

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ramipril Krka 1,25 mg compresse
Ramipril Krka 2,5 mg compresse
Ramipril Krka 5 mg compresse
Ramipril Krka 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa di Ramipril Krka 1,25 mg contiene 1,25 mg di ramipril.
Ogni compressa di Ramipril Krka 2,5 mg contiene 2,5 mg di ramipril.
Ogni compressa di Ramipril Krka 5 mg contiene 5 mg di ramipril.
Ogni compressa di Ramipril Krka 10 mg contiene 10 mg di ramipril.

Eccipienti con effetti noti:

	compresse da 1,25 mg	compresse da 2,5 mg	compresse da 5 mg	compresse da 10 mg
lattosio	75,53 mg	150,86 mg	91,65 mg	183,54 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compresse da 1,25 mg: compresse bianche-biancastre, a forma di capsula, non rivestite, piatte (8,0 x 4,0 mm).

Compresse da 2,5 mg: compresse gialle, a forma di capsula, non rivestite, piatte (10,0 x 5,0 mm).

Compresse da 5 mg: compresse rosa, a forma di capsula, non rivestite, piatte (8,8 x 4,4 mm).

Compresse da 10 mg: compresse bianche-biancastre, a forma di capsula, non rivestite, piatte (11,0 x 5,5 mm).

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 3g/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 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 Krka si può verificare ipotensione; questa è più probabile in pazienti trattati contemporaneamente con diuretici. Per questi pazienti si raccomanda 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 Krka (vedere paragrafo 4.4).

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

Iperensione

La dose deve essere personalizzata in base al profilo del paziente (vedere paragrafo 4.4) ed al controllo della pressione arteriosa.

Ramipril Krka 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 Krka deve essere iniziato gradualmente, con una dose iniziale raccomandata di 2,5 mg al giorno.

Pazienti con un'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 ad intervalli di 2-4 settimane, in modo da raggiungere progressivamente il valore di pressione arteriosa richiesto; la dose massima tollerabile di Ramipril Krka 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 Krka una volta al giorno.

Titolazione e dose di mantenimento

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

Titolazione e dose di mantenimento

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

In pazienti con diabete ed almeno un fattore di rischio cardiovascolare

Dose iniziale

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

Titolazione e dose di mantenimento

Il dosaggio deve essere gradualmente incrementato in base alla tollerabilità del principio attivo da parte del paziente.

Si raccomanda di raddoppiare la dose giornaliera a 5 mg di Ramipril Krka dopo una o due settimane e quindi a 10 mg di Ramipril Krka dopo altre 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 di 1,25 mg di Ramipril Krka una volta al giorno.

Titolazione e dose di mantenimento

Il dosaggio deve essere gradualmente incrementato in base alla tollerabilità del principio attivo da parte del paziente.

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

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 Krka deve essere titolato raddoppiando la 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 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 per ogni incremento di dose.

Popolazioni particolari

Pazienti con funzione renale compromessa

La dose giornaliera in pazienti con funzione renale compromessa 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; il medicinale deve essere somministrato poche ore dopo l'emodialisi.

Pazienti con funzione epatica compromessa (vedere paragrafo 5.2)

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

Anziani

La dose iniziale deve essere 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 del ramipril nei bambini non sono state ancora stabilite.

I dati al momento disponibili per Ramipril Krka sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1, 5.2 e 5.3, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Uso orale.

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

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

Ramipril Krka deve essere deglutito con un liquido. Non deve essere masticato o sbriciolato.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altri ACE-inibitori (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina).
- Storia clinica di angioedema (angioedema ereditario, idiopatico o pregresso 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 dell'arteria renale in pazienti con rene unico funzionante.
- Secondo o terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4 e 4.6).
- Il ramipril non deve essere usato in pazienti con ipotensione o emodinamicamente instabili.

- L'uso concomitante di Ramipril Krka con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan Ramipril Krka non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Popolazioni particolari

Gravidanza

La terapia con ACE-inibitori, come il ramipril, o con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRAs) non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE-inibitore/AIIRAs. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori/AIIRAs deve essere immediatamente interrotto 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'inibizione dell'ACE, 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 è presente o può svilupparsi deplezione di fluidi o di sali (inclusi i pazienti in trattamento con diuretici).
- Pazienti con cirrosi epatica e/o ascite.
- Pazienti che si sottopongono ad interventi chirurgici importanti o anestesia con farmaci che causano ipotensione.

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

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 aumentano 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.

- *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.

Pazienti anziani

Vedere paragrafo 4.2.

Chirurgia

Se possibile, si raccomanda di interrompere il trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina come il 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 danno della funzione renale, in particolare in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia o dopo trapianto di rene.

Ipersensibilità/Angioedema

Sono stati segnalati casi di angioedema (per es. gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza danno della respirazione) in pazienti in trattamento con ACE-inibitori, incluso il ramipril (vedere paragrafo 4.8).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e di sacubitril/valsartan è controindicato in considerazione dell'aumento del rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di ramipril. Il trattamento con ramipril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (rigonfiamento delle vie aeree o della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5). Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente che sta già assumendo un ACE-inibitore.

In caso di angioedema, Ramipril Krka 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 Ramipril Krka, 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 maggiori durante la terapia con ACE-inibitori. Prima della desensibilizzazione deve essere presa in considerazione una temporanea sospensione di Ramipril Krka.

Monitoraggio elettrolitico: iperpotassiemia/potassio sierico

Gli ACE-inibitori possono provocare iperpotassiemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma.

I pazienti a rischio di iperpotassiemia includono i soggetti con insufficienza renale, età (superiore a 70 anni), con diabete mellito non controllato. Nei pazienti con funzionalità renale compromessa/nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi sali sostituti), diuretici risparmiatori di potassio, o quelli che assumono altre sostanze attive associate ad aumenti nel potassio sierico, per es. eparina, trimetoprim o co-trimossazolo anche noto come trimetoprim/sulfametossazolo e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina può verificarsi iperpotassiemia.

I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5).

Monitoraggio elettrolitico: iponatriemia

In alcuni pazienti trattati con ramipril è stata osservata la Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone

antidiuretico (SIADH) e la conseguente iponatriemia. E' raccomandato di monitorare regolarmente i livelli di sodio nel siero nei pazienti anziani e in altri pazienti a rischio di iponatriemia.

Neutropenia/agranulocitosi

Sono state osservate raramente neutropenia/agranulocitosi, così come trombocitopenia e anemia, ed è stata inoltre riportata raramente 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 medicinali 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 e rispetto a quelle di altre etnie, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di ipertensione a basso livello di renina nelle popolazioni nere ipertese.

Tosse

Con l'uso di ACE-inibitori, è stata riportata tosse. Solitamente, 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.

Eccipienti

Ramipril Krka contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio/galattosio non devono assumere questo medicinale. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Associazioni controindicate

Trattamenti extracorporei che portano a contatto il sangue con superfici a 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 controindicate 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 di una classe differente di antipertensivi.

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, tacrolimus, ciclosporina).

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

risparmiatore del potassio come l'amiloride (vedere paragrafo 4.5). L'associazione di ramipril con i farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico.

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

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

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

Vasopressori simpaticomimetici ed altre sostanze (per es. isoproterenolo, dobutamide, dopamina, epinefrina) che possono ridurre l'effetto antipertensivo di Ramipril Krka: si raccomanda il monitoraggio della pressione arteriosa.

Allopurinolo, immunosoppressori, corticosteroidi, procainamide, citostatici e altri farmaci che possono alterare il quadro ematico: aumento del 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 subire un aumento. I livelli sierici di litio devono essere controllati.

Agenti antidiabetici inclusa insulina: possono verificarsi reazioni ipoglicemiche. Pertanto è raccomandato un monitoraggio della glicemia.

Farmaci antinfiammatori non steroidei ed acido acetilsalicilico: deve essere prevista una possibile riduzione dell'effetto antipertensivo di Ramipril Krka. Inoltre, una terapia concomitante con ACE-inibitori e FANS può accrescere il rischio di peggioramento della funzionalità renale e aumentare la potassiemia.

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema

È controindicato l'uso concomitante di ACE inibitori con sacubitril/valsartan poichè aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'uso concomitante di ACE inibitori con racecadotril, inibitori mTOR (per es. sirolimus, everolimus, temsirolimus) e inibitori DPP-IV (per es. vildagliptin) può portare ad un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4). Prestare attenzione quando si inizia la terapia con racecadotril, inibitori mTOR o inibitori DPP-IV.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di Ramipril Krka 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).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito di esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento di tale 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 l'ACE-inibitore deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione agli ACE-inibitori/antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRAs) durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (funzione renale ridotta, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia)

(vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi l'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 seguiti per quanto riguarda l'ipotensione, oliguria e iperpotassiemia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento al seno

Il ramipril non è raccomandato per le donne in allattamento, essendo finora insufficienti le informazioni sull'uso di Ramipril Krka in questa categoria di pazienti (vedere paragrafo 5.2). Durante l'allattamento, è perciò preferibile ricorrere a trattamenti alternativi con profilo di sicurezza meglio stabilito 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. usare macchinari o guidare i 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

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Tabella delle reazioni avverse

La frequenza degli effetti indesiderati viene 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 stimata dai dati disponibili)

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

	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		Eosinofilia.	Diminuzione del numero dei globuli bianchi (compresa neutropenia o agranulocitosi), diminuzione del numero dei globuli rossi, diminuzione della concentrazione di emoglobina, diminuzione del		Insufficienza del midollo osseo, pancitopenia, anemia emolitica.

			numero delle piastrine.		
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>					Reazioni anafilattiche o anafilattoidi, aumento degli anticorpi antinucleo.
<i>Patologie endocrine</i>					Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone anti-diuretico (SIADH)
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Aumento della potassiemia.	Anoressia, diminuzione dell'appetito.			Diminuzione della sodiemia.
<i>Disturbi psichiatrici</i>		Umore depresso, ansia, nervosismo, irrequietezza, disturbi del sonno, inclusa sonnolenza.	Stato confusionale.		Disturbi dell'attenzione.
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea, capogiri.	Vertigini, parestesia, ageusia, disgeusia.	Tremore, disordini dell'equilibrio.		Ischemia cerebrale compreso ictus ischemico e attacco ischemico transitorio, alterazione delle capacità psicomotorie, sensazione di bruciore, parosmia.
<i>Patologie dell'occhio</i>		Disturbi della vista, inclusa visione offuscata.	Congiuntivite.		
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>			Danni all'udito, tinnito.		
<i>Patologie cardiache</i>		Ischemia miocardica, compresa angina pectoris o infarto del miocardio, tachicardia, aritmia, palpitazioni, edema periferico.			
<i>Patologie vascolari</i>	Ipotensione, ipotensione ortostatica, sincope.	Vampate.	Stenosi vascolare, ipoperfusione, vasculite.		Fenomeno di Raynaud.

<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Tosse secca non produttiva, bronchite, sinusite, dispnea.	Broncospasmo incluso aggravamento dell'asma, congestione nasale.			
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Infezione gastrointestinale, disturbi della digestione, disturbi addominali, dispepsia, diarrea, nausea, vomito.	Pancreatite (con gli ACE-inibitori sono stati riportati molto eccezionalmente casi ad esito fatale), aumento degli enzimi epatici, angioedema del piccolo intestino, dolore nella parte alta dell'addome compresa gastrite, stipsi, secchezza delle fauci.	Glossite.		Stomatite aftosa
<i>Patologie epatobiliari</i>		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).
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Rash, in particolare maculopapulare.	Angioedema; in casi veramente eccezionali, l'ostruzione delle vie aeree dovuta all'angioedema può avere esito fatale; prurito, iperidrosi.	Dermatite esfoliativa, orticaria, onicolisi.	Reazione di fotosensibilizzazione.	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pemfigo, aggravamento della psoriasi, dermatite psoriasiforme, esantema pemfigoide o lichenoide o enantema, alopecia.
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Spasmi muscolari, mialgia.	Artralgia.			
<i>Patologie renali ed urinarie</i>		Danno renale inclusa insufficienza renale acuta, aumento della			

		produzione di urine, peggioramento della proteinuria pre-esistente, aumento dell'azotemia, aumento della creatininemia			
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>		Impotenza erettile transitoria, diminuzione della libido.			Ginecomastia.
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Dolore al torace, affaticamento.	Piressia.	Astenia.		

Popolazione pediatrica

La sicurezza del ramipril è stata monitorata in 325 bambini ed adolescenti, di età compresa tra 2 e 16 anni, in due studi clinici. Mentre la natura e la gravità degli eventi avversi sono simili a quelle degli adulti, la frequenza dei seguenti eventi avversi è più alta nei bambini:

- Tachicardia, congestione nasale e rinite "comune" (cioè 1/100, < 1/10) nella popolazione pediatrica e "non comune" (cioè $\geq 1/1.000$, < 1/100) nella popolazione adulta.
- Congiuntiviti "comune" (cioè $\geq 1/100$, < 1/10) nella popolazione pediatrica mentre "raro" (cioè $\geq 1/10.000$, < 1/1.000) nella popolazione adulta.
- Tremore e orticaria "non comune" (cioè $\geq 1/1.000$, < 1/100) nella popolazione pediatrica, mentre "raro" (cioè $\geq 1/10.000$, < 1/1.000) nella popolazione adulta.

Il profilo di sicurezza complessivo del ramipril nei pazienti pediatrici non è significativamente diverso dal profilo di sicurezza negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi associati al sovradosaggio di ACE-inibitori possono includere 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.

Gestione

Le misure suggerite includono detossificazione primaria (lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti) e misure per ripristinare la stabilità emodinamica, inclusa la somministrazione di agonisti alfa 1 adrenergici o angiotensina II (angiotensinamide). Il ramiprilato, metabolita attivo del ramipril, viene scarsamente rimosso dalla circolazione sistemica mediante emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori semplici; codice ATC: C09AA05

Meccanismo d'azione

Il ramiprilato, metabolita attivo del profarmaco ramipril, inibisce l'enzima dipeptidilcarbosi-peptidasi I (sinonimi: enzima di conversione della angiotensina; chininasi II). Questo enzima, a livello plasmatico e tissutale, catalizza 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 ipertesi neri (afro-caraibica) è più bassa rispetto a quella dei pazienti (di solito questa popolazione di ipertesi ha un basso livello di renina) non neri.

Effetti farmacodinamici

Proprietà antipertensive:

La somministrazione del 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 del ramipril a pazienti ipertesi provoca riduzione della pressione arteriosa sia in posizione supina sia in posizione eretta, 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. Il picco massimo si raggiunge dopo 3-6 ore dall'assunzione orale. L'effetto antipertensivo di una dose singola si protrae generalmente per 24 ore.

L'effetto antipertensivo massimo del trattamento continuo con ramipril si ottiene generalmente dopo 3-4 settimane. 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

Il ramipril ha mostrato di essere efficace, in aggiunta alla terapia convenzionale con diuretici e glucosidi cardiaci facoltativi, 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

È stato condotto uno studio di prevenzione controllato con placebo (lo studio HOPE) in cui il ramipril è stato aggiunto alla terapia standard in più di 9.200 pazienti. Lo studio includeva pazienti con un aumentato rischio di patologie cardiovascolari conseguenti a patologie cardiovascolari aterotrombotiche (storia clinica 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 delle lipoproteine ad alta densità o fumo).

Tale 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: risultati principali

	Ramipril	Placebo	Rischio relativo di (intervallo di confidenza 95%)	Valore di p
	%	%		
Tutti i pazienti	n=4.645	N=4.652		
Eventi primari combinati	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
<i>Infarto miocardico</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
Endpoint secondari				
<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 terapeutico 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 cardiovascolare) 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, uno studio 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 i gruppi è stata pari a 0,34 [0,03-0,65] per mese, e circa 4 ml/min/anno; il 23,1% dei pazienti del gruppo del ramipril ha raggiunto l'endpoint secondario combinato di raddoppiamento della concentrazione basale della creatinina sierica e/o di malattia renale terminale (ESRD) (necessità di dialisi o di trapianto renale) contro il 45,5% nel gruppo del placebo ($p = 0,02$).

Duplica blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo

Prevenzione secondaria dopo infarto miocardico acuto

Lo studio AIRE ha incluso 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 della mortalità pari al 5,7% e una riduzione del rischio relativo pari al 27% (CI del 95% [11- 40%]).

Popolazione pediatrica

In uno studio randomizzato in doppio cieco con 244 pazienti pediatrici che presentavano ipertensione (73% di ipertensione primaria), di età compresa tra 6 e 16 anni, i pazienti hanno ricevuto una dose bassa, una dose media o una dose alta di ramipril per raggiungere concentrazioni plasmatiche di ramiprilato corrispondenti all'intervallo di dose dell'adulto di 1,25 mg, 5 mg e 20 mg a seconda del peso corporeo. Alla fine di 4 settimane, il ramipril era inefficace per quanto riguarda l'endpoint dell'abbassamento della pressione sistolica, ma diminuiva la pressione diastolica alla dose più alta. Sia la dose media che quella alta di ramipril hanno mostrato riduzioni significative della pressione sia sistolica che diastolica nei bambini con ipertensione confermata.

Questo effetto non è stato osservato in uno studio di sospensione di 4 settimane a dose crescente, randomizzato, in doppio cieco, con 218 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 16 anni (75% con ipertensione primaria) dove entrambe le pressioni, diastolica e sistolica, hanno dimostrato una modesta ripercussione, ma non un ritorno al baseline statisticamente significativo, per tutte e tre le dosi esaminate (dose bassa (0,625 mg - 2,5 mg), dose media (2,5 mg - 10 mg) o dose alta (5 mg - 20 mg)) di ramipril in base al peso. Il ramipril non ha mostrato una dose-risposta lineare nella popolazione pediatrica studiata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica e Metabolismo

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, il ramipril viene rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale: il picco della concentrazione plasmatica di ramipril viene raggiunto entro un'ora. Sulla base del recupero urinario, l'assorbimento è pari ad almeno il 56% e non 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 del 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

Il ramipril viene quasi completamente metabolizzato in ramiprilato e in estere della dichetopiperazina, in forma acida della dichetopiperazina e in glucuronidi del ramipril e del ramiprilato.

Eliminazione

L'escrezione dei metaboliti avviene principalmente per via renale.

Le concentrazioni plasmatiche del ramiprilato diminuiscono in maniera polifasica. A causa del suo potente, 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 era di 13-17 ore per le dosi da 5-10 mg e di durata maggiore 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 del 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 funzione renale normale.

Pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2)

In pazienti con funzione epatica alterata, il metabolismo del ramipril a ramiprilato è ritardato, a causa della diminuzione dell'attività delle esterasi epatiche; in questi pazienti i livelli plasmatici del ramipril risultano aumentati.

Tuttavia, le concentrazioni di picco del ramiprilato in questi pazienti non sono diverse da quelle osservate nei soggetti con funzione epatica normale.

Allattamento

La 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.

Popolazione pediatrica

Il profilo farmacocinetico del ramipril è stato studiato in 30 pazienti pediatrici ipertensivi, di età compresa tra 2 e 16 anni, con peso superiore a 10 kg. Dopo dosi di 0,05 a 0,2 mg/kg, il ramipril veniva rapidamente e ampiamente metabolizzato in ramiprilato. Il picco delle concentrazioni plasmatiche di ramiprilato si verificava entro 2-3 ore. La clearance di ramiprilato correlava altamente con il log del peso corporeo ($p < 0,01$) e con la dose ($p < 0,001$). La clearance e il volume di distribuzione aumentavano con l'aumentare dell'età dei bambini in ciascun gruppo di dosaggio. La dose di 0,05 mg/kg nei bambini ha raggiunto livelli di esposizione comparabili a quelli negli adulti trattati con ramipril 5 mg. La dose di 0,2 mg/kg nei bambini ha portato a livelli di esposizione più alti della 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 quadro ematico nelle tre specie.

Come espressione dell'attività farmacodinamica del ramipril, è stato evidenziato un ingrandimento pronunciato dell'apparato juxtaglomerulare nel cane e nella scimmia a partire da dosi giornaliere di 250 mg/kg/die.

Ratti, cani e scimmie hanno tollerato dosi giornaliere di 2, 2,5 e 8 mg/kg/die rispettivamente senza effetti nocivi.

Studi di tossicologia riproduttiva in ratti, conigli e scimmie non hanno rivelato alcune 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 superiori, un danno renale irreversibile nella prole (dilatazione della pelvi renale).

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

Nei ratti giovani ai quali era stata somministrata una dose singola di ramipril è stato osservato un danno renale irreversibile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio idrogeno carbonato (E500)

Lattosio monoidrato

Croscarmellosa sodica

Amido di mais pregelatinizzato

Sodio stearil fumarato

Ossido di ferro giallo (E172) - *soltanto nelle compresse da 2,5 mg e 5 mg*

Ossido di ferro rosso (E172) - *soltanto nelle compresse da 5 mg*

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (OPA/Alluminio/PVC//Alluminio): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100 compresse in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA, d.d., Novo mesto Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

AIC n. 041792019 - "1,25 mg compresse" 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792021 - "1,25 mg compresse" 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792033 - "1,25 mg compresse" 20 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792045 - "1,25 mg compresse" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792058 - "1,25 mg compresse" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792060 - "1,25 mg compresse" 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792072 - "1,25 mg compresse" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792084 - "1,25 mg compresse" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792096 - "1,25 mg compresse" 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792108 - "2,5 mg compresse" 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792110 - "2,5 mg compresse" 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792122 - "2,5 mg compresse" 20 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792134 - "2,5 mg compresse" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792146 - "2,5 mg compresse" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792159 - "2,5 mg compresse" 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792161 - "2,5 mg compresse" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792173 - "2,5 mg compresse" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792185 - "2,5 mg compresse" 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792197 - "5 mg compresse" 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792209 - "5 mg compresse" 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792211 - "5 mg compresse" 20 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792223 - "5 mg compresse" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792235 - "5 mg compresse" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 041792247 - "5 mg compresse" 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792250 - "5 mg compresse" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792262 - "5 mg compresse" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792274 - "5 mg compresse" 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792286 - "10 mg compresse" 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792298 - "10 mg compresse" 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792300 - "10 mg compresse" 20 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792312 - "10 mg compresse" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792324 - "10 mg compresse" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792336 - "10 mg compresse" 50 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792348 - "10 mg compresse" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792351 - "10 mg compresse" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al
AIC n. 041792363 - "10 mg compresse" 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31/07/2013

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO