RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ramipril Sandoz 2,5 mg compresse
Ramipril Sandoz 5 mg compresse
Ramipril Sandoz 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

2,5 mg compresse:
Compresse di forma oblunga (15 x 6,5 mm), di colore giallo chiaro screziato, con linea di frattura su un lato.
La compressa può essere divisa in dosi uguali.

5 mg compresse:
Compresse di forma oblunga (15 x 6,5 mm), di colore rosa screziato, con linea di frattura su un lato.
La compressa può essere divisa in dosi uguali.

10 mg compresse:
Compresse di forma oblunga (15 x 6,5 mm), di colore da bianco a quasi bianco , con linea di frattura su un lato.
La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'ipertensione.

- Prevenzione cardiovascolare: riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare nei pazienti affetti da:
  - patologie cardiovascolari aterotrombotiche manifeste (anamnesi di patologie coronariche o ictus o di patologie vascolari periferiche) o
  - diabete con almeno un fattore di rischio cardiovascolare (vedere il paragrafo 5.1).

- Trattamento delle patologie renali:
  - nefropatia glomerulare diabetica incipiente, definita dalla presenza di microalbuminuria
  - nefropatia glomerulare diabetica manifesta, definita da macroproteinuria nei pazienti con almeno un fattore di rischio cardiovascolare (vedere il paragrafo 5.1)
  - nefropatia glomerulare non diabetica manifesta, definita da macroproteinuria ≥3g/die (vedere il paragrafo 5.1).

- Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Prevenzione secondaria dopo infarto miocardico acuto: riduzione della mortalità dopo la fase acuta dell'infarto miocardico nei pazienti con segni clinici di insufficienza cardiaca quando iniziato oltre 48 ore dopo l'insorgenza dell'infarto miocardico acuto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Si raccomanda di assumere Ramipril Sandoz ogni giorno alla stessa ora.
Ramipril Sandoz può essere assunto prima, durante o dopo i pasti, poiché l'assunzione di cibo non modifica la sua biodisponibilità (vedere il paragrafo 5.2). Le compresse di Ramipril Sandoz devono essere deglutite con del liquido e non devono essere masticate né frantumate.

Adulti

Pazienti in trattamento con un diuretico
Dopo l'inizio del trattamento con Ramipril Sandoz potrebbe verificarsi ipotensione; questa è più probabile nei pazienti trattati in concomitanza con un diuretico. Per questi pazienti si raccomanda pertanto cautela, poiché potrebbero presentare una deplezione di volume e/o di sali.
Se possibile, il diuretico deve essere sospeso 2-3 giorni prima dell'inizio della terapia con Ramipril Sandoz (vedere il paragrafo 4.4).
Nei pazienti ipertesi nei quali il diuretico non è stato sospeso la terapia con Ramipril Sandoz deve essere iniziata con una dose di 1,25 mg. La funzionalità renale e il potassio sierico devono essere monitorati. La dose successiva di Ramipril Sandoz deve essere aggiustato in base al valore di pressione arteriosa desiderato.

Ipertensione
La dose deve essere individualizzata sulla base del profilo del paziente (vedere il paragrafo 4.4) e del controllo della pressione arteriosa.
Ramipril Sandoz 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 Ramipril Sandoz deve essere instaurato gradualmente, con una dose iniziale raccomandata di 2,5 mg al giorno.
I pazienti con un sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato potrebbero sperimentare un calo eccessivo della pressione arteriosa dopo l'assunzione della dose iniziale. In questi pazienti si raccomanda la somministrazione di una dose iniziale di 1,25 mg e l'inizio del trattamento deve avvenire sotto supervisione medica (vedere il paragrafo 4.4).

Titolazione e dose di mantenimento
La dose può essere raddoppiata a intervalli di 2-4 settimane, in modo da raggiungere progressivamente il valore di pressione arteriosa desiderato; la dose massima di Ramipril Sandoz è di 10 mg al giorno. In genere la dose va somministrata una volta al giorno.

Prevenzione cardiovascolare

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

Titolazione e dose di mantenimento
Il dosaggio deve essere aumentato gradualmente, in base alla tollerabilità del principio attivo da parte del paziente. Si raccomanda di raddoppiare la dose dopo una o due settimane di trattamento e, dopo altre due o tre settimane, di aumentarla fino al raggiungimento della dose di mantenimento target, pari a 10 mg di Ramipril Sandoz una volta al giorno.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Trattamento delle patologie renali

Nei pazienti con diabete e microalbuminuria

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

Titolazione e dose di mantenimento
Il dosaggio deve essere aumentato successivamente, in base alla tollerabilità del principio attivo da parte del paziente. Si raccomanda di raddoppiare la dose singola giornaliera a 2,5 mg dopo due settimane e, dopo altre due settimane, a 5 mg.

Nei pazienti con diabete e almeno un fattore di rischio cardiovascolare

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

Titolazione e dose di mantenimento
Il dosaggio deve essere aumentato successivamente, in base alla tollerabilità del principio attivo da parte del paziente. Si raccomanda di raddoppiare la dose singola giornaliera fino a 5 mg di Ramipril Sandoz dopo una o due settimane e quindi a 10 mg di Ramipril Sandoz dopo altre due o tre settimane. La dose giornaliera target è di 10 mg.

Nei pazienti con nefropatia non diabetica, definita da macroproteinuria ≥ 3 g/die

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

Titolazione e dose di mantenimento
Il dosaggio deve essere aumentato successivamente, in base alla tollerabilità del principio attivo da parte del paziente. Si raccomanda di raddoppiare la dose singola giornaliera a 2,5 mg dopo due settimane e quindi a 5 mg dopo altre due settimane.

Insufficienza cardiaca sintomatica

Dose iniziale
Nei pazienti stabilizzati su una terapia diuretica, la dose iniziale raccomandata è di 1,25 mg al giorno.

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

Prevenzione secondaria dopo infarto miocardico acuto e in presenza di insufficienza cardiaca

Dose iniziale
Dopo 48 ore dall'infarto del miocardio, nei pazienti clinicamente ed emodinamicamente stabili, la dose iniziale è di 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 per i pazienti trattati con un diuretico (sopra).

Titolazione e dose di mantenimento

Documento reso disponibile da AIFA il 04/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La dose giornaliera va successivamente aumentata raddoppiandola a intervalli di 1-3 giorni fino alla dose di mantenimento target, pari a 5 mg due volte al giorno.
Quando possibile la dose di mantenimento va suddivisa in due somministrazioni al giorno.
Se la dose non può essere aumentata a 2,5 mg due volte al giorno, il trattamento deve essere interrotto.
Non esiste ancora un'esperienza sufficiente nel trattamento di pazienti con insufficienza cardiaca grave (NYHA IV) subito dopo un infarto del miocardio. Se si decide di trattare questi pazienti, si raccomanda di iniziare la terapia con una dose di 1,25 mg una volta al giorno e di prestare particolare attenzione all'atto di ogni incremento di dosaggio.

Popolazioni speciali

Pazienti con funzionalità renale compromessa
La dose giornaliera nei pazienti con compromissione della funzionalità renale deve essere basata sulla clearance della creatinina (vedere il 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 e 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 e 30 ml/min, la dose iniziale è di 1,25 mg/die e la dose massima giornaliera è di 5 mg;
- nei pazienti ipertesi in emodialisi ramipril è scarsamente dializzabile; la dose iniziale è di 1,25 mg/die e la dose massima giornaliera è di 5 mg; il prodotto medicinale deve essere somministrato qualche ora dopo la sessione di emodialisi.

Pazienti con funzionalità epatica compromessa (vedere il paragrafo 5.2)
Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica il trattamento con Ramipril Sandoz deve essere iniziato solo sotto stretta supervisione medica e la dose massima giornaliera di Ramipril Sandoz è di 2,5 mg.

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

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di ramipril nei bambini non sono ancora state stabilite. Al momento i dati a disposizione per ramipril sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1, 5.2 e 5.3 ma non possono essere fatte raccomandazioni sulla posologia.

Modo di somministrazione
Uso orale.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altri ACE-inibitori (inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina).
- Anamnesi di angioedema (ereditario, idiopatico o dovuto ad angioedema pregresso con ACE-inibitori o AIIRA).
- Trattamenti extracorporei che portano il sangue a contatto con superfici caricate negativamente (vedere il paragrafo 4.5).
- Stenosi bilaterale significativa dell'arteria renale o stenosi unilaterale nei pazienti con un singolo rene funzionante.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere i paragrafi 4.4 e 4.6).
- Ramipril non deve essere usato nei pazienti con ipotensione o emodinamicamente instabili.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- L'uso concomitante di Ramipril Sandoz con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o danno renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1.73 m^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Ramipril Sandoznon deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Popolazioni speciali

Gravidanza
La terapia con ACE-inibitori, come ramipril, o con Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza.
Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti 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/AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori/AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se necessario, deve essere istituita una terapia alternativa (vedere i paragrafi 4.3 e 4.6).

- *Pazienti particolarmente a rischio di ipotensione*

o *Pazienti con iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone*
I pazienti con iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone sono a rischio di un calo acuto e pronunciato della pressione arteriosa e di un deterioramento della funzionalità renale dovuto all'ACE-inibizione, specialmente quando l'ACE-inibitore o un diuretico concomitante vengono somministrati per la prima volta o all'atto del primo incremento di dosaggio.

Deve essere prevista una significativa attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone ed è necessaria una supervisione medica che includa il monitoraggio della pressione, per esempio:
- nei pazienti con ipertensione grave;
- nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia scompensata;
- nei pazienti con ostacolo emodinamicamente rilevante all'afflusso o al deflusso ventricolare sinistro (per esempio stenosi valvolare aortica o mitralica);
- nei pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale con un secondo rene funzionante;
- nei pazienti in cui esiste o si può sviluppare deplezione di fluidi o di sali (inclusi i pazienti in trattamento con diuretici);
- nei pazienti con cirrosi epatica e/o ascite;
- nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore o ad 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 rispetto al rischio di un sovraccarico volumetrico).

- *Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)*
  Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Documento reso disponibile da AIFA il 04/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 dopo infarto miocardico*

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

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

- *Anziani*

Vedere il paragrafo 4.2.

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

Monitoraggio della funzionalità renale
La funzionalità renale deve essere valutata prima e durante il trattamento e la dose deve essere aggiustata, in particolare nelle prime settimane di trattamento. Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale si richiede un monitoraggio particolarmente attento (vedere il paragrafo 4.2). Esiste il rischio di un danneggiamento della funzionalità renale, in particolare nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o dopo trapianto di rene.

Angioedema
Sono stati segnalati casi di angioedema nei pazienti in trattamento con ACE-inibitori, incluso ramipril (vedere il paragrafo 4.8).

L'uso concomitante degli ACE-inibitori e di sacubitril/valsartan è controindicato in considerazione dell'aumento del rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di Ramipril Sandoz. Il trattamento con Ramipril Sandoz non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L' uso concomitante di ACE inibitori e racecadotril, inibitori mTor (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (rigonfiamento delle vie aeree o della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5). Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente che sta già assumendo un ACE-inibitore.

Nei pazienti trattati con ACE inibitori incluso ramipril è stato riportato angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti presentavano dolore addominale (con o senza nausea o vomito).

In caso di angioedema, Ramipril Sandoz 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 dei sintomi.

Reazioni anafilattiche durante terapie desensibilizzanti
Durante la terapia con ACE-inibitori aumentano la probabilità e la gravità di reazioni anafilattiche o anafilattoidi in seguito a contatto con veleno di insetti o altri allergeni. Prima della desensibilizzazione deve essere presa in considerazione una temporanea sospensione di ramipril.

Monitoraggio degli elettroliti:Iperpotassiemia
In alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso ramipril, è stata osservata iperpotassiemia.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Gli ACE-inibitori possono provocare iperpotassiemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. Tuttavia, nei pazienti con una funzione renale compromessa, con età maggiore di 70 anni, con diabete mellito non controllato, eventi concomitanti quali la disidratazione, lo scompenso cardiaco acuto, l'acidosi metabolica e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori del potassio, trimetoprim o cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina, si può verificare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5).

Monitoraggio degli elettroliti: iponatremia
In alcuni pazienti trattati con ramipril è stata osservata la Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico ADH (SIADH) e successiva iponatremia. Si raccomanda il regolare monitoraggio dei livelli sierici di sodio 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 la conta dei globuli bianchi per consentire l'individuazione di una possibile leucopenia. Si consiglia un monitoraggio più frequente nella fase iniziale del trattamento e nei pazienti con funzionalità renale compromessa, nei pazienti con concomitanti patologie del collagene (per esempio lupus eritematoso o sclerodermia) e in tutti quelli trattati con farmaci che possono causare alterazioni del quadro ematico (vedere i 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 con basso livello di renina.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e 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, 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).

Combinazioni controindicate
I trattamenti extracorporei che portano il sangue a contatto con superfici a carica negativa, quali dialisi o emofiltrazione con membrane ad alto flusso (per esempio membrane poliacrilonitriliche) e l'aferesi delle lipoproteine a bassa densità per mezzo di destran-solfato sono controindicati, a causa dell'aumento del rischio di gravi reazioni anafilattoidi (vedere il paragrafo 4.3). Se questo tipo di trattamento è necessario, deve essere considerato l'uso di differenti membrane per dialisi o di una diversa classe di antipertensivi.

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema: L'uso concomitante di ACE-inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato poiché aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Precauzioni per l'uso

Documento reso disponibile da AIFA il 04/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema: L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio
Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con ramipril si può sviluppare iperpotassiemia.
I diuretici risparmiatori di potassio (come spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono determinare aumenti significativi del potassio sierico. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare ramipril in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimoxazolo (trimetoprim/sulfametoxazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore del potassio come l'amiloride. L'associazione di ramipril con i medicinali sopra citati non è pertanto raccomandata.

Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico.

Ciclosporina: Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina si può manifestare iperpotassiemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Eparina: Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina si può manifestare iperpotassiemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

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

Vasopressori simpaticomimetici e altre sostanze (per esempio isoproterenolo, dobutamide, dopamide, epinefrina) che potrebbero ridurre l'effetto antipertensivo di ramipril: si raccomanda il monitoraggio della pressione arteriosa.

Allopurinolo, immunosoppressori, corticosteroidi, procainamide, citostatici e altre sostanze che possono alterare il quadro ematico: aumento del rischio di reazioni ematologiche (vedere il paragrafo 4.4).

Sali di litio: l'escrezione di litio potrebbe essere ridotta dagli ACE-inibitori e la tossicità del litio potrebbe pertanto aumentare. I livelli sierici di litio devono essere monitorati.

Antidiabetici, inclusa insulina: potrebbero verificarsi reazioni ipoglicemiche. Si raccomanda pertanto uno attento monitoraggio della glicemia.

Medicinali antinfiammatori non steroidei e acido acetilsalicilico: deve essere prevista una possibile riduzione dell'effetto antipertensivo di ramipril. Inoltre, una terapia concomitante con ACE-inibitori e FANS potrebbe provocare un aumento del rischio di peggioramento della funzionalità renale e un aumento della potassiemia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità in seguito a esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo

Documento reso disponibile da AIFA il 04/08/2023
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).

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 necessario, 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 e il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia - vedere anche il paragrafo 5.3, "Dati preclinici di sicurezza"). Se dovesse verificarsi un'esposizione a un ACE-inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno assunto ACE-inibitori devono essere attentamente osservati per quanto riguarda ipotensione, oliguria e iperpotassiemia (vedere anche i paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento
Poiché le informazioni disponibili sull'uso di ramipril durante l'allattamento sono insufficienti (vedere il paragrafo 5.2), ramipril non è raccomandato e durante l'allattamento è preferibile ricorrere a trattamenti alternativi con profilo di sicurezza consolidato, specialmente quando si allatta un neonato o un nato pretermine.

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

Alcune reazioni avverse (per esempio i sintomi di una riduzione della pressione, quali capogiri) possono compromettere la capacità di concentrazione e di reazione del paziente e rappresentare pertanto un rischio in situazioni in cui queste capacità sono particolarmente importanti (per esempio la guida di veicoli o la manovra di macchinari).
Questo può verificarsi in modo particolare all'inizio del trattamento o quando si passa a ramipril da un'altra terapia. Dopo la prima dose o dopo i successivi incrementi di dosaggio 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. Le reazioni avverse gravi comprendono angioedema, iperpotassiemia, danno epatico o renale, pancreatite, reazioni cutanee gravi e neutropenia/agranulocitosi.

Tabella delle reazioni avverse

La frequenza degli effetti indesiderati è definita utilizzando la seguente convenzione:
molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Nell'ambito di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine decrescente di gravità.

Frequenza/Classificazione per sistemi ed organi	**Comune**	**Non comune**	**Raro**	**Molto raro**	**Frequenza non nota**

Documento reso disponibile da AIFA il 04/08/2023
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).

Patologie del sistema emolinfopoietico		Eosinofilia	Diminuzione della conta dei globuli bianchi (incluse neutropenia o agranulocitosi), diminuzione della conta dei globuli rossi, diminuzione della concentrazione di emoglobina, diminuzione della conta delle piastrine		Depressione del midollo osseo, pancitopenia, anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario					Reazioni anafilattiche o anafilattoidi, aumento degli anticorpi antinucleo
Patologie endocrine					Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento della potassiemia	Anoressia, diminuzione dell'appetito			Diminuzione dei livelli di sodio nel sangue
Patologie psichiatriche		Umore depresso, ansia, nervosismo, irrequietezza, disturbi del sonno tra cui sonnolenza	Stato confusionale		Disturbi dell'attenzione
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri	Vertigini, parestesia, ageusia, disgeusia	Tremore, disturbi dell'equilibrio		Ischemia cerebrale, inclusi ictus ischemico e attacco ischemico transitorio, compromissione delle capacità psicomotorie, sensazione di bruciore, parosmia
Patologie dell'occhio		Disturbi della vista, inclusa visione	Congiuntivite		

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/08/2023
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).

		offuscata			
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Compromissione dell'udito, tinnito		
Patologie cardiache		Ischemia miocardica, inclusi angina pectoris o infarto del miocardio, tachicardia, aritmia, palpitazioni, edema periferico			
Patologie vascolari	Ipotensione, ipotensione ortostatica, sincope	Vampate	Stenosi vascolare, ipoperfusione, vasculite		Fenomeno di Raynaud
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse secca non produttiva, bronchite, sinusite, dispnea	Broncospasmo, incluso aggravamento dell'asma, congestione nasale			
Patologie gastrointestinali	Infiammazione gastrointestinale, disturbi della digestione, disturbi addominali, dispepsia, diarrea, nausea, vomito	Pancreatite (con gli ACE-inibitori sono stati riportati molto eccezionalmente casi a esito fatale), aumento degli enzimi pancreatici, angioedema del piccolo intestino, dolore nella parte alta dell'addome inclusa gastrite, stipsi, secchezza della bocca	Glossite		Stomatite aftosa
Patologie epatobiliari		Aumento degli enzimi epatici e/o della bilirubina coniugata	Ittero colestatico, danno epatocellulare		Insufficienza epatica acuta, epatite colestatica o citolitica (con esito fatale in casi eccezionali).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/08/2023
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).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash, in particolare maculo-papulare	Angioedema; in casi molto eccezionali, l'ostruzione delle vie aeree dovuta all'angioedema può avere esito fatale; prurito, iperidrosi	Dermatite esfoliativa, orticaria, onicolisi	Reazioni da fotosensibilità	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pemfigo, aggravamento della psoriasi, dermatite psoriasiforme, esantema o enantema pemfigoide o lichenoide, alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari, mialgia	Artralgia			
Patologie renali e urinarie		Danno renale, inclusa insufficienza renale acuta, aumento della produzione di urine, peggioramento di proteinuria preesistente, aumento dell'azotemia, aumento della creatininemia			
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Impotenza erettile transitoria, diminuzione della libido			Ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore toracico, affaticamento	Piressia	Astenia		

Popolazione pediatrica
La sicurezza di ramipril è stata monitorata in 325 bambini e adolescenti, di età compresa tra 2 e 16 anni in 2 studi clinici. Mentre la natura e la gravità degli effetti indesiderati sono simili a quelle degli adulti, la frequenza dei seguenti effetti indesiderati è maggiore nei bambini:

- tachicardia, congestione nasale e rinite, "comune" (≥1/100, <1/10) nella popolazione pediatrica, e "non comune" (≥ 1/1.000, <1/100) nella popolazione adulta.
- Congiuntivite "comune" (≥1/100, <1/10) nella popolazione pediatrica e "raro" (≥1/10.000, <1/1.000) nella popolazione adulta.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Tremore e orticaria "non comune" (≥1/1.000, <1/100) nella popolazione pediatrica e "raro" (≥1/10.000, <1/1.000) nella popolazione adulta.

Il profilo di sicurezza complessivo per il 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 un'eccessiva vasodilatazione periferica (con marcata ipotensione, shock), bradicardia, alterazione degli elettroliti e insufficienza renale.

Trattamento

I pazienti devono essere strettamente monitorati e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Le contromisure suggerite includono detossificazione primaria (lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti) e misure atte a ripristinare la stabilità emodinamica, inclusa la somministrazione di agonisti alfa 1 adrenergici o angiotensina II (angiotensinamide). Ramiprilato, il metabolita attivo di ramipril, viene scarsamente rimosso dalla circolazione generale mediante emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina, ACE-inibitori, semplici.
Codice ATC: C09AA05

Meccanismo d'azione
Ramiprilato, il metabolita attivo del profarmaco ramipril, inibisce l'enzima dipeptidilcarbossipeptidasi I (sinonimi: enzima di conversione dell'angiotensina; chininasi II). A livello plasmatico e tissutale questo enzima catalizza la conversione dell'angiotensina I nella sostanza ad attività vasocostrittrice angiotensina II e la degradazione del vasodilatatore attivo bradichinina. La ridotta formazione di angiotensina II e l'inibizione della degradazione di bradichinina provocano una vasodilatazione.
Poiché l'angiotensina II stimola anche il rilascio di aldosterone, ramiprilato causa una riduzione nella secrezione di aldosterone. La risposta media alla monoterapia con ACE-inibitori è stata inferiore, rispetto ai pazienti non neri, nei pazienti ipertesi neri (Afro-Caraibici - in genere questa popolazione di ipertesi possiede un basso livello di renina).

Effetti farmacodinamici

Proprietà antipertensive
La somministrazione di ramipril determina una marcata riduzione della resistenza arteriosa periferica. In genere non si verificano notevoli modifiche né nel flusso plasmatico renale né nel rateo di filtrazione glomerulare. La somministrazione di ramipril a pazienti ipertesi provoca riduzione della pressione arteriosa in posizione sia supina sia eretta, senza alcun aumento compensatorio della frequenza cardiaca.
Nella maggior parte dei pazienti l'effetto antipertensivo di una singola dose si manifesta 1-2 ore dopo l'assunzione orale. L'effetto di picco di una singola dose viene di solito raggiunto dopo 3-6 ore e si protrae per 24 ore.
L'effetto antipertensivo massimo del trattamento continuo con ramipril si ottiene in genere dopo 3-4 settimane. È stato dimostrato che l'effetto antipertensivo si mantiene con le terapie a lungo termine, fino a 2 anni.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/08/2023
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).

L'interruzione repentina della terapia non provoca un rapido ed eccessivo aumento di *rebound* della pressione arteriosa.

Insufficienza cardiaca
In aggiunta alla terapia convenzionale con diuretici e glucosidi cardiaci opzionali, ramipril ha dimostrato di essere efficace nei pazienti con le classi funzionali II-IV della New York Heart Association. Il medicinale ha avuto effetti benefici sull'emodinamica cardiaca (diminuzione della pressione di riempimento dei ventricoli sinistro e destro, riduzione della resistenza vascolare periferica totale, aumento della portata cardiaca e miglioramento dell'indice cardiaco). Ramipril 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 oltre 9200 pazienti. Sono stati inclusi nello studio pazienti con un rischio aumentato di patologie cardiovascolari conseguenti a malattie cardiovascolari aterotrombotiche (anamnesi di coronaropatia, ictus o patologie vascolari periferiche) o a diabete mellito, con almeno un fattore di rischio aggiuntivo (microalbuminuria documentata, ipertensione, livello del colesterolo totale elevato, basso livello di colesterolo HDL o fumo).
Lo studio ha dimostrato che ramipril diminuisce in maniera statisticamente significativa l'incidenza di infarto miocardico, la morte per cause cardiovascolari e l'ictus, da soli o combinati (eventi primari combinati).

Studio HOPE: risultati principali

	Ramipril	Placebo	Rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)	Valore di p
	%	%		
Tutti i pazienti	**n = 4645**	**n = 4652**		
Eventi primari combinati	**14,0**	**17,8**	**0,78 (0,70-0,86)**	**< 0,001**
Infarto del miocardio	*9,9*	*12,3*	*0,80 (0,70-0,90)*	*< 0,001*
Morte per cause cardiovascolari	*6,1*	*8,1*	*0,74 (0,64-0,87)*	*< 0,001*
Ictus	*3,4*	*4,9*	*0,68 (0,56-0,84)*	*< 0,001*
Endpoint secondari				
Morte per qualsiasi causa	*10,4*	*12,2*	*0,84 (0,75-0,95)*	*0,005*
Necessità di rivascolarizzazione	*16,0*	*18,3*	*0,85 (0,77-0,94)*	*0,002*
Ospedalizzazione per angina instabile	*12,1*	*12,3*	*0,98 (0,87-1,10)*	*NS*
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca	*3,2*	*3,5*	*0,88 (0,70-1,10)*	*0,25*
Complicazioni correlate al diabete	*6,4*	*7,6*	*0,84 (0,72-0,98)*	*0,03*

Lo studio MICRO-HOPE, un sottostudio predefinito dallo studio HOPE, ha investigato l'effetto dell'aggiunta del ramipril 10 mg all'attuale regime vs. placebo in 3577 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 dimostrato 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%; IC 95% [3-40], p = 0,027.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Lo studio REIN, multicentrico randomizzato in doppio cieco a gruppi paralleli e controllato con placebo, aveva lo scopo di dimostrare l'effetto del trattamento con ramipril sul tasso di diminuzione della funzione glomerulare (GFR) in 352 pazienti normotesi o ipertesi (18-70 anni di età) con proteinuria lieve (cioè escrezione urinaria media 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 da 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 pertanto pari a 0,34 [0,03-0,65] per mese e a circa 4 ml/min/anno; il 23,1% dei pazienti nel gruppo di ramipril ha raggiunto l'endpoint secondario combinato di raddoppiamento della concentrazione basale della creatinina sierica e/o di malattia renale terminale (ESRD) (necessità di dialisi o di trapianto renale) vs. il 45,5% nel gruppo del placebo (p = 0,02).

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)
Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.
ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.
Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico 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 oltre 2000 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%. Questo rappresenta una riduzione assoluta di mortalità del 5,7% e una riduzione del rischio relativo del 27% (IC 95% [11- 40%]).

Popolazione pediatrica
In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, placebo controllato su 244 pazienti pediatrici affetti da ipertensione (73% ipertensione primaria), di età compresa tra 6 e 16 anni, i pazienti hanno ricevuto il dosaggio basso, quello medio o quello alto di ramipril per raggiungere concentrazioni plasmatiche di ramiprilato corrispondenti al range di dosaggio degli adulti di 1,25 mg, 5 mg e 20 mg sulla base del peso corporeo. Al termine di 4 settimane, ramipril è stato inefficace sull'abbassamento della pressione sanguigna sistolica ma ha abbassato la pressione diastolica alla dose più elevata. Sia le dosi medie che quelle alte di ramipril hanno mostrato una significativa riduzione sia della pressione sistolica che di quella diastolica nei bambini affetti da ipertensione accertata.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/08/2023
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).

Questo effetto non è stato visto in uno studio di sospensione di 4 settimane con dosi a scalare, randomizzato, in doppio cieco in 218 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 16 anni (75% ipertensione primaria), in cui la pressione arteriosa diastolica e sistolica hanno dimostrato un modesto recupero, ma non un ritorno al basale statisticamente significativo, in tutti e tre i livelli di dosi testati [basso dosaggio (0,625 mg - 2,5 mg), medio dosaggio (2,5 mg - 10 mg) o a alto dosaggio (5 mg - 20 mg)] di ramipril in base al peso corporeo. Ramipril non ha avuto una risposta alla dose lineare nella popolazione pediatrica studiata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
In seguito a somministrazione orale ramipril viene 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 viene influenzato in modo significativo dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale. La biodisponibilità del metabolita attivo ramiprilato, in seguito a somministrazione orale di ramipril 2,5 mg e 5 mg, è del 45%.
Le concentrazioni plasmatiche di picco di ramiprilato, l'unico metabolita attivo di ramipril, vengono raggiunte 2-4 ore dopo l'assunzione di ramipril. Le concentrazioni plasmatiche di ramiprilato allo stato stazionario dopo somministrazione una volta al giorno delle consuete dosi giornaliere di ramipril vengono raggiunte circa entro il quarto giorno di trattamento.

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

Biotrasformazione
Ramipril viene quasi completamente metabolizzato in ramiprilato e in estere di dichetopiperazina, la forma acida di dichetopiperazina, e nei glucuronidi di ramipril e di ramiprilato.

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

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.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale (vedere il paragrafo 4.2)
L'escrezione renale di ramiprilato è ridotta nei pazienti con compromissione della funzionalità renale e la clearance renale di ramiprilato è proporzionale alla clearance della creatinina. Questo determina elevate concentrazioni plasmatiche di ramiprilato, che si riducono più lentamente che nei pazienti con funzionalità renale normale.

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

Popolazione pediatrica
Il profilo farmacocinetico di ramipril è stato studiato in 30 pazienti pediatrici ipertesi di età compresa tra 2 e 16 anni, di peso >10 kg. Dopo dosi da 0,05 a 0,2 mg/kg, ramipril è stato rapidamente e largamente metabolizzato a ramiprilato. Il picco delle concentrazioni plasmatiche di ramiprilato si è verificato entro 2-3

Documento reso disponibile da AIFA il 04/08/2023
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).

ore. La clearance del ramiprilato è altamente correlata al log del peso corporeo ($p<0,01$) così come alla dose ($p<0,001$). La clearance e il volume di distribuzione sono aumentati con l'aumentare dell'età dei bambini per ogni gruppo dose.
La dose di 0,05 mg/kg nei bambini ha raggiunto livelli di esposizione paragonabili a quelli negli adulti trattati con ramipril 5 mg. La dose di 0,2 mg/kg nei bambini ha determinato livelli di esposizione superiore alla dose massima raccomandata di 10 mg al giorno negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione orale di ramipril si è rivelata priva di tossicità acuta nei roditori e nei cani. Sono stati condotti studi che prevedevano la somministrazione orale cronica a ratti, cani e scimmie. Nelle tre specie sono state rilevate indicazioni di alterazioni degli elettroliti plasmatici e del quadro ematico. Come espressione dell'attività farmacodinamica di ramipril è stato evidenziato un ingrandimento pronunciato dell'apparato juxtaglomerulare nel cane e nella scimmia a partire da dosi di 250 mg/kg/die. Ratti, cani e scimmie hanno tollerato rispettivamente dosi di 2, 2,5 e 8 mg/kg/die senza effetti nocivi. È stato osservato un danno renale irreversibile nei ratti molto piccoli a cui è stata somministrata una singola dose di ramipril.
Studi di tossicologia riproduttiva condotti sul ratto, sul coniglio e sulla scimmia non hanno evidenziato alcuna proprietà teratogena.
La fertilità non è risultata compromessa nei ratti maschi o femmine.
La somministrazione di ramipril a ratti femmina durante il periodo di gestazione e di allattamento ha prodotto nella prole, a dosi giornaliere pari o superiori a 50 mg/kg di peso corporeo, un danno renale irreversibile (dilatazione della pelvi renale).
Estesi test di mutagenicità, condotti utilizzando diverse metodologie, non hanno fornito alcuna indicazione che ramipril possieda proprietà mutagene o genotossiche.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Amido (di mais) pregelatinizzato
Silicio diossido precipitato
Glicine cloridrato
Glicerolo dibeenato.

Solo 2,5 mg: ferro ossido giallo (E172)
Solo 5 mg: ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

Strip in alluminio/alluminio
3 anni

Flacone in polipropilene e blister in alluminio/alluminio

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/08/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in strip in Alluminio/Alluminio, blister in Alluminio/Alluminio oin flacone in PP con tappo in HDPE ed inseriti in confezione di cartone.

Confezioni:
Strip in Al/Al: 14, 28, 56 e 98 compresse

Blister in Al/Al: 14, 28, 56 e 98 compresse

Flaconi in PP: 20, 28, 30, 50, 100, 250 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz SpA Largo U. Boccioni, 1 21040 Origgio (VA) Italia

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

2,5 mg compresse 28 compresse in strip AL/AL - AIC n. 037625023
2,5 mg compresse 20 compresse in contenitore PP - AIC n. 037625086
2,5 mg compresse 28 compresse in contenitore PP - AIC n. 037625098
2,5 mg compresse 30 compresse in contenitore PP - AIC n. 037625100
2,5 mg compresse 50 compresse in contenitore PP - AIC n. 037625112
2,5 mg compresse 100 compresse in contenitore PP - AIC n. 037625124
2,5 mg compresse 250 compresse in contenitore PP - AIC n. 037625136
5 mg compresse 28 compresse in strip AL/AL - AIC n. 037625151
5 mg compresse 20 compresse in contenitore PP - AIC n. 037625213
5 mg compresse 28 compresse in contenitore PP - AIC n. 037625225
5 mg compresse 30 compresse in contenitore PP - AIC n. 037625237
5 mg compresse 50 compresse in contenitore PP - AIC n. 037625249
5 mg compresse 100 compresse in contenitore PP - AIC n. 037625252
5 mg compresse 250 compresse in contenitore PP - AIC n. 037625264
10 mg compresse 28 compresse in strip AL/AL - AIC n. 037625288
10 mg compresse 20 compresse in contenitore PP - AIC n. 037625340
10 mg compresse 28 compresse in contenitore PP - AIC n. 037625353
10 mg compresse 30 compresse in contenitore PP - AIC n. 037625365
10 mg compresse 50 compresse in contenitore PP - AIC n. 037625377
10 mg compresse 100 compresse in contenitore PP - AIC n. 037625389
10 mg compresse 250 compresse in contenitore PP - AIC n. 037625391
2,5 mg compresse 56 compresse in strip AL/AL - AIC n. 037625403
2,5 mg compresse 98 compresse in strip AL/AL - AIC n. 037625415
5 mg compresse 56 compresse in strip AL/AL - AIC n. 037625427
5 mg compresse 98 compresse in strip AL/AL - AIC n. 037625439
10 mg compresse 56 compresse in strip AL/AL - AIC n. 037625441
10 mg compresse 98 compresse in strip AL/AL - AIC n. 037625454
2,5 mg compresse 14 compresse in strip AL/AL - AIC n. 037625466
5 mg compresse 14 compresse in strip AL/AL - AIC n. 037625478
10 mg compresse 14 compresse in strip AL/AL - AIC n. 037625480
2,5 mg compresse 14 compresse in blister AL/AL - AIC n. 037625492

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Documento reso disponibile da AIFA il 04/08/2023
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).

2,5 mg compresse 28 compresse in blister AL/AL - AIC n. 037625504
2,5 mg compresse 56 compresse in blister AL/AL - AIC n. 037625516
2,5 mg compresse 98 compresse in blister AL/AL - AIC n. 037625528
5 mg compresse 14 compresse in blister AL/AL - AIC n. 037625530
5 mg compresse 28 compresse in blister AL/AL - AIC n. 037625542
5 mg compresse 56 compresse in blister AL/AL - AIC n. 037625555
5 mg compresse 98 compresse in blister AL/AL - AIC n. 037625567
10 mg compresse 14 compresse in blister AL/AL - AIC n. 037625579
10 mg compresse 28 compresse in blister AL/AL - AIC n. 037625581
10 mg compresse 56 compresse in blister AL/AL - AIC n. 037625593
10 mg compresse 98 compresse in blister AL/AL - AIC n. 037625605

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 31 Luglio 2007
Data di ultimo Rinnovo: 14 Ottobre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/08/2023
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).