

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ramipril Ranbaxy Italia 2,5 mg compresse  
Ramipril Ranbaxy Italia 5 mg compresse  
Ramipril Ranbaxy Italia 10 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Ramipril Ranbaxy Italia 2,5 mg sono compresse di colore da rosa a rosso screziato, 8,1x4,1x3,1 mm, oblunghe con R e 18 su entrambi i lati della linea di incisione su un lato e linea di incisione sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Ramipril Ranbaxy Italia 5 mg sono compresse di colore da giallo a giallo screziato, 8,1x4,1x3,15 mm, oblunghe con R e 19 su entrambi i lati della linea di incisione su un lato e linea di incisione sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Ramipril Ranbaxy Italia 10 mg sono compresse di colore da giallo a giallo screziato, 12,1x6,0x3,75 mm, oblunghe con R e 20 su entrambi i lati della linea di incisione su un lato e linea di incisione sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due 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  $\geq 3$ g al giorno (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

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

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

Ramipril Ranbaxy Italia deve essere deglutito con del liquido. Non deve essere masticato o sbriciolato.

### Adulti

#### Pazienti in trattamento con un diuretico

Dopo l'inizio del trattamento con Ramipril Ranbaxy Italia si può verificare ipotensione; questa è più probabile in pazienti trattati contemporaneamente con un diuretico. Per questi pazienti è raccomandata quindi cautela in quanto possono presentare deplezione di volume plasmatico e/o di sali.

Il diuretico deve essere sospeso, se possibile, 2 o 3 giorni prima dell'inizio della terapia con Ramipril Ranbaxy Italia (vedere paragrafo 4.4).

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

### *Ipertensione*

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

Ramipril Ranbaxy Italia 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 Ranbaxy Italia 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 controllo 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 di Ramipril Ranbaxy Italia è 10 mg al giorno. La dose viene di solito assunta in monosomministrazione giornaliera.

#### *Prevenzione cardiovascolare*

#### Dose iniziale

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

#### Titolazione e dose di mantenimento

La dose deve essere gradualmente incrementata sulla base della tollerabilità del principio attivo da parte del paziente. Si raccomanda di raddoppiare la dose dopo una o due settimane di trattamento e, dopo ulteriori due o tre settimane, di incrementarla fino al raggiungimento della dose target di mantenimento di 10 mg di Ramipril Ranbaxy Italia 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 1,25 mg di Ramipril Ranbaxy Italia una volta al giorno.

#### Titolazione e dose di mantenimento

La dose deve essere gradualmente incrementata sulla base della tollerabilità del principio attivo da parte del paziente. Si raccomanda di raddoppiare la dose singola giornaliera a 2,5 mg dopo due settimane e dopo ulteriori due settimane a 5 mg.

*In pazienti con diabete ed almeno un fattore di rischio cardiovascolare*

Dose iniziale

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

Titolazione e dose di mantenimento

La dose deve essere gradualmente incrementata sulla base della tollerabilità del principio attivo da parte del paziente. Si raccomanda di raddoppiare la dose singola giornaliera a 5 mg di Ramipril Ranbaxy Italia dopo una o due settimane e quindi a 10 mg di Ramipril Ranbaxy Italia dopo ulteriori due o tre settimane. La dose giornaliera target è 10 mg.

*In pazienti con nefropatia non diabetica, definita da macroproteinuria  $\geq 3g$  al giorno*

Dose iniziale

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

Titolazione e dose di mantenimento

La dose deve essere gradualmente incrementata sulla base della tollerabilità del principio attivo da parte del paziente. Si raccomanda di raddoppiare la dose singola giornaliera a 2,5 mg dopo due settimane e quindi a 5 mg dopo ulteriori 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 Ranbaxy Italia 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 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 della dose.

#### Popolazioni speciali

##### *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 al giorno); la dose massima giornaliera è 10 mg;

Se la clearance della creatinina è compresa tra 30-60 ml/min non è necessario aggiustare la dose iniziale (2,5 mg al giorno); la dose massima giornaliera è 5 mg;

Se la clearance della creatinina è compresa tra 10-30 ml/min, la dose iniziale è 1,25 mg al giorno e la dose massima giornaliera è 5 mg;

In pazienti ipertesi in emodialisi ramipril è scarsamente dializzabile; la dose iniziale è 1,25 mg al giorno e la dose massima giornaliera è 5 mg; la specialità medicinale deve essere somministrata poche ore dopo la dialisi.

##### *Funzionalità epatica (vedere paragrafo 5.2)*

Nei pazienti con insufficienza epatica il trattamento con Ramipril Ranbaxy Italia deve essere iniziato solo sotto stretto controllo medico e la dose massima giornaliera di Ramipril Ranbaxy Italia 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 è stata ancora stabilita. I dati attualmente disponibili per ramipril sono descritti ai paragrafi 4.8, 5.1, 5.2 e 5.3 ma non possono essere fatte raccomandazioni specifiche sulla posologia.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. o ad un qualsiasi ACE (inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina)-inibitore
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Ramipril 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).
- Anamnesi di angioedema (ereditario, idiopatico, o pregresso angioedema con ACE-inibitori o AIIRA).
- 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 Ranbaxy Italia con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (VFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).~~

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Popolazioni speciali

- *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 esempio 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 l'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).

— *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 duplici 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 duplici 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 ramipril un giorno prima dell'intervento chirurgico.

### Monitoraggio della funzione 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.

### Ipersensibilità/angioedema

L'uso concomitante degli ACE-inibitori e di sacubitril/valsartan è controindicato in considerazione dell'aumento del rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di ramipril. 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 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, 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 a seguito di 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.

#### Monitoraggio degli elettroliti: Iperkaliemia

Iperkaliemia è stata osservata in alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori incluso ramipril. I pazienti a rischio di iperkaliemia includono i soggetti con insufficienza renale, età (>70 anni), 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 concomitante di una delle sopracitate sostanze è ritenuto necessario, è raccomandato un regolare monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

#### Monitoraggio degli elettroliti: Iponatriemia

~~Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone anti-diuretico (SIADH) e conseguente iponatriemia è stata osservata in alcuni pazienti trattati con ramipril. Si raccomanda che i livelli sierici di sodio siano regolarmente monitorati nei pazienti anziani e in altri pazienti a rischio di iponatriemia.~~

#### Potassio sierico

~~Gli ACE-inibitori possono provocare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. Tuttavia, nei pazienti con una funzione renale compromessa e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori del potassio, trimetoprim o cotrimoxazolo, noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo, e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina, si può verificare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5).~~

#### 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 esempio 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, ramipril può essere meno efficace nell'abbassare la pressione nelle popolazioni nere rispetto a quelle non nere, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di ipertensione a basso livello di renina nelle popolazioni nere ipertese.

1

### 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.

## **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione**

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

### Associazioni controindicate

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

### Precauzioni per l'uso

*Sali di potassio, eparina, diuretici risparmiatori di potassio e altri principi attivi che aumentano i livelli di 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.

*Trimetoprim e in combinazione a dose fissa con sulfametoxazolo (cotrimoxazolo):* 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 (cotrimoxazolo).

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

*Vasopressori simpaticomimetici ed altre sostanze (ad esempio isoproterenolo, dobutamide, dopamina, epinefrina) che possono ridurre l'effetto antipertensivo di Ramipril Ranbaxy Italia: si raccomanda il monitoraggio della pressione arteriosa.*

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

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

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

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

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema

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

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

Diuretici risparmiatori del potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio

Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con ramipril si può sviluppare 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 cilazapril in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimoxazolo (trimetoprim/sulfametoxazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore del potassio come l'amiloride. L'associazione di ramipril con i 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 iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Eparina

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina si può manifestare iperkaliemia. Si

raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

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

L'evidenza epidemiologica riguardo il rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione agli ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza, non è stata conclusiva; comunque, non si può escludere un piccolo aumento del rischio. Le pazienti che intendono programmare una gravidanza devono passare a trattamenti anti-ipertensivi alternativi, che possiedano un comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che il proseguimento della terapia con ACE-inibitori non sia considerata essenziale. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, deve essere intrapresa una terapia alternativa.

È noto che negli esseri umani, l'esposizione ad una terapia di ACE-inibitori/antagonisti del recettore dell'Angiotensina-II (AIIRA) durante il secondo e terzo trimestre induce fetotossicità (diminuita funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nella ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza"). Se si fosse verificata una esposizione ad ACE-inibitori a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati di madri che hanno assunto ACE-inibitori devono essere posti sotto attenta osservazione per ipotensione, oliguria e iperkaliemia (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

### Allattamento

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

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

Alcuni effetti indesiderati (ad esempio sintomi del calo pressorio quali capogiri) possono interferire con la capacità di concentrazione e di reazione del paziente e pertanto rappresentano un rischio in situazioni in cui queste capacità siano particolarmente importanti (ad esempio usare macchinari o guidare veicoli).

Questo avviene soprattutto all'inizio del trattamento o, quando si cambia da altri medicinali. Dopo la prima dose o dopo i successivi incrementi della dose, non è consigliabile guidare o azionare macchinari per molte ore.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### *Sintesi del profilo di sicurezza*

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

##### *Tabella dell'elenco degli effetti indesiderati*

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

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); 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 del sistema emolinfopoietico</u>		Eosinofilia	Diminuzione del numero dei globuli bianchi (inclusa neutropenia o agranulocitosi), diminuzione del numero dei globuli rossi, diminuzione della concentrazione di emoglobina, diminuzione del numero delle piastrine		Depressione del midollo osseo, pancitopenia, anemia emolitica
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>					Reazioni anafilattiche o anafilattoidi, aumento degli anticorpi antinucleo

<u>Patologie endocrine</u>					Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>	Aumento della kaliemia	Anoressia, diminuzione dell'appetito			Diminuzione della sodiemia
<u>Disturbi psichiatrici</u>		Umore depresso, ansietà, nervosismo, irritabilità, disturbi del sonno inclusa sonnolenza	Stato confusionale		Disturbo dell'attenzione
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	Cefalea, capogiri	Vertigini, parestesia, ageusia, disgeusia	Tremore, disturbi dell'equilibrio		Ischemia cerebrale incluso 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 cardiache</u>		Ischemia miocardica inclusa angina pectoris o infarto del miocardio, tachicardia, aritmia, palpitazioni, edema periferico			

<u>Patologie vascolari</u>	Ipotensione, ipotensione ortostatica, sincope	Vampate	Stenosi vascolare, ipoperfusione, vasculite		Fenomeno di Raynaud
<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 casi ad esito fatale), aumento degli enzimi pancreatici, angioedema dell'intestino tenue, dolore nella parte alta dell'addome inclusa gastrite, stipsi, secchezza della bocca	Glossite		Afte, stomatiti
<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 della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	Eruzione cutanea 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	Fotosensibilizzazione	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens Johnson, eritema multiforme, pemfigo, aggravamento della psoriasi, dermatite

					psoriasiforme, esantema o enantema pemfigoide o lichenoide, alopecia
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>	Spasmi muscolari, mialgia	Artralgia			
<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 dell'apparato riproduttivo e della mammella</u>		Impotenza erettile transitoria, diminuzione della libido			Ginecomastia
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	Dolore al torace, affaticamento	Piressia	Astenia		

### Popolazione pediatrica

La sicurezza di ramipril è stata monitorata in 325 bambini e adolescenti, tra i 2 e i 16 anni di età nel corso di due studi clinici. Benché la natura e la gravità degli effetti indesiderati sia simile a quella degli adulti, la frequenza dei seguenti effetti è più alta nei bambini:

- Tachicardia, congestione nasale e rinite, “comune” (ovvero  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) nella popolazione pediatrica e “non comune” (ovvero  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ) in quella adulta.
- Congiuntivite “comune” (ovvero  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) nella popolazione pediatrica mentre “raro” (ovvero  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ) in quella adulta.



- Tremore e orticaria “non comune” (ovvero  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ) nella popolazione pediatrica mentre “raro” (ovvero  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ) in quella adulta.

Il profilo generale di sicurezza per ramipril nei pazienti pediatrici non differisce in maniera significativa 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

## 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 e scompenso renale.

### Gestione

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, da soli; codice ATC: C09AA05

#### Meccanismo di azione

Il ramiprilato, metabolita attivo del profarmaco ramipril, inibisce l'enzima dipeptidilcarbossipeptidasi I (sinonimi: enzima di conversione della angiotensina; chinasi II). Questo enzima, a livello plasmatico e tissutale, determina la conversione della 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 che in posizione supina, senza aumento compensatorio della frequenza cardiaca.

Dopo una singola dose orale, nella maggior parte dei pazienti l'azione antiipertensiva si manifesta dopo 1 o 2 ore dall'assunzione. L'effetto massimo di una dose singola si raggiunge di solito dopo 3-6 ore e si protrae per almeno 24 ore dopo somministrazione orale.

L'effetto antiipertensivo massimo del trattamento continuo con ramipril si ottiene generalmente dopo 3-4 settimane di trattamento. È stato dimostrato che l'effetto antiipertensivo si mantiene anche per terapie protratte fino a 2 anni.

L'interruzione brusca della terapia non provoca un aumento rapido di rimbalzo della pressione arteriosa.

#### Insufficienza cardiaca:

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

### Efficacia e sicurezza clinica

#### Prevenzione cardiovascolare/nefroprotezione:

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 9200 pazienti. Pazienti con un aumentato rischio di patologie cardiovascolari conseguenti a patologie cardiovascolari aterosclerotiche (coronaropatia, ictus o patologie vascolari periferiche) o diabete mellito con almeno un fattore di rischio aggiuntivo (microalbumina documentata, ipertensione,

livello del colesterolo totale elevato, basso livello di colesterolo HDL, o fumo), sono stati inclusi nello studio.

Lo studio ha mostrato che 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 (IC 95%)	p-value
	%	%		
<b>Tutti i pazienti</b>	<b>n = 4645</b>	<b>n = 4652</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>
Infarto del miocardio	9,9	12,3	0,80 (0,70 - 0,90)	<0,001
Morte per cause cardiovascolari	6,1	8,1	0,74 (0,64 - 0,87)	<0,001
Ictus	3,4	4,9	0,68 (0,56 - 0,84)	<0,001
<b>Endpoint secondari</b>				
Morte per ogni causa	10,4	12,2	0,84 (0,75 - 0,95)	0,005
Necessità di rivascularizzazione	16,0	18,3	0,85 (0,77 - 0,94)	0,002
Ospedalizzazione per angina instabile	12,1	12,3	0,98 (0,87 - 1,10)	NS
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca	3,2	3,5	0,88 (0,70 - 1,10)	0,25
Complicazioni collegate al diabete	6,4	7,6	0,84 (0,72 - 0,98)	0,03

Lo studio MICRO - HOPE, un sottostudio predefinito dallo studio HOPE, ha valutato l'effetto dell'aggiunta del ramipril 10 mg all'attuale regime verso placebo in 3577 pazienti con età almeno  $\geq 55$  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 (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 ( $\geq 3$  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 della diminuzione del GFR per mese è stata più bassa con ramipril rispetto al placebo; - 0,54 (0,66) vs. -0,88 (1,03) ml/min/mese,  $p = 0,038$ . La differenza tra gruppi è stata 0,34 [0,03-0,65] per mese, e circa 4 ml/min/anno; il 23,1% dei pazienti nel gruppo del ramipril ha raggiunto l'endpoint secondario combinato di raddoppiamento della concentrazione basale della creatinina sierica e/o insufficienza renale terminale (ESRD) (necessità di dialisi o di trapianto renale) contro il 45,5% nel gruppo del placebo ( $p = 0,02$ ).

### ~~Duplici 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 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 di mortalità di 5,7% e una riduzione del rischio relativo di 27% (CI di 95% [11-40%]).

### Popolazione pediatrica

In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco su 244 pazienti pediatriche affetti da ipertensione (ipertensione primaria 73%), tra i 6 e i 16 anni di età, i pazienti sono stati

trattati con una dose bassa, media o elevata di ramipril per ottenere le concentrazioni plasmatiche di ramiprilato che corrispondono all'intervallo di dose negli adulti di 1,25 mg, 5 mg e 20 mg in base al peso corporeo. Al termine delle 4 settimane ramipril è stato inefficace nell'endpoint di riduzione della pressione arteriosa sistolica ma ha ridotto la pressione arteriosa diastolica alla dose più elevata. Sia le dosi medie che quelle elevate di ramipril hanno mostrato una significativa riduzione della pressione arteriosa sia sistolica che diastolica nei bambini con ipertensione confermata.

Questo effetto non è stato osservato in uno studio di sospensione con titolazione della dose, randomizzato, in doppio cieco in 218 pazienti pediatrici tra i 6 e i 16 anni di età (ipertensione primaria 75%), in cui sia la pressione arteriosa sistolica che quella diastolica hanno dimostrato un modesto effetto rebound ma non un ritorno statisticamente significativo al basale, in tutti e tre i livelli di dosaggio testati di ramipril, dose bassa (0,625 mg – 2,5 mg), dose media (2,5 mg – 10 mg) oppure dose elevata (5 mg – 20 mg) in base al peso corporeo. Nella popolazione pediatrica studiata ramipril non ha avuto una risposta lineare alla dose.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Farmacocinetica e Metabolismo

#### Assorbimento

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

Il picco delle concentrazioni plasmatiche 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 ed a estere della dichetopiperazina, a forma acida della dichetopiperazina e a glucuronidi del ramipril e del ramiprilato.

## Eliminazione

L'escrezione dei metaboliti è principalmente per via renale.

Le concentrazioni plasmatiche del ramiprilato diminuiscono in maniera polifasica. A causa del suo potente e saturabile legame all'ACE e della lenta dissociazione dall'enzima, il ramiprilato mostra una fase terminale di eliminazione prolungata a concentrazioni plasmatiche molto basse.

Dopo somministrazione di dosi multiple giornaliere di ramipril, l'emivita effettiva delle concentrazioni del ramiprilato è stata di 13-17 ore per le dosi da 5-10 mg e più lunga per le dosi più basse da 1,25-2,5 mg. Questa differenza è legata alla capacità saturabile dell'enzima di legare il ramiprilato.

Una singola dose orale di ramipril ha prodotto un livello non rilevabile di ramipril e del relativo metabolita nel latte materno. Tuttavia l'effetto della somministrazione di dosi multiple non è noto.

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.

Insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2)

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

## *Allattamento*

Un dose singola orale di ramipril ha prodotto un livello non rilevabile di ramipril e del suo metabolita nel latte materno. Tuttavia l'effetto di dosi multiple non è noto.

## *Popolazione pediatrica*

Il profilo di sicurezza di ramipril è stato studiato in 30 pazienti pediatrici ipertesi, tra i 2 e i 16 anni di età, con peso  $\geq 10$  kg. Dopo dosi di 0,05-0,2 mg/kg, ramipril è stato rapidamente ed estensivamente metabolizzato a ramiprilato. Le concentrazioni plasmatiche massime di ramiprilato si sono verificate entro 2-3 ore. La clearance del ramiprilato è altamente correlata con il logaritmo del peso corporeo ( $p < 0,01$ ) nonché della dose ( $p < 0,001$ ). La clearance e il volume di distribuzione sono aumentati con l'aumentare dell'età dei bambini per ciascun gruppo di dosaggio.

La dose da 0,05 mg/kg nei bambini ha raggiunto livelli di esposizione comparabili a quelli degli adulti trattati con ramipril 5 mg. La dose di 0,2 mg/kg nei bambini ha dato luogo a livelli di esposizione più elevati rispetto 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 stati rilevati spostamenti degli elettroliti plasmatici e alterazioni 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.

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.

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

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

Danno renale irreversibile è stato osservato in ratti molto giovani trattati con dose singola di ramipril.

## **6.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Ipromellosa

Cellulosa microcristallina

Amido pregelatinizzato (mais)

Ferro ossido giallo (E172) (nel 5 e 10 mg)

Ferro ossido rosso (E172) (nel 2,5 mg)

Stearil fumarato di sodio.

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

30 mesi

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister saldato a freddo (OPA/Al/PVC/Al) e in blister saldato a freddo con essiccante incorporato (OPA/Al/PE/essiccante/HDPE/Al).

Confezioni da:

Ramipril Ranbaxy Italia 2,5 mg: 28, 30, 90, 100 compresse.

Ramipril Ranbaxy Italia 5 mg: 14, 28, 30, 90, 100 compresse.

Ramipril Ranbaxy Italia 10 mg: 28, 30, 90 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Istruzioni per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

## 7. TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ranbaxy Italia S.p.A. Piazza Filippo Meda, 3 – 20121 Milano

## 8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 042262016 2,5 mg compresse – 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 042262028 2,5 mg compresse – 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 042262030 2,5 mg compresse – 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 042262042 2,5 mg compresse – 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 042262055 2,5 mg compresse – 28 compresse in blister OPA/Al/PE/HDPE/Al

AIC n. 042262067 2,5 mg compresse – 30 compresse in blister OPA/Al/PE/HDPE/Al

AIC n. 042262079 2,5 mg compresse – 90 compresse in blister OPA/Al/PE/HDPE/Al

AIC n. 042262081 2,5 mg compresse – 100 compresse in blister OPA/Al/PE/HDPE/Al



AIC n. 042262093 5 mg compresse – 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 042262105 5 mg compresse – 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 042262117 5 mg compresse – 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 042262129 5 mg compresse – 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 042262131 5 mg compresse – 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 042262143 5 mg compresse – 14 compresse in blister OPA/Al/PE/HDPE/Al  
AIC n. 042262156 5 mg compresse – 28 compresse in blister OPA/Al/PE/HDPE/Al  
AIC n. 042262168 5 mg compresse – 30 compresse in blister OPA/Al/PE/HDPE/Al  
AIC n. 042262170 5 mg compresse – 90 compresse in blister OPA/Al/PE/HDPE/Al  
AIC n. 042262182 5 mg compresse – 100 compresse in blister OPA/Al/PE/HDPE/Al

AIC n. 042262194 10 mg compresse – 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 042262206 10 mg compresse – 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 042262218 10 mg compresse – 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 042262220 10 mg compresse – 28 compresse in blister OPA/Al/PE/HDPE/Al  
AIC n. 042262232 10 mg compresse – 30 compresse in blister OPA/Al/PE/HDPE/Al  
AIC n. 042262244 10 mg compresse – 90 compresse in blister OPA/Al/PE/HDPE/Al

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

Gennaio 2014

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**