

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ramipril Eurogenerici 2,5 mg compresse  
Ramipril Eurogenerici 5 mg compresse  
Ramipril Eurogenerici 10 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### 2,5 mg:

Una compressa contiene 2,5 mg di ramipril  
Eccipiente con effetto noto:  
Lattosio monoidrato 159 mg

#### 5 mg:

Una compressa contiene 5 mg di ramipril  
Eccipiente con effetto noto:  
Lattosio monoidrato 96 mg

#### 10 mg:

Una compressa contiene 10 mg di ramipril.  
Eccipiente con effetto noto:  
Lattosio monoidrato 193 mg

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

Compressa da 2,5 mg: a forma di capsula, piatta, di colore giallo con tacca su un lato e impressa con R2.  
La compressa può essere divisa in dosi uguali.

Compressa da 5 mg: a forma di capsula, piatta, di colore rosa con tacca su un lato e impressa con R3.  
La compressa può essere divisa in dosi uguali.

Compressa da 10 mg: a forma di capsula, piatta, di colore bianco con tacca su un lato e impressa con R4.  
La compressa può essere divisa in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

#### Adulti

##### Pazienti in trattamento con un diuretico

Dopo l'inizio del trattamento con Ramipril Eurogenerici 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. Se possibile, il diuretico deve essere sospeso 2 o 3 giorni prima dell'inizio della terapia con Ramipril Eurogenerici (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti ipertesi nei quali il diuretico non è stato sospeso la terapia con Ramipril Eurogenerici deve essere iniziata con la dose di 1,25 mg. Si devono monitorare la funzionalità renale e il potassio sierico. Il dosaggio successivo di Ramipril Eurogenerici deve essere aggiustato in base al valore di pressione arteriosa che si vuole raggiungere.

##### Iperensione

La dose deve essere individualizzata in accordo con il profilo del paziente (vedere paragrafo 4.4) ed il controllo della pressione arteriosa.

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

##### Titolazione e dose di mantenimento

La dose può essere raddoppiata a intervalli di 2-4 settimane in modo da raggiungere progressivamente il valore di pressione arteriosa richiesto; la dose massima di Ramipril Eurogenerici è di 10 mg al giorno. La dose viene di solito assunta una volta al giorno.

##### Prevenzione cardiovascolare

##### Dose iniziale

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

##### Titolazione e dose di mantenimento

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

##### Titolazione e dose di mantenimento

Il dosaggio deve essere gradualmente incrementato sulla base della tollerabilità del paziente al principio attivo.

Si raccomanda di raddoppiare la dose singola giornaliera a 2,5 mg dopo due settimane e dopo due settimane ulteriori a 5 mg.

##### In pazienti con diabete e almeno un fattore di rischio cardiovascolare

### Dose iniziale

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

### Titolazione e dose di mantenimento

Il dosaggio deve essere gradualmente incrementato nel paziente sulla base della tollerabilità del principio attivo.

Si raccomanda di raddoppiare la dose singola giornaliera a 5 mg di Ramipril Eurogenerici dopo una o due settimane e quindi a 10 mg di Ramipril Eurogenerici dopo due o tre settimane ulteriori. La dose giornaliera target è 10 mg.

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

### Dose iniziale

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

### Titolazione e dose di mantenimento

Il dosaggio deve essere gradualmente incrementato sulla base della tollerabilità del paziente al principio attivo.

Si raccomanda di raddoppiare la dose singola giornaliera a 2,5 mg dopo due settimane e quindi a 5 mg dopo due settimane ulteriori.

### *Insufficienza cardiaca sintomatica*

### Dose iniziale

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

### Titolazione e dose di mantenimento

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

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

### Dose iniziale

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

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

### Titolazione e dose di mantenimento

La dose giornaliera è successivamente aumentata raddoppiandola ad intervalli da uno a tre giorni fino alla dose di mantenimento di 5 mg due volte al giorno.

Quando possibile, la dose di mantenimento viene suddivisa in due somministrazioni al giorno.

Se la dose non può essere aumentata a 2,5 mg due volte al giorno il trattamento deve essere interrotto. Non esiste ancora un'esperienza sufficiente nel trattamento di pazienti con un'insufficienza cardiaca grave (NYHA IV) immediatamente dopo infarto del miocardio. Se si decide di trattare questi pazienti si raccomanda di iniziare la terapia con una dose da 1,25 mg una volta al giorno e di esercitare particolare cautela in ogni incremento di dose.

### Popolazioni speciali

#### *Pazienti con funzionalità renale compromessa*

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

- se la clearance della creatinina è  $\geq 60$  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; il medicinale deve essere somministrato poche ore dopo l'effettuazione della dialisi.

#### *Pazienti con ridotta funzionalità epatica (vedere paragrafo 5.2)*

Nei pazienti con insufficienza epatica il trattamento con Ramipril Eurogenerici deve essere iniziato solo sotto stretto controllo medico e la dose massima giornaliera di Ramipril Eurogenerici è 2,5 mg.

#### *Anziani*

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

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di ramipril nei bambini non 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.

Si raccomanda che Ramipril Eurogenerici venga assunto ogni giorno alla stessa ora.

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

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

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altri ACE-inibitori (inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina).
- Riscontro anamnestico di angioedema (ereditario, idiopatico o pregresso angioedema con ACE inibitori o AIIRAs).
- 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 Ramipril Eurogenerici con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare VFG <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (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 funzionalità renale dovuto all'ACE inibizione, specialmente quando l'ACE inibitore o un diuretico in associazione sono somministrati per la prima volta o al primo incremento della dose.

Deve essere prevista un'attivazione rilevante del sistema renina-angiotensina-aldosterone ed è necessaria una supervisione medica che includa il monitoraggio della pressione per esempio in:

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

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

- *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.

- *Anziani*

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 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. In pazienti con insufficienza renale è richiesto un monitoraggio particolarmente attento (vedere paragrafo 4.2). C'è il rischio di un danneggiamento della funzionalità 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 potrebbe aumentare nei pazienti che assumono contemporaneamente medicinali come inibitori di mTOR (mammalian target of rapamycin) (ad es. temsirolimus, everolimus, sirolimus) o vildagliptin.

In caso di angioedema, il trattamento con Ramipril Eurogenerici 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.

È stato riportato angioedema intestinale in pazienti in terapia con ACE inibitori incluso il ramipril (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 Ramipril Eurogenerici.

#### Iperkaliemia

Iperkaliemia è stata osservata in alcuni pazienti trattati con ACE inibitori incluso Ramipril Eurogenerici. 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).

#### Neutropenia/agranulocitosi

Sono state osservate raramente neutropenia/agranulocitosi, così come trombocitopenia e anemia, ed è stata inoltre riportata depressione del midollo osseo. Si raccomanda di monitorare il numero dei globuli bianchi per permettere l'individuazione di una possibile leucopenia. Si consiglia un monitoraggio più frequente nella fase iniziale del trattamento e in pazienti con compromessa funzionalità renale, nei pazienti con concomitanti

patologie del collagene (ad es. lupus eritematoso o sclerodermia) e in quelli trattati con farmaci che possono causare alterazioni del quadro ematico (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

#### Differenze etniche

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

#### Tosse

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

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

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

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

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

Ramipril Eurogenerici contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp-lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Associazioni controindicate

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

#### Precauzioni per l'uso

*Sali di potassio, eparina, diuretici risparmiatori di potassio e altri principi attivi che aumentano i livelli del potassio nel sangue (inclusi gli antagonisti dell'Angiotensina II, trimetoprim, tacrolimus, ciclosporina):* può verificarsi iperkaliemia, quindi è richiesto un monitoraggio attento dei livelli sierici del potassio.

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

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).

*Vasopressori simpaticomimetici e altre sostanze (ad es. isoproterenolo, dobutamide, dopamide, epinefrina) che possono ridurre l'effetto antipertensivo di Ramipril Eurogenerici:* 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 e acido acetilsalicilico:* deve essere prevista una possibile riduzione dell'effetto antipertensivo di Ramipril Eurogenerici. Inoltre, una terapia concomitante con ACE inibitori e FANS può portare a un aumentato rischio di peggioramento della funzionalità renale e a un aumento della kaliemia.

*Inibitori di mTOR o inibitore di DPP-IV vildagliptin:* Un aumento del rischio di angioedema è possibile nei pazienti che assumono farmaci concomitanti come gli inibitori di mTOR (ad es. temsirolimus, everolimus, sirolimus) o l'inibitore di DPP-IV vildagliptin. Prestare attenzione quando si inizia la terapia (vedere paragrafo 4.4).

*Trimetoprim e in combinazione a dose fissa con sulfametoxazolo (co-trimoxazolo):* Un aumento dell'incidenza di iperkaliemia è stato osservato nei pazienti che assumono ACE-inibitori e trimetoprim e in combinazione a dose fissa con sulfametoxazolo (co-trimoxazolo).

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

*Gravidanza:*

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene 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 e il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (Vedere anche paragrafo 5.3 "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 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 Eurogenerici 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, danno epatico o renale, pancreatiti, reazioni cutanee gravi e neutropenia/agranulocitosi.

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

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); 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.

	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<u>Patologie cardiache</u>		Ischemia miocardica inclusa angina pectoris o infarto del miocardio, tachicardia, aritmia, palpitazioni, edema periferico			
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>		Eosinofilia	Diminuzione del numero dei globuli bianchi (inclusa neutropenia o agranulocitosi), diminuzione del numero dei globuli rossi, diminuzione della concentrazione e di emoglobina, diminuzione del numero delle piastrine.		Depressione del midollo osseo, pancitopenia, anemia emolitica.
<u>Patologie endocrine</u>					Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)

<u>Patologie del sistema nervoso</u>	Cefalea, capogiri	Vertigini, parestesia, ageusia, disgeusia	Tremore, disordini dell'equilibrio		Ischemia cerebrale inclusi ictus ischemico e attacco ischemico transitorio, alterazioni delle capacità psicomotorie, sensazione di bruciore, parosmia
<u>Patologie dell'occhio</u>		Disturbi della vista inclusa visione offuscata	Congiuntivite		
<u>Patologie dell'orecchio e del labirinto</u>			Danni all'udito, tinnito		
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>	Tosse secca non produttiva, bronchite, sinusite, dispnea	Broncospasmo incluso aggravamento dell'asma, congestione nasale			
<u>Patologie gastrointestinali</u>	Infiammazione gastrointestinale, disturbi della digestione, disturbi addominali, dispepsia, diarrea, nausea, vomito	Pancreatite (con gli ACE inibitori sono stati riportati molto eccezionalmente e casi a esito fatale), aumento degli enzimi epatici, angioedema del piccolo intestino, dolore nella parte alta dell'addome quale gastrite, stipsi, secchezza della bocca.	Glossite		Afte, stomatiti
<u>Patologie renali e urinarie</u>		Danno renale inclusa insufficienza renale acuta, aumento della produzione di urine, peggioramento di proteinuria preesistente, aumento dell'azotemia, aumento della creatininemia			

<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	Rash in particolare maculo-papulare	Angioedema; in casi veramente eccezionali, l'ostruzione delle vie aeree dovuta all'angioedema può avere esito fatale; prurito, iperidrosi.	Dermatite esfoliativa, orticaria, onicolisi	Fotosensibilizzazione	Necrosi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pemfigo, aggravamento della psoriasi, dermatite psoriasiforme, esantema o enantema pemfigoide o lichenoidale, alopecia
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>	Spasmi muscolari, mialgia	Artralgia			
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>	Aumento della kaliemia	Anoressia, diminuzione dell'appetito			Diminuzione della sodiemia
<u>Patologie vascolari</u>	Ipotensione, ipotensione ortostatica, sincope	Vampate	Stenosi vascolare, ipoperfusione, vasculite		Fenomeno di Raynaud
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	Dolore al petto, affaticamento	Piressia	Astenia		
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>					Reazioni anafilattiche o anafilattoidi, aumento degli anticorpi antinucleo
<u>Patologie epatobiliari</u>		Aumento degli enzimi epatici e/o della bilirubina coniugata	Ittero colestatico, danno epatocellulare		Insufficienza epatica acuta, epatite colestatica o citolitica (l'esito fatale è stato molto eccezionale)
<u>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</u>		Impotenza erettile transitoria, diminuzione della libido			Ginecomastia

<u>Disturbi psichiatrici</u>		Umore depresso, ansia, nervosismo, irritabilità, disturbi del sonno inclusa sonnolenza	Stato confusionale		Disturbi dell'attenzione
------------------------------	--	--	--------------------	--	--------------------------

### **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" ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) nella popolazione pediatrica, e "non comune" ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) nella popolazione adulta.
- Congiuntivite "comune" ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) nella popolazione pediatrica, mentre "raro" ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) nella popolazione adulta.
- Tremore e orticaria "non comune" ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) nella popolazione pediatrica, mentre "raro" ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) 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 [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **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). Il 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, non associati; codice ATC: C09AA05

### Meccanismo d'azione

Il ramiprilato, metabolita attivo del profarmaco ramipril, inibisce l'enzima dipeptidil carbossipeptidasi I (sinonimi: enzima di conversione dell'angiotensina; chinasi II). Questo enzima, a livello plasmatico e tissutale, determina la conversione dell'angiotensina I nella sostanza ad attività vasoconstrictrice angiotensina II, e la degradazione del vasodilatatore bradichinina. La ridotta formazione di angiotensina II e l'inibizione della degradazione della bradichinina portano a vasodilatazione.

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

### Effetti farmacodinamici

Proprietà antipertensive:

La somministrazione di ramipril determina una marcata riduzione delle resistenze arteriose periferiche. Generalmente non subiscono notevoli modifiche né il flusso plasmatico renale, né l'indice di filtrazione glomerulare. La somministrazione di ramipril a pazienti ipertesi provoca riduzione della pressione arteriosa sia in posizione eretta sia in posizione supina, senza aumento compensatorio della frequenza cardiaca.

Dopo una singola dose orale, nella maggior parte dei pazienti l'azione antipertensiva si manifesta dopo 1-2 ore dall'assunzione, raggiunge il massimo effetto dopo 3-6 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

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 cardiovascolare/Nefroprotezione:

È stato condotto uno studio di prevenzione controllato con placebo (lo studio HOPE) in cui ramipril è stato aggiunto alla terapia standard in più di 9.200 pazienti. Pazienti con un aumentato rischio di patologie cardiovascolari conseguenti a patologie cardiovascolari aterotrombotiche (storia di 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
	%	%		
<b>Tutti i pazienti</b>	<b>n = 4.645</b>	<b>n = 4.652</b>		
<b>Evento primario combinato</b>	<b>14,0</b>	<b>17,8</b>	<b>0,78 (0,70 – 0,86)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<i>Infarto del miocardio</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
<i>Morte per cause cardiovascolari</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
<i>Ictus</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
<b>Endpoint secondari</b>				

<i>Morte per ogni causa</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
<i>Necessità di rivascularizzazione</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
<i>Ospedalizzazione per angina instabile</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
<i>Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
<i>Complicazioni collegate al diabete</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

Lo studio MICRO-HOPE, un sottostudio predefinito dallo studio HOPE, ha valutato l'effetto dell'aggiunta del ramipril 10 mg all'attuale regime verso placebo in 3.577 pazienti con età  $\geq 55$  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 (VFG) 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 ( $\geq 3$  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 VFG 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 del 5,7% e una riduzione del rischio relativo del 27% (CI del 95% [11- 40%]).

#### **Popolazione pediatrica**

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco su 244 pazienti pediatriche affette da ipertensione (73% ipertensione primaria), di età compresa tra 6 e 16 anni, i pazienti hanno ricevuto il dosaggio basso, o 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 nell'endpoint di abbassamento della pressione sanguigna sistolica ma alla dose più elevata ha abbassato la pressione diastolica. 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.

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Farmacocinetica e Metabolismo

#### Assorbimento

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

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

#### Distribuzione

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

#### Biotrasformazione

Ramipril è quasi completamente metabolizzato a ramiprilato e 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.

#### Allattamento:

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 funzionalità renale.

#### Pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2)

In pazienti con funzionalità 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 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 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 del ramipril si è rivelata priva di tossicità acuta nei roditori e nei cani. Sono stati condotti studi che prevedevano la somministrazione orale cronica in ratti, cani e scimmie. Sono state rilevate alterazioni degli elettroliti plasmatici e del sangue nelle tre specie. Come espressione dell'attività farmacodinamica del ramipril, è stato evidenziato un ingrandimento pronunciato dell'apparato iuxtaglomerulare 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. 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.

Alle dosi giornaliere di 50 mg/kg di peso corporeo o più alte la somministrazione di ramipril a ratti femmina durante il periodo di gestazione e di allattamento ha prodotto un danno renale irreversibile (dilatazione della pelvi renale) nella prole.

Il test di mutagenicità, condotto utilizzando vari sistemi di prova, non ha fornito prove che il ramipril possieda proprietà mutagene o genotossiche.

È stato osservato danno renale irreversibile nei ratti molto piccoli ai quali è stata somministrata una singola dose di ramipril.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio bicarbonato  
Lattosio monoidrato  
Croscarmellosa sodica  
Amido pregelatinizzato (mais)  
Sodio stearilfumarato

Le compresse da 2,5 mg contengono anche ferro ossido giallo (E172).

Le compresse da 5 mg contengono anche ferro ossido giallo (E172) e ferro ossido rosso (E172).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Confezioni blister: Conservare nella confezione originale

Flacone di plastica: Tenere il contenitore ermeticamente chiuso.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in AL//PVC//AL//OPA: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 98 e 100 compresse.

Contenitore in plastica PP con coperchio in PE e disidratante: 100 e 500 compresse (confezioni ospedaliere).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EG S.p.A. Via Pavia, 6 - 20136 Milano

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

RAMIPRIL EUROGENERICI 2,5 mg compresse, 10 compresse in blister AL/AL	AIC n. 037439015
RAMIPRIL EUROGENERICI 2,5 mg compresse, 14 compresse in blister AL/AL	AIC n. 037439027
RAMIPRIL EUROGENERICI 2,5 mg compresse, 20 compresse in blister AL/AL	AIC n. 037439039
RAMIPRIL EUROGENERICI 2,5 mg compresse, 28 compresse in blister AL/AL	AIC n. 037439041
RAMIPRIL EUROGENERICI 2,5 mg compresse, 30 compresse in blister AL/AL	AIC n. 037439054
RAMIPRIL EUROGENERICI 2,5 mg compresse, 42 compresse in blister AL/AL	AIC n. 037439066
RAMIPRIL EUROGENERICI 2,5 mg compresse, 50 compresse in blister AL/AL	AIC n. 037439078
RAMIPRIL EUROGENERICI 2,5 mg compresse, 56 compresse in blister AL/PVC//AL//OPA	
AIC n. 037439344	

RAMIPRIL EUROGENERICI 2,5 mg compresse, 98 compresse in blister AL/AL	AIC n. 037439080
RAMIPRIL EUROGENERICI 2,5 mg compresse, 100 compresse in blister AL/AL	AIC n. 037439092
RAMIPRIL EUROGENERICI 2,5 mg compresse, 100 compresse (conf. osp.) in flacone PP	
AIC n. 037439104	
RAMIPRIL EUROGENERICI 2,5 mg compresse, 500 compresse (conf. osp.) in flacone PP	
AIC n. 037439116	
RAMIPRIL EUROGENERICI 5 mg compresse, 10 compresse in blister AL/AL	AIC n. 037439128
RAMIPRIL EUROGENERICI 5 mg compresse, 14 compresse in blister AL/AL	AIC n. 037439130
RAMIPRIL EUROGENERICI 5 mg compresse, 20 compresse in blister AL/AL	AIC n. 037439142
RAMIPRIL EUROGENERICI 5 mg compresse, 28 compresse in blister AL/AL	AIC n. 037439155
RAMIPRIL EUROGENERICI 5 mg compresse, 30 compresse in blister AL/AL	AIC n. 037439167
RAMIPRIL EUROGENERICI 5 mg compresse, 42 compresse in blister AL/AL	AIC n. 037439179
RAMIPRIL EUROGENERICI 5 mg compresse, 50 compresse in blister AL/AL	AIC n. 037439181
RAMIPRIL EUROGENERICI 5 mg compresse, 56 compresse in blister AL/AL	AIC n. 037439357
RAMIPRIL EUROGENERICI 5 mg compresse, 98 compresse in blister AL/AL	AIC n. 037439193
RAMIPRIL EUROGENERICI 5 mg compresse, 100 compresse in blister AL/AL	AIC n. 037439205
RAMIPRIL EUROGENERICI 5 mg compresse, 100 compresse (conf. osp.) in flacone PP	
AIC n. 037439217	
RAMIPRIL EUROGENERICI 5 mg compresse, 500 compresse (conf. osp.) in flacone PP	
AIC n. 037439229	
RAMIPRIL EUROGENERICI 10 mg compresse, 10 compresse in blister AL/AL	AIC n. 037439231
RAMIPRIL EUROGENERICI 10 mg compresse, 14 compresse in blister AL/AL	AIC n. 037439243
RAMIPRIL EUROGENERICI 10 mg compresse, 20 compresse in blister AL/AL	AIC n. 037439256
RAMIPRIL EUROGENERICI 10 mg compresse, 28 compresse in blister AL/AL	AIC n. 037439268
RAMIPRIL EUROGENERICI 10 mg compresse, 30 compresse in blister AL/AL	AIC n. 037439270
RAMIPRIL EUROGENERICI 10 mg compresse, 42 compresse in blister AL/AL	AIC n. 037439282
RAMIPRIL EUROGENERICI 10 mg compresse, 50 compresse in blister AL/AL	AIC n. 037439294
RAMIPRIL EUROGENERICI 10 mg compresse, 56 compresse in blister AL/PVC/AL/OPA	
AIC n. 037439369	
RAMIPRIL EUROGENERICI 10 mg compresse, 98 compresse in blister AL/AL	AIC n. 037439306
RAMIPRIL EUROGENERICI 10 mg compresse, 100 compresse in blister AL/AL	AIC n. 037439318
RAMIPRIL EUROGENERICI 10 mg compresse, 100 compresse (conf. osp.) in flacone PP	
AIC n. 037439320	
RAMIPRIL EUROGENERICI 10 mg compresse, 500 compresse (conf. osp.) in flacone PP	
AIC n. 037439332	

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

31 Dicembre 2007 / 17 Febbraio 2010

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del