RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

UNIPRIL 2,5 mg compresse
UNIPRIL 5 mg compresse
UNIPRIL 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 paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa da 2,5 mg: compressa di colore giallo, oblunga, di 8x4 mm con linea di frattura su entrambi i lati, con impresso "2,5/logo titolare" su un lato e "HMR/2,5" sull'altro.

Compressa da 5 mg: compressa di colore rosso chiaro, oblunga, di 8x4 mm con linea di frattura su entrambi i lati, con impresso "5/logo titolare" su un lato e "HMP/5" sull'altro.

Compressa da 10 mg: compressa di colore bianco, oblunga, di 7x4,5 mm con linea di frattura su entrambi i lati, con impresso "HMO/HMO" 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 mortalità cardiovascolare in pazienti con:
- patologie cardiovascolari aterotrombotiche conclamate (pregresse patologie coronariche o ictus, o patologie vascolari periferiche) o
- diabete con almeno un fattore di rischio cardiovascolare (vedere paragrafo 5.1)

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

Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica

Documento reso disponibile da AIFA il 28/03/2018
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 in pazienti con segni clinici di insufficienza cardiaca quando iniziato dopo 48 ore dall'insorgenza dell'infarto miocardico acuto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso orale.

Si raccomanda che UNIPRIL venga assunto ogni giorno alla stessa ora.

UNIPRIL può essere assunto prima, durante o dopo i pasti, perché l'assunzione di cibo non modifica la sua biodisponibilità (vedere paragrafo 5.2).

UNIPRIL deve essere deglutito con un liquido e non deve essere masticato o sbriciolato.

Adulti

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

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

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

Prevenzione cardiovascolare

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

Documento reso disponibile da AIFA il 28/03/2018
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

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

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

Trattamento delle patologie renali

In pazienti con diabete e microalbuminuria

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

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

In pazienti con diabete ed almeno un fattore di rischio cardiovascolare

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

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

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

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

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

Insufficienza cardiaca sintomatica

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

Aggiustamento della dose e dose di mantenimento:
Il dosaggio di UNIPRIL deve essere aggiustato mediante il raddoppio della dose ogni una o due settimane fino ad una dose massima giornaliera di 10 mg. Sono preferibili due somministrazioni al giorno.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/03/2018
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 in pazienti con pregresso infarto miocardico acuto e con insufficienza cardiaca

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

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

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

Popolazioni particolari

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

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 28/03/2018
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

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad un qualsiasi altro ACE-inibitore (inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina).
- Anamnesi di angioedema (ereditario, idiopatico o pregresso angioedema con ACE inibitori o antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (AIIRAs)).
- Trattamenti extracorporei che portano il sangue a contatto con superfici caricate negativamente (vedere paragrafo 4.5).
- Stenosi bilaterale significativa dell'arteria renale o stenosi unilaterale in pazienti con rene unico funzionante.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Ramipril non deve essere usato in pazienti con ipotensione o emodinamicamente instabili.
- L'uso concomitante di Unipril con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (GFR< 60 ml/min/1,73m^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Popolazioni particolari

Gravidanza
La terapia con ACE inibitori, come ramipril, o Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza.
Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore/AIIRA. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori/AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Pazienti particolarmente a rischio di ipotensione
- *Pazienti con iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone*I pazienti con iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone possono incorrere in un notevole calo acuto della pressione arteriosa e nel deterioramento della funzione renale dovuto all'ACE inibizione, specialmente quando l'ACE inibitore o un diuretico in associazione sono somministrati per la prima volta o al primo incremento della dose.

Deve essere prevista un'attivazione rilevante del sistema renina-angiotensina-aldosterone ed è necessaria una supervisione medica che includa il monitoraggio della pressione per esempio in:
- pazienti con ipertensione grave;
- pazienti con insufficienza cardiaca congestizia scompensata;
- pazienti con ostacolo emodinamicamente rilevante all'afflusso o al deflusso ventricolare sinistro (ad es. stenosi valvolare aortica o mitralica);
- pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale con secondo rene funzionante;

Documento reso disponibile da AIFA il 28/03/2018
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

- pazienti in cui vi è o si può sviluppare deplezione di fluidi o di sali (inclusi i pazienti in trattamento con i diuretici);
- pazienti con cirrosi epatica e/o ascite;
- durante interventi chirurgici importanti o durante anestesia con farmaci che causano ipotensione.

In genere si raccomanda di correggere la disidratazione, l'ipovolemia o la deplezione di sali prima di iniziare il trattamento (tuttavia nei pazienti con insufficienza cardiaca tale azione correttiva deve essere attentamente valutata contro il rischio di un sovraccarico).

- Insufficienza cardiaca transitoria o persistente post infarto miocardico

- Pazienti a rischio di ischemia cardiaca o cerebrale in caso di ipotensione acuta
La fase iniziale del trattamento richiede un attento controllo medico.

Persone anziane
Vedere paragrafo 4.2.

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

Monitoraggio della funzione renale
La funzione renale deve essere valutata prima e durante il trattamento e la dose deve essere aggiustata in particolare nelle prime settimane di trattamento. In pazienti con insufficienza renale è richiesto un monitoraggio particolarmente attento (vedere paragrafo 4.2). C'è il rischio di un danneggiamento della funzione renale, in particolare in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o dopo trapianto di rene.

Angioedema
Sono stati segnalati casi di angioedema in pazienti in trattamento con ACE inibitori incluso il ramipril (vedere paragrafo 4.8). Questo rischio può essere aumentato in pazienti che stanno assumendo farmaci concomitanti come gli inibitori di mTOR (ad esempio, temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptin o racecadotril. In caso di angioedema, UNIPRIL deve essere interrotto. Deve essere prontamente istituito un trattamento di emergenza. I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per almeno 12-24 ore e dimessi solo dopo la completa risoluzione della sintomatologia. Nei pazienti in terapia con ACE inibitori, incluso UNIPRIL, è stato riportato angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti hanno presentato dolore addominale (con o senza nausea o vomito).

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

Iperkaliemia
Iperkaliemia è stata osservata in alcuni pazienti trattati con ACE inibitori incluso UNIPRIL. I pazienti a rischio di iperkaliemia includono i soggetti con insufficienza renale, età > 70 anni, con diabete mellito non controllato o quelli che utilizzano sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o altri principi attivi che fanno aumentare il livello plasmatico del potassio, o condizioni come disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica.
Se l'uso di una delle sopraccitate sostanze è ritenuto necessario, è raccomandato un regolare monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Documento reso disponibile da AIFA il 28/03/2018
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

Iponatriemia
In alcuni pazienti trattati con UNIPRIL, è stata osservata iponatriemia dovuta a sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH). Si raccomanda un regolare monitoraggio del sodio sierico.

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

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni controindicate

Trattamenti extracorporei che portano al contatto tra sangue e superfici con carica negativa quali dialisi od emofiltrazione con membrane ad alto flusso (ad esempio membrane poliacrilonitriliche) oppure aferesi delle lipoproteine a bassa densità per mezzo di destrano solfato sono controindicati a causa dell'aumento del rischio di gravi reazioni anafilattoidi (vedere paragrafo 4.3). Se è richiesto questo tipo di trattamento, deve essere considerato l'uso di membrane per dialisi differenti o una classe di antipertensivi differente.

L'associazione di UNIPRIL con medicinali contenenti aliskiren è controindicata in pazienti con diabete mellito o con funzionalità renale compromessa da moderata a grave (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) e non è raccomandata negli altri pazienti (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Documento reso disponibile da AIFA il 28/03/2018
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

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Associazioni non raccomandate
L'associazione di Unipril con antagonisti del recettore II per l'angiotensina (AIIRA) non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Uno stretto monitoraggio della funzione renale è consigliabile se la co-somministrazione è considerata necessaria.

Precauzioni per l'uso
Un aumentatato rischio di angioedema è possibile in pazienti che stanno assumendo farmaci concomitanti come gli inibitori di mTOR (ad esempio, temsirolimus, everolimus, sirolimus) e vildagliptin. Deve essere usata cautela quando si inizia la terapia (vedere paragrafo 4.4).

Racecadotril: è stato riportato un potenziale aumento del rischio di angioedema in seguito all'uso concomitante di ACE inibitori ed inibitori della NEP come il racecadotril (vedere paragrafo 4.4).

Sali di potassio, eparina, diuretici risparmiatori di potassio e altri principi attivi che aumentano i livelli del potassio nel sangue (inclusi trimetoprim e in combinazione a dosaggio fisso con sulfametossazolo, tacrolimus, ciclosporina): può verificarsi iperkaliemia, quindi è richiesto un monitoraggio attento dei livelli sierici del potassio.

Medicinali antipertensivi (ad es. diuretici) ed altre sostanze che possono diminuire la pressione sanguigna (ad es. nitrati, antidepressivi triciclici, anestetici, assunzione di alcool, baclofene, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina): si deve prevedere un possibile potenziamento del rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.2 per i diuretici).

Vasopressori simpaticomimetici ed altre sostanze (ad es. isoproterenolo, dobutamide, dopamide, adrenalina) che possono ridurre l'effetto antipertensivo di UNIPRIL: si raccomanda il monitoraggio della pressione arteriosa.

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

Sali di litio: l'escrezione di litio può essere ridotta dagli ACE-inibitori e quindi la tossicità del litio può essere aumentata. I livelli sierici di litio devono essere controllati.

Antidiabetici inclusa insulina: possono verificarsi reazioni ipoglicemiche. Pertanto si raccomanda uno stretto controllo della glicemia.

Farmaci antinfiammatori non steroidei ed acido acetilsalicilico: deve essere prevista una possibile riduzione dell'effetto antipertensivo di UNIPRIL. Inoltre, una terapia concomitante con ACE inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzionalità renale e ad un aumento della kaliemia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

Documento reso disponibile da AIFA il 28/03/2018
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'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.
Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.
Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.
È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori/Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA) durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").
Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.
I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente osservati per quanto riguarda l'ipotensione, l'oliguria e l'iperkaliemia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

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

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

Alcuni effetti indesiderati (per es. sintomi del calo pressorio quali capogiri) possono interferire con la capacità di concentrazione e di reazione del paziente e perciò rappresentano un rischio in situazioni in cui queste capacità siano particolarmente importanti (per es. manovra di macchinari o guida di veicoli).
Questo può verificarsi in modo particolare all'inizio del trattamento o quando si sta sostituendo un'altra terapia. Dopo la prima dose o incremento di dose non è consigliabile guidare o usare macchinari per diverse ore.

4.8 Effetti indesiderati

Il profilo di sicurezza di ramipril include tosse secca persistente e reazioni dovute all'ipotensione. Reazioni avverse gravi comprendono angioedema, iperkaliemia, compromissione epatica o renale, pancreatiti, reazioni cutanee gravi e neutropenia/agranulocitosi.

La frequenza degli effetti indesiderati è definita utilizzando la seguente convenzione:
Molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).
All'interno dei gruppi di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie		Ischemia			

Documento reso disponibile da AIFA il 28/03/2018
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

cardiache		miocardica quale angina pectoris o infarto del miocardio, tachicardia, aritmia, palpitazioni, edema periferico			
Patologie del sistema emolinfopoietico		Eosinofilia	Diminuzione del numero dei globuli bianchi (quale neutropenia o agranulocitosi), diminuzione del numero dei globuli rossi, diminuzione della concentrazione di emoglobina, diminuzione del numero delle piastrine		Depressione del midollo osseo, pancitopenia, anemia emolitica
Patologie endocrine					Sindrome da secrezione inappropriata di ormone antidiuretico (SIADH)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri	Vertigini, parestesia, ageusia, disgeusia	Tremore, disordini dell'equilibrio		Ischemia cerebrale quale ictus ischemico e attacco ischemico transitorio, alterazioni delle capacità psicomotorie, sensazione di bruciore, parosmia
Patologie dell'occhio		Disturbi della vista inclusa visione offuscata	Congiuntivite		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Compromissione all'udito, tinnito		
Patologie	Tosse secca	Broncospasm			

Documento reso disponibile da AIFA il 28/03/2018

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

respiratorie, toraciche e mediastiniche	non produttiva, bronchite, sinusite, dispnea	o 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 segnalati molto eccezionalmente casi ad esito fatale), aumento degli enzimi epatici, angioedema dell' intestino tenue, dolore nella parte alta dell'addome quale gastrite, stipsi, secchezza della bocca	Glossite		Stomatite aftosa
Patologie renali e urinarie		Compromissione renale inclusa insufficienza renale acuta, aumento della produzione di urine, peggioramento di proteinuria preesistente, aumento dell'azotemia, aumento della creatininemia			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea in particolare maculo-papulare	Angioedema; in casi veramente eccezionali, l'ostruzione delle vie aeree dovuta	Dermatite esfoliativa, orticaria, onicolisi	Reazione di fotosensibilità	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema

Documento reso disponibile da AIFA il 28/03/2018

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

		all'angioedema può avere esito fatale; prurito, iperidrosi			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			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento della kaliemia	Anoressia, diminuzione dell'appetito			Diminuzione della sodiemia
Patologie vascolari	Ipotensione, ipotensione ortostatica, sincope	Vampate	Stenosi vascolare, ipoperfusione, vasculite		Fenomeno di Raynaud
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore al petto, affaticamento	Piressia	Astenia		
Disturbi del sistema immunitario					Reazioni anafilattiche o anafilattoidi, aumento degli anticorpi antinucleo
Patologie epatobiliari		Aumento degli enzimi epatici e/o della bilirubina coniugata	Ittero colestatico, danno epatocellulare		Insufficienza epatica acuta, epatite colestatica o citolitica (l'esito fatale è stato molto eccezionale)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Impotenza erettile transitoria, diminuzione della libido			Ginecomastia
Disturbi psichiatrici		Umore depresso,	Stato confusionale		Disturbi dell'attenzione

Documento reso disponibile da AIFA il 28/03/2018

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

		ansietà, nervosismo, irrequietezza, disturbi del sonno inclusa sonnolenza			

Popolazione pediatrica
La sicurezza di ramipril è stata monitorata in 325 bambini e adolescenti, di età compresa tra 2-16 anni durante 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" (cioè, ≥ 1/100, < 1/10) nella popolazione pediatrica, e "non comune" (cioè, ≥ 1/1.000, < 1/100) nella popolazione adulta.
- Congiuntivite "comune" (cioè, ≥ 1/100, < 1/10), nella popolazione pediatrica mentre "raro" (cioè, ≥ 1/10.000, < 1/1.000) nella popolazione adulta.
- Tremore e orticaria "non comune" (cioè, ≥ 1/1.000, < 1/100) nella popolazione pediatrica mentre "raro" (cioè, ≥ 1/10.000, < 1/1.000) nella popolazione adulta.

Il profilo di sicurezza globale di ramipril nei pazienti pediatrici non differisce in modo significativo dal profilo di sicurezza negli adulti.

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

4.9 Sovradosaggio

I sintomi associati al sovradosaggio di ACE inibitori possono includere vasodilatazione periferica eccessiva (con marcata ipotensione, shock), bradicardia, alterazione degli elettroliti, scompenso renale. I pazienti devono essere attentamente monitorati e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Le principali misure suggerite includono detossificazione (lavaggio gastrico, somministrazione di adsorbenti) e misure per ripristinare la stabilità emodinamica, inclusa la somministrazione di agonisti alfa 1 adrenergici o angiotensina II (angiotensinamide). Ramiprilato, il metabolita attivo di ramipril, è scarsamente rimosso dalla circolazione generale con l'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori; codice ATC: C09AA05

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

Documento reso disponibile da AIFA il 28/03/2018
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

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

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

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

Efficacia e sicurezza clinica

Prevenzione cardiovascolare/nefroprotezione:

E' stato condotto uno studio di prevenzione controllato con placebo (lo studio HOPE) in cui ramipril è stato aggiunto alla terapia standard in più di 9.200 pazienti. Pazienti con un aumentato rischio di patologie cardiovascolari conseguenti a patologie cardiovascolari aterotrombotiche (coronaropatia, ictus o patologie vascolari periferiche) o diabete mellito con almeno un fattore di rischio aggiuntivo (microalbuminuria documentata, ipertensione, livello del colesterolo totale elevato, basso livello di colesterolo HDL, o fumo), sono stati inclusi nello studio.
Lo studio ha mostrato che il ramipril diminuisce in maniera statisticamente significativa l'incidenza dell'infarto miocardico, la morte per cause cardiovascolari e l'ictus, da soli o combinati (eventi primari combinati).

Studio HOPE: principali risultati				
	Ramipril %	Placebo %	Rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)	p-value
Tutti i pazienti	**n = 4,645**	**n = 4,652**		
Evento primario combinato	**14.0**	**17.8**	**0.78 (0.70 – 0.86)**	**<0.001**
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*

Documento reso disponibile da AIFA il 28/03/2018
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

Ictus	*3.4*	*4.9*	*0.68 (0.56-0.84)*	*<0.001*
Endpoint secondari				
Morte per ogni 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 collegate 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 valutato l'effetto dell'aggiunta del ramipril 10 mg all'attuale regime verso placebo in 3.577 pazienti con età ≥ 55 anni (senza limite superiore di età), la maggioranza con diabete di tipo 2 (e almeno un altro fattore di rischio CV) normotesi o ipertesi.

L'analisi primaria dei risultati ha mostrato che 117 (6,5%) partecipanti trattati con ramipril e 149 (8,4%) trattati con placebo hanno sviluppato nefropatia conclamata, che corrisponde a una Riduzione del Rischio Relativo (RRR) del 24%; 95% IC [3-40], p = 0,027.
Lo studio REIN, multicentrico randomizzato, in doppio cieco a gruppi paralleli, controllato con placebo, era mirato a dimostrare l'effetto del trattamento con ramipril sulla velocità di diminuzione della funzione glomerulare (GFR) in 352 pazienti normotesi o ipertesi (18-70 anni di età) con proteinuria lieve (cioè escrezione urinaria di proteine > 1 e < 3 g/24 ore) o grave (≥ 3 g/24 ore) dovuta a nefropatia cronica di origine non diabetica. Entrambe le sottopopolazioni sono state stratificate in modo prospettico.

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

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

Agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina (RAS)
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

Documento reso disponibile da AIFA il 28/03/2018
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

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.

Popolazione pediatrica

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, che ha coinvolto 244 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 16 anni ipertesi (73% di ipertensione primaria), i pazienti hanno ricevuto, sulla base del peso corporeo, basse dosi, dosi medie o alte dosi di ramipril per raggiungere le concentrazioni plasmatiche di ramiprilato corrispondenti all'intervallo della dose negli adulti, pari a 1,25 mg, 5 mg e 20 mg.

Al termine delle 4 settimane, ramipril è risultato inefficace nel soddisfare l'end–point di riduzione della pressione sanguigna sistolica ma, al dosaggio più alto, ha ridotto la pressione sanguigna diastolica. Sia le dosi medie che le alte dosi di ramipril hanno ottenuto una significativa riduzione sia della pressione sanguigna sistolica che diastolica nei bambini con ipertensione confermata.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica e Metabolismo
Assorbimento
Dopo somministrazione orale ramipril è rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale: il picco della concentrazione plasmatica di ramipril viene raggiunto entro un'ora. Sulla base del recupero urinario, l'assorbimento è pari ad almeno il 56% e non è influenzato in modo significativo dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale. La biodisponibilità del metabolita attivo ramiprilato, dopo somministrazione orale di 2,5 mg e 5 mg di ramipril, è del 45%.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 28/03/2018
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

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

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

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

Pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2)
L'escrezione renale di ramiprilato è ridotta nei pazienti con insufficienza renale e la clearance renale del ramiprilato è proporzionale alla clearance della creatinina. Ciò determina concentrazioni plasmatiche elevate di ramiprilato che si riducono più lentamente rispetto ai pazienti con una normale funzione renale.

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

Popolazione pediatrica
Il profilo farmacocinetico di ramipril è stato studiato in 30 pazienti pediatrici ipertesi di età compresa tra 2 e 16 anni, di peso ≥ 10 kg. Dopo somministrazione di dosi da 0,05 a 0,2 mg/kg ramipril è stato rapidamente e intensamente metabolizzato a ramiprilato. Il picco delle concentrazioni plasmatiche di ramiprilato si presenta entro 2–3 ore. La clearance del ramiprilato è altamente correlata al logaritmo del peso corporeo ($p<0,01$) così come della dose ($p<0,001$). La clearance ed il volume di distribuzione aumentano con l'aumentare dell'età dei bambini per ogni gruppo di dose.

La dose di 0,05 mg/kg nei bambini ha raggiunto livelli di esposizione comparabili a quelli riscontrati negli adulti trattati con 5 mg di ramipril. La dose di 0,2 mg/kg nei bambini ha comportato livelli di esposizione maggiori rispetto alla massima dose raccomandata pari a 10 mg al giorno per gli 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 in ratti, cani e scimmie. Sono state rilevate alterazioni degli elettroliti plasmatici nelle tre specie. 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 giornaliere di 250 mg/kg. Ratti, cani e scimmie hanno tollerato dosi giornaliere di 2, 2,5 e 8 mg/kg rispettivamente senza effetti nocivi.

Documento reso disponibile da AIFA il 28/03/2018
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

Studi di tossicologia riproduttiva nel ratto, nel coniglio e nella scimmia non hanno rivelato proprietà teratogene. La fertilità non è stata modificata nei ratti maschi o femmine.
La somministrazione di ramipril a ratti femmina durante il periodo di gestazione e di allattamento ha prodotto, alle dosi giornaliere di 50 mg/kg di peso corporeo o più alte, un danno renale irreversibile (dilatazione della pelvi renale) nella prole.
È stato osservato danno renale irreversibile nei ratti molto giovani trattati con una singola dose di ramipril.
Il test di mutagenicità, condotto utilizzando vari sistemi di prova, non ha fornito prove che il ramipril possieda proprietà mutagene o genotossiche.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ipromellosa
Cellulosa microcristallina
Amido di mais pregelatinizzato
Sodio stearilfumarato
Inoltre:
Le compresse da 2,5 mg contengono ossido di ferro giallo (E172)
Le compresse da 5 mg contengono ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

60 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

2.5 mg:
Aluminium/PVC blister confezione da 20, 28 e 100 compresse
Aluminium/PVC confezione calendario da 28 compresse..

5 mg:
Aluminium/PVC blister confezione da 14, 20, 28 e 100 compresse
Aluminium/PVC confezione calendario da 28 compresse.

10 mg:
Aluminium/PVC blister confezione da 20, 28 e 100 compresse
Aluminium/PVC confezione calendario da 28 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

Documento reso disponibile da AIFA il 28/03/2018
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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

AstraZeneca S.p.A.
Palazzo Ferraris
Via Ludovico il Moro 6/C
Basiglio (MI) 20080

8. NUMERO(I) DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

027166053 - "2,5 mg compresse" 28 compresse
027166065 - "5 mg compresse" 14 compresse
027166077 - "10 mg compresse" 28 compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data prima Autorizzazione:	1 Marzo 1990	Unipril 2,5 mg, 5 mg
	23 Febbraio 2004	Unipril 10 mg
Data del rinnovo più recente:	9 Marzo 2016	

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 28/03/2018

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).