RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

RAMIPRIL ACTAVIS 1,25 mg compresse
RAMIPRIL ACTAVIS 2,5 mg compresse
RAMIPRIL ACTAVIS 5 mg compresse
RAMIPRIL ACTAVIS 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

RAMIPRIL ACTAVIS 1,25 mg: una compressa contiene 1,25 mg di ramipril
Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato 79,5 mg

RAMIPRIL ACTAVIS 2,5 mg: una compressa contiene 2,5 mg di ramipril
Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato 158,8 mg

RAMIPRIL ACTAVIS 5 mg: una compressa contiene 5 mg di ramipril
Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato 96,47 mg

RAMIPRIL ACTAVIS 10 mg: una compressa contiene 10 mg di ramipril
Eccipiente con effetti noti: Lattosio monoidrato 193,2 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

RAMIPRIL ACTAVIS 1,25 mg: compresse non rivestite, a forma di capsula, 8,0 mm x 4,0 mm, di colore da bianco a biancastro.
RAMIPRIL ACTAVIS 2,5 mg: compresse di colore giallo, non rivestite, a forma di capsula, piatte 10,0 mm x 5,0 mm, con linea di frattura su di un lato e sul fianco, con impresso "R2".
RAMIPRIL ACTAVIS 5 mg: compresse di colore rosa , non rivestite, a forma di capsula, piatte 8,8 mm x 4,4 mm, con linea di frattura su di un lato e sul fianco, con impresso "R3".
RAMIPRIL ACTAVIS 10 mg: compresse, non rivestite, di colore bianco-biancastro a forma di capsula, piatte, 11,0 mm x 5,5 mm, con linea di frattura su di un lato e sul fianco, con impresso "R4".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

1
2 - Trattamento dell'ipertensione.
- 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)

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nefropatia glomerulare non diabetica conclamata definita da macroproteinuria ≥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 di insufficienza cardiaca quando iniziato dopo 48 ore dall'insorgenza dell'infarto miocardico acuto

1

~~4.2~~ Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione

Uso orale.

Si raccomanda che RAMIPRIL ACTAVIS venga assunto ogni giorno alla stessa ora.
RAMIPRIL ACTAVIS può essere assunto prima, durante o dopo i pasti, perché l'assunzione di cibo non modifica la sua biodisponibilità (vedere paragrafo 5.2).
RAMIPRIL ACTAVIS deve essere deglutito con un liquido.

Posologia

Adulti

Pazienti in trattamento con un diuretico
Dopo l'inizio del trattamento con RAMIPRIL ACTAVIS 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 ACTAVIS (vedere paragrafo 4.4).
Nei pazienti ipertesi nei quali il diuretico non è stato sospeso la terapia con RAMIPRIL ACTAVIS deve essere iniziata con la dose di 1,25 mg. Si devono monitorare la funzionalità renale e il potassio sierico. Il dosaggio successivo di RAMIPRIL ACTAVIS deve essere aggiustato in base al valore di pressione arteriosa che si vuole raggiungere.

Ipertensione
La dose deve essere individualizzata in accordo con il profilo del paziente (vedere paragrafo 4.4) ed il controllo della pressione arteriosa.
RAMIPRIL ACTAVIS può essere usato in monoterapia o in combinazione con altre classi di farmaci antipertensivi.

Dose iniziale
Il trattamento con RAMIPRIL ACTAVIS deve essere iniziato gradualmente, con una dose iniziale raccomandata di 2,5 mg al giorno.

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

Titolazione e dose di mantenimento

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La dose 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 ACTAVIS è di 10 mg al giorno. La dose viene di solito assunta in monosomministrazione giornaliera.

Trattamento delle patologie renali

In pazienti con diabete e microalbuminuria:
Dose iniziale: La dose iniziale raccomandata è di 1,25 mg di RAMIPRIL ACTAVIS una volta al giorno.
Titolazione e dose di mantenimento: Il dosaggio deve essere gradualmente incrementato nel paziente sulla base della tollerabilità del principio attivo. Si raccomanda di raddoppiare la dose singola giornaliera a 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 ACTAVIS una volta al giorno.
Titolazione e dose di mantenimento: Il dosaggio deve essere gradualmente incrementato nel paziente sulla base della tollerabilità del principio attivo.
Si raccomanda di raddoppiare la dose singola giornaliera a 5 mg di RAMIPRIL ACTAVIS dopo una o due settimane e quindi a 10 mg di RAMIPRIL ACTAVIS dopo ulteriori due o tre settimane. La dose giornaliera target è 10 mg.

In pazienti con nefropatia non diabetica, definita da macroproteinuria ≥3g/die
Dose iniziale: La dose iniziale raccomandata è 1,25 mg di RAMIPRIL ACTAVIS una volta al giorno.
Titolazione e dose di mantenimento Il dosaggio deve essere gradualmente incrementato nel paziente sulla base della tollerabilità del principio attivo.
Si raccomanda di raddoppiare la dose singola giornaliera a 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 ACTAVIS 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 2,5mg due volte al giorno il trattamento deve essere interrotto. Non esiste ancora un'esperienza sufficiente nel trattamento di pazienti con un'insufficienza cardiaca grave (NYHA IV) immediatamente dopo infarto del miocardio. Se si decide di trattare questi pazienti si raccomanda di iniziare

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

la terapia con una dose da 1,25 mg una volta al giorno e di esercitare particolare cautela in ogni incremento di dose.

Popolazioni particolari

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

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

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

Pazienti 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 al momento disponibili per ramipril sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1, 5.2 e 5,3 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione specifica riguardante la posologia.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Popolazioni particolari

Gravidanza

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La terapia con ACE inibitori, come ramipril, o 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. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori 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:

1 - pazienti con ipertensione grave;
2 - 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);
3 - 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);
4 - pazienti con cirrosi epatica e/o ascite;
5 - durante interventi chirurgici importanti o durante anestesia con farmaci che causano ipotensione.

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

- Insufficienza cardiaca transitoria o persistente post infarto miocardico
- Pazienti a rischio di ischemia cardiaca o cerebrale in caso di ipotensione acuta

La fase iniziale del trattamento richiede un attento controllo medico.

1

Pazienti anziani
Vedere paragrafo 4.2.

1

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.

1

Monitoraggio della funzionalità renale

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

Angioedema

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sono stati segnalati casi di angioedema in pazienti in trattamento con ACE inibitori incluso il ramipril (vedere paragrafo 4.8).
In caso di angioedema, RAMIPRIL ACTAVIS 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 ACTAVIS, è stato riportato angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti hanno presentato dolore addominale (con o senza nausea o vomito).

Reazioni anafilattiche durante terapie desensibilizzanti

La probabilità e la gravità di reazioni anafilattiche o anafilattoidi in seguito a contatto con veleno di insetti o altri allergeni sono aumentate durante terapia con ACE inibitori. Prima della desensibilizzazione deve essere presa in considerazione una temporanea sospensione di RAMIPRIL ACTAVIS.
1

Iperkaliemia

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

Neutropenia/agranulocitosi

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

Differenze etniche

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

Tosse

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

Contenuto di lattosio

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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 controindicati a causa dell'aumento del rischio di gravi reazioni anafilattoidi (vedere paragrafo 4.3). Se è richiesto questo tipo di trattamento, deve essere considerato l'uso di membrane per dialisi differenti o una classe di antipertensivi differente.

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

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

Vasopressori simpaticomimetici ed altre sostanze (ad es. isoproterenolo, dobutamide, dopamide, adrenalina) che possono ridurre l'effetto antipertensivo di RAMIPRIL ACTAVIS: 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 ACTAVIS. Inoltre, una terapia concomitante con ACE inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzionalità renale e ad un aumento della kaliemia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

<u>*Gravidanza*</u>
L'uso di RAMIPRIL ACTAVIS non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4) ed è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Allattamento
Poiché i dati riguardanti l'uso di ramipril durante l'allattamento sono insufficienti (vedere paragrafo 5.2), RAMIPRIL ACTAVIS non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

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

Alcuni effetti indesiderati (per es. sintomi del calo pressorio quali capogiri) possono interferire con la capacità di concentrazione e di reazione del paziente e perciò rappresentano un rischio in situazioni in cui queste capacità siano particolarmente importanti (per es. manovra di macchinari o guida di veicoli).

Questo può verificarsi in modo particolare all'inizio del trattamento o quando si sta sostituendo un'altra terapia. Dopo la prima dose o incremento di dose non è consigliabile guidare o usare macchinari per diverse ore.

4.8 Effetti indesiderati

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

La frequenza degli effetti indesiderati è definita utilizzando la seguente convenzione:
Molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1000); molto raro (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).
All'interno dei gruppi di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie cardiache		Ischemia miocardica quale angina pectoris o			

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

		infarto del miocardio, tachicardia, aritmia, palpitazioni, edema periferico			
Patologie del sistema emolinfopoietico		Eosinofilia	Diminuzione del numero dei globuli bianchi (quale neutropenia o agranulocitosi), diminuzione del numero dei globuli rossi, diminuzione della concentrazione di emoglobina, diminuzione del numero delle piastrine.		Depressione del midollo osseo, pancitopenia, anemia emolitica.
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri	Vertigini, parestesia, ageusia, disgeusia	Tremore, disordini dell'equilibrio		Ischemia cerebrale quale ictus ischemico e attacco ischemico transitorio, alterazioni delle capacità psicomotorie, sensazioni di bruciore, parosmia
Patologie dell'occhio		Disturbi della vista inclusa visione offuscata	Congiuntivite		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Danni all'udito, tinnito		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse secca non produttiva, bronchite, sinusite, dispnea	Broncospasmo incluso aggravamento dell'asma, congestione nasale			

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie gastrointestinali	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 epatici, angioedema del piccolo intestino, dolore nella parte alta dell'addome quale gastrite, stipsi, secchezza delle fauci	Glossite		Afte, stomatiti
Patologie renali e urinarie		Compromissione della funzionalità renale inclusa insufficienza renale acuta, aumento della produzione di urine, peggioramento di proteinuria preesistente, aumento dell'azotemia, aumento della creatinemia			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea in particolare maculo-papulare	Angioedema; in casi veramente eccezionali , l'ostruzione delle vie aeree dovuta all'angioedema può avere esito fatale; prurito, iperidrosi.	Dermatite esfoliativa, orticaria, onicolisi	Reazione di fotosensibilità	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pemfigo, aggravamento della psoriasi, dermatite psoriasiforme, esantema o enantema

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

					pemfigoide o lichenoide, alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connetivo	Spasmi muscolari, mialgia	Artralgia			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento della kaliemia	Anoressia, diminuizione dell'appetito			Diminuizione della sodiemia
Patologie vascolari	Ipotensione, ipotensione ortostatica, sincope	Vampate	Stenosi vascolare, ipoperfusione, vasculite		Fenomeno di Raynaud
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore al petto, affaticamento	Piressia	Astenia		
Disturbi del sistema immunitario					Reazioni anafillatiche o anafillatoidi, aumento degli anticorpi antinucleo
Patologie epatobiliari		Aumento degli enzimi epatici e/o della bilirubina coniugata	Ittero colestatico, danno epatocellulare		Insufficienza epatica acuta, epatite colestatica o citolitica (l'esito fatale è stato molto eccezionale)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Impotenza erettile transitoria, diminuzione della libido			Ginecomastia
Disturbi psichiatrici		Umore depresso, ansia, nervosismo, irritabilità, disturbi del sonno inclusa sonnolenza	Stato confusionale		Disturbi dell'attenzione

Popolazione pediatrica
La sicurezza di ramipril è stata monitorata in 325 bambini e adolescenti, di età compresa tra 2-16 anni in 2 studi clinici. Anche se la natura e la gravità degli eventi avversi sono simili a quelli degli adulti, la frequenza dei seguenti eventi è maggiore nei bambini:

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Tachicardia, congestione nasale e rinite,"comune" (cioè ≥ 1/100, < 1/10) nella popolazione pediatrica, e "non comune" (cioè ≥ 1/1000, < 1/100) nella popolazione adulta.
- Congiuntivite "comune" (cioè ≥ 1/100, < 1/10) nella popolazione pediatrica e "raro" (cioè ≥ 1/10.000, < 1/1000) nella popolazione adulta.
- Tremore e orticaria "non comune" (cioè ≥ 1/1000, < 1/100) nella popolazione pediatrica, e "raro" (cioè ≥ 1/10.000, < 1/1000) nella popolazione adulta.

Il profilo di sicurezza globale per ramipril nei pazienti pediatrici non differisce significativamente dal profilo di sicurezza negli adulti.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori non associati; codice A.T.C.: C09AA05

Meccanismo d'azione
Il ramiprilato, metabolita attivo del profarmaco ramipril, inibisce l'enzima dipeptidilcarbossipeptidasi I (sinonimi: enzima di conversione della angiotensina; chininasi II). Questo enzima, a livello plasmatico e tissutale, determina la conversione della angiotensina I nella sostanza ad attività vasocostrittrice angiotensina II, e la degradazione del vasodilatore bradichinina. La ridotta formazione di angiotensina II e l'inibizione della degradazione della bradichinina portano a vasodilatazione.
Poiché l'angiotensina II stimola anche il rilascio di aldosterone, il ramiprilato causa una riduzione nella secrezione dell'aldosterone.
La risposta media alla monoterapia con ACE inibitori dei pazienti neri (Afro-Caraibici) ipertesi (di solito questa popolazione di ipertesi ha un basso livello di renina) è più bassa rispetto a quella dei pazienti non neri.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Nefroprotezione
Lo studio MICRO – HOPE, ha valutato l'effetto dell'aggiunta del ramipril 10 mg all'attuale regime verso placebo in 3.577 pazienti con età ≥ 55 anni (senza limite superiore di età), la maggioranza con diabete di tipo 2 (e almeno un altro fattore di rischio CV) normotesi o ipertesi.
L'analisi primaria dei risultati ha mostrato che 117 (6,5%) partecipanti trattati con ramipril e 149 (8,4%) trattati con placebo hanno sviluppato nefropatia conclamata, che corrisponde a una Riduzione del Rischio Relativo (RRR) del 24%; 95% IC [3-40], p = 0,027.

Lo studio REIN, multicentrico randomizzato, in doppio cieco a gruppi paralleli, controllato con placebo, era mirato a dimostrare l'effetto del trattamento con ramipril sulla velocità di diminuzione della funzione glomerulare (GFR) in 352 pazienti normotesi o ipertesi (18-70 anni di età) con proteinuria lieve (cioè escrezione urinaria di proteine> 1 e < 3 g/24 ore) o grave (≥ 3 g/24 ore) dovuta a nefropatia cronica di origine non diabetica. Entrambe le sottopopolazioni sono state stratificate in modo prospettico.

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

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

Popolazione pediatrica
In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, che ha coinvolto 244 pazienti pediatrici che soffrono di ipertensione (73% di ipertensione primaria) i pazienti di età compresa tra i 6 ed i 16 anni hanno ricevuto, sulla base del peso corporeo, basse dosi, dosi medie ed alte dosi di ramipril per raggiungere le concentrazioni plasmatiche di ramiprilato corrispondenti all'intervallo della dose negli adulti pari a 1,25 mg, 5 mg e 20 mg. Al termine delle 4 settimane, il ramipril è stato inefficace nel soddisfare l'end–point di riduzione della pressione sanguigna sistolica mentre risultava efficace nel ridurre la pressione sanguigna diastolica alla dose più alta. Sia le dosi medie che le alte dosi di ramipril hanno portato ad una significativa riduzione sia della pressione sanguigna sistolica che diastolica nei bambini con ipertensione confermata.

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

~~5.2~~ Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica e Metabolismo

Assorbimento
Dopo somministrazione orale ramipril è rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale: il picco della concentrazione plasmatica di ramipril viene raggiunto entro un'ora. Sulla base del recupero urinario, l'assorbimento è pari ad almeno il 56% e non è influenzato in modo significativo dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale. La biodisponibilità del metabolita attivo ramiprilato, dopo somministrazione orale di 2,5 mg e 5 mg di ramipril, è del 45%.
Le concentrazioni plasmatiche di picco del ramiprilato, unico metabolita attivo del ramipril, vengono raggiunte 2-4 ore dopo l'assunzione di ramipril. Le concentrazioni plasmatiche del ramiprilato allo stato stazionario dopo somministrazione una volta al giorno delle consuete dosi giornaliere di ramipril vengono raggiunte entro il quarto giorno di trattamento circa.

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.

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

Pazienti compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.2)
In pazienti con compromissione della funzionalità epatica, la metabolizzazione del ramipril a ramiprilato è ritardata, a causa della diminuzione dell'attività delle esterasi epatiche; in questi pazienti i livelli plasmatici

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

del ramipril risultano aumentati. Le concentrazioni di picco del ramiprilato in questi pazienti, tuttavia, non sono differenti da quelle osservate nei soggetti con funzionalità epatica normale.

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

La dose di 0,05 mg/kg nei bambini fa raggiungere livelli di esposizione comparabili a quelli riscontrati negli adulti trattati con 5 mg di ramipril. La dose di 0,2 mg/kg nei bambini si traduce in livelli di esposizione maggiori rispetto alla massima dose raccomandata pari a 10 mg al giorno per gli adulti.

~~5.3~~ Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione orale 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 cambiamenti nel 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.

Nei ratti molto giovani a cui è stata somministrata una dose singola di ramipril è stato osservato un danno irreversibile ai reni.

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

6.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Sodio idrogeno carbonato
Lattosio monoidrato
Croscarmellosa sodica
Amido pregelatinizzato
Sodio stearilfumarato
Ferro ossido giallo (soltanto nelle compresse da 2,5 e 5 mg)
Ferro ossido rosso (soltanto nelle compresse da 5 mg)

6.2 Incompatibilità
Non pertinente

6.3 Periodo di validità
1,25 mg: 1 anno

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

2,5 mg:	2 anni
5 mg:	2 anni
10 mg:	2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperature superiori ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (alluminio/ alluminio)

Confezioni da: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actavis Group PTC Ehf, Reykjavikurvegi 76-78, Hafnarjördur- Islanda

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"1,25 mg compresse" 10 compresse in blister al/al – AIC 037782012
"1,25 mg compresse" 14 compresse in blister al/al – AIC 037782024
"1,25 mg compresse" 20 compresse in blister al/al – AIC 037782036
"1,25 mg compresse" 28 compresse in blister al/al – AIC 037782048
"1,25 mg compresse" 30 compresse in blister al/al – AIC 037782051
"1,25 mg compresse" 42 compresse in blister al/al – AIC 037782063
"1,25 mg compresse" 50 compresse in blister al/al – AIC 037782075
"1,25 mg compresse" 98 compresse in blister al/al – AIC 037782087
"1,25 mg compresse" 100 compresse in blister al/al – AIC 037782099

"2,5 mg compresse" 10 compresse in blister al/al – AIC 037782190
"2,5 mg compresse" 14 compresse in blister al/al – AIC 037782202
"2,5 mg compresse" 20 compresse in blister al/al – AIC 037782214
"2,5 mg compresse" 28 compresse in blister al/al – AIC 037782226
"2,5 mg compresse" 30 compresse in blister al/al – AIC 037782238
"2,5 mg compresse" 42 compresse in blister al/al – AIC 037782240
"2,5 mg compresse" 50 compresse in blister al/al – AIC 037782253
"2,5 mg compresse" 98 compresse in blister al/al – AIC 037782265
"2,5 mg compresse" 100 compresse in blister al/al – AIC 037782277

"5 mg compresse" 10 compresse in blister al/al – AIC 037782378
"5 mg compresse" 14 compresse in blister al/al – AIC 037782380
"5 mg compresse" 20 compresse in blister al/al – AIC 037782392
"5 mg compresse" 28 compresse in blister al/al – AIC 037782404
"5 mg compresse" 30 compresse in blister al/al – AIC 037782416

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

“5 mg compresse” 42 compresse in blister al/al – AIC 037782428
“5 mg compresse” 50 compresse in blister al/al – AIC 037782430
“5 mg compresse” 98 compresse in blister al/al – AIC 037782442
“5 mg compresse” 100 compresse in blister al/al – AIC 037782455

“10 mg compresse” 10 compresse in blister al/al – AIC 037782556
“10 mg compresse” 14 compresse in blister al/al – AIC 037782568
“10 mg compresse” 20 compresse in blister al/al – AIC 037782570
“10 mg compresse” 28 compresse in blister al/al – AIC 037782582
“10 mg compresse” 30 compresse in blister al/al – AIC 037782594
“10 mg compresse” 42 compresse in blister al/al – AIC 037782606
“10 mg compresse” 50 compresse in blister al/al – AIC 037782618
“10 mg compresse” 98 compresse in blister al/al – AIC 037782620
“10 mg compresse” 100 compresse in blister al/al – AIC 037782632

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE

23/11/2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Gennaio 2013

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/04/2021
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).