reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali durante l'aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con dextran solfato. Queste reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitore prima di ogni aferesi.

Desensibilizzazione

I pazienti che ricevono ACE-inibitori, durante trattamento desensibilizzante (per esempio per il veleno degli imenotteri), manifestano persistenti reazioni anafilattoidi. Negli stessi pazienti, tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente gli ACE-inibitori, ma sono ricomparse in seguito alla ri-somministrazione accidentale del medicinale.

Insufficienza epatica

I pazienti con insufficienza epatica potrebbero manifestare una ridotta capacità di formare il metabolita attivo ramiprilato. L'esperienza disponibile non è sufficiente a fornire raccomandazioni posologiche definitive. Raramente gli ACE-inibitori sono stati associati a una sindrome che inizia con ittero colestatico e progredisce fino alla necrosi epatica fulminante e (talora) alla morte. Il meccanismo di questa sindrome non è stato ancora compreso. I pazienti in trattamento con ACE-inibitori che sviluppano ittero o marcati aumenti degli enzimi epatici devono sospendere l'ACE-inibitore e ricevere un adeguato follow-up medico.

Iperaldosteronismo primario

In genere i pazienti con iperaldosteronismo primario non rispondono ai farmaci antiipertensivi che agiscono mediante l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto la somministrazione di ramipril in questi pazienti non è raccomandata.

Neutropenia/Agranulocitosi

Nei pazienti in trattamento con ACE-inibitori sono state riportate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con funzionalità renale normale e privi di altri fattori di complicazione, la neutropenia si verifica raramente. La neutropenia e l'agranulocitosi sono reversibili in seguito alla sospensione dell'ACE-inibitore. Nei pazienti affetti da collagenopatia vascolare, in quelli sottoposti a terapia immunosoppressiva, in trattamento con allopurinolo o procainamide, o in presenza di una combinazione di questi fattori complicanti, soprattutto nel caso di preesistente compromissione renale, il ramipril deve essere utilizzato con estrema cautela. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in alcuni casi non hanno

risposto a una terapia antibiotica intensiva. Se il ramipril viene usato in tali pazienti, si consiglia di effettuare un controllo periodico della conta dei globuli bianchi e di istruire i pazienti affinché segnalino qualsiasi segno di infezione.

Razza

Gli ACE-inibitori possono determinare un più alto tasso di angioedema nei pazienti di razza nera rispetto a quelli di altre razze.

Come per altri ACE-inibitori, il ramipril può essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa nei pazienti neri rispetto a quelli di altre razze, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione degli ipertesi di razza nera.

Tosse

Con l'uso di ACE-inibitori è stata riportata tosse. Si tratta tipicamente di tosse non produttiva e persistente, che si risolve all'atto della sospensione della terapia. La tosse indotta dagli ACE-inibitori deve essere considerata come parte della diagnosi differenziale della tosse.

Chirurgia/Anestesia

Nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore o in corso di anestesia con agenti che provocano ipotensione, il ramipril potrebbe bloccare la formazione di angiotensina II secondaria alla liberazione compensatoria di renina. Se si manifesta ipotensione, e la si ritiene essere dovuta a questo meccanismo, questa può essere corretta mediante espansione del volume.

Iperkaliemia

In alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, ivi compreso il ramipril, sono stati osservati aumenti dei livelli di potassio sierico. I pazienti a rischio per lo sviluppo di iperkaliemia comprendono quelli con insufficienza renale e diabete mellito, quelli che assumono in concomitanza diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio, oppure quelli che assumono altri farmaci associati ad aumenti del potassio sierico (per esempio eparina). Se l'uso concomitante dei farmaci sopra menzionati è ritenuto appropriato, si raccomanda un monitoraggio regolare del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti diabetici

Nei pazienti diabetici trattati con antidiabetici orali o insulina, durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore è necessario monitorare attentamente la glicemia (vedere paragrafo 4.5)

Litio

In genere la combinazione di litio e ramipril non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza e allattamento

Il ramipril non deve essere utilizzato durante il primo trimestre di gravidanza. Il ramipril

è controindicato nel secondo e nel terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3). Quando viene rilevata una gravidanza, il trattamento con ramipril deve essere sospeso il più presto possibile (vedere paragrafo 4.6).

L'uso di ramipril non è raccomandato durante l'allattamento.

Bambini

Non esiste sufficiente esperienza nella somministrazione di ramipril nei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio

Gli ACE-inibitori attenuano la perdita di potassio indotta dai diuretici. I diuretici risparmiatori di potassio (per esempio spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono determinare significativi aumenti del potassio sierico. Se l'uso concomitante è indicato a causa di ipokaliemia conclamata, questi agenti devono essere impiegati con cautela e con frequenti controlli del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Tiazide e diuretici dell'ansa

Quando si inizia la terapia con ramipril, un precedente trattamento con dosaggi elevati di diuretico potrebbe dare luogo a una riduzione del volume e al rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.4). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti sospendendo il diuretico, aumentando il volume o l'assunzione di sali o iniziando la terapia con un basso dosaggio di ramipril.

Altri agenti antiipertensivi

L'uso concomitante di questi agenti potrebbe aumentare l'effetto ipotensivo del ramipril. L'uso concomitante con nitroglicerina e altri nitrati, o altri vasodilatatori, può ridurre ulteriormente la pressione arteriosa.

Litio

Durante la somministrazione concomitante di litio e di ACE-inibitori sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità del litio e amplificare la già elevata tossicità del litio associata agli ACE-inibitori. L'uso del ramipril in concomitanza con il litio non è raccomandato; se tuttavia la combinazione è necessaria, deve essere istituito un accurato monitoraggio dei livelli sierici di litio (vedere paragrafo 4.4, "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici/Narcotici

L'uso concomitante di alcuni medicinali anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici con gli ACE-inibitori potrebbe provocare un'ulteriore diminuzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci Antiinfiammatori Non Steroidei (FANS)

La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto antiipertensivo di un ACE-inibitore.

FANS e ACE-inibitori esercitano un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico e possono provocare un deterioramento della funzionalità renale. Questi effetti sono generalmente reversibili. Raramente potrebbe manifestarsi insufficienza renale acuta, specialmente nei pazienti con funzionalità renale compromessa, come gli anziani o i soggetti disidratati.

Simpaticomimetici

I simpaticomimetici potrebbero ridurre gli effetti antiipertensivi degli ACE-inibitori.

Antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e medicinali antidiabetici (insulina, ipoglicemizzanti orali) può determinare un aumento dell'effetto di riduzione del glucosio nel sangue, con il rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno sembra manifestarsi con maggiore probabilità durante le prime settimane di trattamento combinato e nei pazienti con compromissione renale.

Allopurinolo, procainamide, agenti citostatici o immunosoppressori

È aumentato il rischio di leucopenia, in particolare quando gli ACE-inibitori vengono somministrati a dosaggi superiori a quelli raccomandati (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Il ramipril non deve essere utilizzato durante il primo trimestre di gravidanza. Qualora sia stata pianificata o rilevata una gravidanza, deve essere effettuato il più presto possibile il passaggio a un trattamento alternativo. Non sono stati effettuati studi controllati con ACE-inibitori sull'uomo, ma un numero limitato di casi di esposizione alla tossicità durante il primo trimestre, non ha apparentemente manifestato malformazioni compatibili con la fetotossicità umana, come descritto di seguito.

Il ramipril è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3, "Controindicazioni").

L'esposizione prolungata agli ACE-inibitori durante il secondo e il terzo trimestre è nota per indurre fetotossicità umana (ridotta funzionalità renale, oligoidroamnios, ritardata ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia - vedere anche paragrafo 5.3)

In caso di esposizione a ramipril a partire dal secondo trimestre di gravidanza si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri hanno assunto ramipril devono essere strettamente osservati per l'insorgenza di ipotensione, oliguria e iperkaliemia. Il ramipril, che attraversa la placenta,

è stato rimosso dalla circolazione neonatale mediante dialisi peritoneale con qualche beneficio clinico, e teoricamente può essere rimosso mediante trasfusione di scambio.

Allattamento

Non è noto se il ramipril passi nel latte materno umano. Il ramipril passa nel latte materno dei ratti. L'uso di ramipril non è raccomandato nelle donne che allattano al seno.

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

Il ramipril esercita un'influenza negativa da lieve a moderata sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Ciò è particolarmente rilevante durante le fasi iniziali del trattamento, all'atto del passaggio da un altro principio attivo e nell'uso concomitante di alcol.

4.8 Effetti indesiderati

Durante il trattamento con ramipril e con altri ACE-inibitori sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati, con le frequenze descritte di seguito:

molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$ ma $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1000$ ma $< 1/100$); rari $\geq 1/10.000$ ma $< 1/1000$); molto rari ($< 1/10.000$), compresi i casi isolati.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rari: diminuzione dell'emoglobina e dell'ematocrito.

Molto rari: depressione midollare, anemia, trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4), anemia emolitica, linfoadenopatia, malattie autoimmuni.

Queste alterazioni del quadro ematico si verificano più spesso nei pazienti con insufficienza renale e nei pazienti con malattia vascolare del collagene, come lupus eritematoso e sclerodermia, nonché a causa dell'uso concomitante di farmaci che possono egualmente indurre variazioni nel quadro ematico (vedere paragrafi 4.5 e 4.4).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto rari: ipoglicemia.

Patologie del sistema nervoso e disturbi psichiatrici

Comuni: capogiri, cefalea.

Non comuni: alterazioni dell'umore, parestesia, vertigini, alterazioni del gusto, disturbi del sonno.

Rari: confusione mentale.

Patologie cardiache e vascolari

Comuni: effetti ortostatici (compresa ipotensione).

Non comuni: infarto del miocardio o accidente cerebrovascolare, possibilmente secondario a un'eccessiva ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4), palpitazioni, tachicardia, malattia di Raynaud.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comuni: tosse.

Non comuni: dispnea, rinite.

Molto rari: broncospasmo, sinusite, alveolite allergica/polmonite eosinofila.

Patologie gastrointestinali

Comuni: diarrea, vomito.

Non comuni: nausea, dolore addominale e indigestione, anoressia.

Rari: secchezza delle fauci.

Molto rari: pancreatite, epatite epatocellulare o colestatica, ittero, angioedema intestinale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: rash, prurito.

Rari: ipersensibilità/edema angioneurotico: sono stati raramente riportati edema angioneurotico del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe (vedere paragrafo 4.4), orticaria, alopecia, psoriasi.

Molto rari: diaforesi, pemfigo, necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme.

È stato riportato un complesso di sintomi che può includere uno o più dei seguenti: febbre, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, anticorpi antinucleo (ANA) positivi, elevato tasso di sedimentazione dei globuli rossi (VES), eosinofilia e leucocitosi, eruzione cutanea, fotosensibilità o altre manifestazioni dermatologiche.

Patologie renali e urinarie

Comuni: disfunzione renale.

Rari: uremia, insufficienza renale acuta.

Molto rari: oliguria/anuria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comuni: impotenza.

Rari: ginecomastia.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comuni: affaticamento, astenia.

Esami diagnostici

Non comuni: aumento dell'urea nel sangue, aumento della creatinina sierica, aumento degli enzimi epatici, iperkaliemia.

Rari: aumento della bilirubina, iponatriemia.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio possono manifestarsi i seguenti sintomi: ipotensione grave, shock, bradicardia, disturbi dell'equilibrio elettrolitico e insufficienza renale. Il trattamento dipende dal tipo e dalla gravità dei sintomi. Si può tentare di eliminare la quantità di ramipril non ancora assorbita mediante lavanda gastrica e somministrazione di agenti assorbenti come solfato di sodio.

Le funzioni vitali e organiche devono essere attentamente monitorate e, se necessario, protette. In caso di ipotensione possono essere somministrate catecolamine e, se necessario, può essere considerata la somministrazione di angiotensina II, come anche la somministrazione di liquidi e sali. La bradicardia deve essere trattata con la somministrazione di atropina. Non esiste alcuna esperienza relativa all'efficacia della diuresi forzata, modifica del pH urinario, emofiltrazione o dialisi come metodi per l'eliminazione più rapida del ramipril. Ogni volta che viene praticata emodialisi o emofiltrazione è necessario considerare le informazioni contenute nel paragrafo 4.5, "Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione". In genere l'emodialisi non è indicata, tranne nel caso sia necessaria per altri motivi, come l'insufficienza renale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori.
Codice ATC: C09A A05.

Meccanismo d'azione

In seguito a somministrazione orale, il ramipril viene rapidamente assorbito nel tratto gastro-intestinale, e successivamente idrolizzato nel fegato a formare la sostanza attiva ramiprilato. Il ramiprilato è un inibitore a effetto prolungato dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina (ACE), l'enzima che catalizza la trasformazione dell'angiotensina I in angiotensina II. La somministrazione di ramipril determina una riduzione della concentrazione plasmatica di angiotensina II, un aumento dell'attività della renina plasmatica e una diminuzione della secrezione di aldosterone. Pertanto, il ramipril sopprime il sistema renina-angiotensina-aldosterone.

L'ACE è identico alla chininasi II, uno degli enzimi responsabili della degradazione della bradichinina. Secondo alcune indicazioni, gli ACE-inibitori possono anche influenzare i sistemi callicreina-chinina-prostaglandina.

I meccanismi alla base degli effetti emodinamici e antiipertensivi del ramipril non sono noti con precisione. Si presume che l'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone sia il fattore più importante dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa.

L'ACE, sia quello circolante sia quello presente nel tessuto, per esempio nelle pareti dei vasi sanguigni, potrebbe svolgere un ruolo in questo processo. Gli effetti osservati sono stati una dilatazione dei vasi periferici e una riduzione della resistenza dei vasi.

Effetti farmacodinamici

Nell'ipertensione

Nei pazienti ipertesi, il ramipril abbassa la pressione arteriosa sia in clino- che in ortostatismo. La diminuzione di pressione è misurabile entro 1-2 ore dall'assunzione ed è

massima 3-6 ore dopo l'assunzione. Ai dosaggi raccomandati, l'effetto antiipertensivo dura circa 24 ore, motivo per cui una singola dose quotidiana è sufficiente.

Nell'infarto miocardico

Nei pazienti che mostrano sintomi di insufficienza cardiaca transitori o persistenti dopo un infarto del miocardio, per esempio crepitii bilaterali alle basi all'auscultazione, terzo tono cardiaco con tachicardia persistente o congestione polmonare in una radiografia toracica, il ramipril diminuisce la mortalità.

Questo effetto è chiaramente presente già dopo un mese e perdura fino ad almeno 2 anni dopo l'interruzione del trattamento. L'insufficienza cardiaca grave dopo infarto del miocardio non è stata studiata.

Nella sofferenza cardiovascolare diagnosticata

Nei pazienti con sofferenza cardiovascolare diagnosticata, il ramipril può diminuire la necessità di rivascolarizzazione.

In uno studio controllato con placebo in pazienti di oltre 55 anni di età a rischio elevato di malattie cardiovascolari (per esempio malattia coronarica, ictus o arteriopatia periferica) o in diabetici di tipo 2 di oltre 55 anni di età con almeno un altro fattore di rischio (microalbuminuria, pressione arteriosa elevata, colesterolo totale elevato, basso colesterolo HDL, fumo), il ramipril è stato somministrato come misura profilattica in aggiunta ai medicinali consueti (beta-bloccanti, agenti ipocolesterolemizzanti, acido acetilsalicilico). La pressione arteriosa media nel gruppo in studio era normale (139/79 mm Hg).

Lo studio ha dimostrato che il ramipril riduce significativamente l'incidenza di morte, infarto miocardico e ictus in una vasta gamma di pazienti ad alto rischio.

Nella nefropatia

Nei pazienti con nefropatia diabetica iniziale, caratterizzata da microalbuminuria (30-300 mg/24 ore), il ramipril riduce la velocità di escrezione dell'albumina. Nei pazienti con nefropatia non diabetica conclamata, il ramipril rallenta la velocità di progressione dell'insufficienza renale, rinviando quindi la necessità di ricorrere alla dialisi o al trapianto di rene.

Nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente e nefropatia diabetica conclamata, il ramipril diminuisce l'estensione della proteinuria.

Nei pazienti diabetici che presentano almeno un fattore aggiuntivo di rischio (microalbuminuria, ipertensione, colesterolo elevato/HDL basse o fumo), il ramipril riduce la portata delle complicazioni diabetiche (nefropatia conclamata o la necessità di ricorrere a laserterapia o dialisi).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo l'assunzione, il ramipril è rapidamente assorbito, raggiungendo le massime concentrazioni ematiche entro un'ora.

Dopo l'assorbimento il ramipril viene rapidamente trasformato nel fegato mediante esterasi nella sostanza attiva, ramiprilato.

Solo il ramiprilato è attivo, il ramipril non mostra alcuna attività.

Nel corso degli studi clinici sono state osservate sostanziali variazioni interindividuali nei parametri farmacocinetici.

I massimi livelli plasmatici di ramiprilato vengono raggiunti 2-4 ore dopo l'assunzione delle compresse.

Sulla base del ramipril radiomarcato e dei metaboliti rinvenuti nelle urine, l'assorbimento varia tra il 50 e il 60%. L'assunzione di cibo esercita un'influenza limitata o nulla sull'assorbimento del ramipril.

Distribuzione

Il legame proteico ammonta al 73% per il ramipril e al 56% per il ramiprilato.

Biotrasformazione

Il ramipril viene metabolizzato quasi completamente ed è escreto principalmente attraverso i reni. Oltre al ramiprilato attivo sono stati identificati i seguenti metaboliti: dichetopiperazina-estere di ramipril e i derivati e i coniugati dell'acido dichetopiperazina. Nel corso di uno studio limitato condotto sugli animali non è stato possibile provare alcuna attività farmacologica per questi metaboliti.

Eliminazione

Dopo l'assunzione di una compressa di 5 mg di ramipril, la clearance renale del ramipril è stata pari a 10-55 ml/min e la clearance non-renale pari a circa 750 ml/min. Per il ramiprilato questi valori sono stati rispettivamente 70-120 ml/min e circa 140 ml/min.

L'eliminazione di ramiprilato avviene in fasi diverse.

A concentrazioni plasmatiche molto basse è stata osservata una fase terminale prolungata, che sembra essere dovuta a ramiprilato legato all'ACE.

Questa fase terminale è indipendente dal dosaggio, il che indica una saturazione del legame enzima-ramiprilato. A dispetto di questa fase terminale, i livelli plasmatici allo *stato stazionario* vengono raggiunti circa 4 giorni dopo l'assunzione della normale dose quotidiana.

L'emivita effettiva calcolata dopo l'assunzione di dosi multiple di 5-10 mg di ramipril dall'accumulo, ammonta a 13-17 ore; ovviamente, in seguito alla somministrazione di dosi più basse (1,25-2,5 mg) l'emivita risulta chiaramente prolungata. La frazione di ramiprilato legato all'ACE è quindi relativamente più consistente a concentrazioni più basse.

Popolazioni speciali

Nei pazienti con funzionalità epatica ridotta la trasformazione di ramipril in ramiprilato viene rallentata a causa di una relativa mancanza di attività esterasica. Questo naturalmente provoca un aumento dei livelli plasmatici di ramipril, un fenomeno che tuttavia non riveste alcuna importanza clinica.

Nei pazienti con insufficienza renale l'eliminazione di ramipril e ramiprilato dal plasma e l'escrezione per via renale sono ritardate. Al fine di evitare accumulo, si raccomanda pertanto di diminuire il dosaggio in proporzione all'entità dell'insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso di studi sull'animale, il ramipril ha dimostrato di esercitare gli effetti tipici della sua classe farmacologica, poichè dosaggi elevati provocano una degenerazione dei tubuli renali. Non è stato riscontrato alcun effetto teratogeno. Nei topi e nei conigli può verificarsi fetotossicità associata agli effetti farmacologici del medicinale. Il ramipril non ha dimostrato alcun effetto mutageno e gli studi di carcinogenicità hanno rivelato effetti negativi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Amido (di mais) pregelatinizzato
Diossido di silicio precipitato (E551)
Cloridrato di glicina (E640)
Dibeenato di glicerina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiori a 25°C. Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 mg: strip in Alluminio/LDPE//LDPE/Alluminio.
10 mg: blister in OPA/Alluminio/PE//PE/Alluminio.

Dimensione delle confezioni

10 mg: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 100, 100 x 1 e 250 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal A.G
Industriestrasse, 25
Holzkirchen
Germania

Legale Rappresentante per l'Italia:

Hexal S.p.A
Largo U.Boccioni, 1
21040 – Origgio, VA

Concessionario per la vendita:

Sandoz S.p.A,
Largo U.Boccioni, 1
21040 – Origgio, VA

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

AIC n. 038792014/M (in base 10) 14ZUUG (in base 32)
10 mg compresse 10 compresse in strip AL/LDPE-LDPE/AL

AIC n. 038792026/M (in base 10) 14ZUUU (in base 32)
10 mg compresse 20 compresse in strip AL/LDPE-LDPE/AL

AIC n. 038792038/M (in base 10) 14ZUV6 (in base 32)
10 mg compresse 28 compresse in strip AL/LDPE-LDPE/AL

AIC n. 038792040/M (in base 10) 14ZUV8 (in base 32)
10 mg compresse 30 compresse in strip AL/LDPE-LDPE/AL

AIC n. 038792053M (in base 10) 14ZUVP (in base 32)
10 mg compresse 50 compresse in strip AL/LDPE-LDPE/AL

AIC n. 038792065/M (in base 10) 14ZUW1 (in base 32)
10 mg compresse 60 compresse in strip AL/LDPE-LDPE/AL

AIC n. 038792077/M (in base 10) 14ZUWF (in base 32)
10 mg compresse 100 compresse in strip AL/LDPE-LDPE/AL

AIC n. 038792089/M (in base 10) 14ZUWT (in base 32)
10 mg compresse 100X1 compresse in strip AL/LDPE-LDPE/AL

AIC n. 038792091/M (in base 10) 14ZUWV (in base 32)
10 mg compresse 250 compresse in strip AL/LDPE-LDPE/AL

AIC n. 038792103/M (in base 10) 14ZUX7(in base 32)
10 mg compresse 10 compresse in blister OPA/AL/PE-PE/AL

AIC n. 038792115/M (in base 10) 14ZUXM (in base 32)
10 mg compresse 20 compresse in blister OPA/AL/PE-PE/AL

AIC n. 038792127/M (in base 10) 14ZUXZ (in base 32)
10 mg compresse 28 compresse in blister OPA/AL/PE-PE/AL

AIC n. 038792139/M (in base 10) 14ZUYC (in base 32)
10 mg compresse 30 compresse in blister OPA/AL/PE-PE/AL

AIC n. 038792141/M (in base 10) 14ZUYF (in base 32)
10 mg compresse 50 compresse in blister OPA/AL/PE-PE/AL

AIC n. 038792154/M (in base 10) 14ZUYU (in base 32)
10 mg compresse 60 compresse in blister OPA/AL/PE-PE/AL

AIC n. 038792166/M (in base 10) 14ZUZ6 (in base 32)
10 mg compresse 100 compresse in blister OPA/AL/PE-PE/AL

AIC n. 038792178/M (in base 10) 14ZUZL (in base 32)
10 mg compresse 100X1 compresse in blister OPA/AL/PE-PE/AL

AIC n. 038792180/M (in base 10) 14ZUZN (in base 32)
10 mg compresse 250 compresse in blister OPA/AL/PE-PE/AL

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

Gennaio 2008

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Gennaio 2008**

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

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