

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ramipril Pensa

### **2.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

2,5 mg:

Una compressa contiene: ramipril 2,5 mg

5 mg:

Una compressa contiene: ramipril 5 mg

10 mg:

Una compressa contiene: ramipril 10 mg

2,5 mg:

Eccipiente: lattosio monoidrato 158,8 mg

5 mg:

Eccipiente: lattosio monoidrato 96,47 mg

10 mg:

Eccipiente: lattosio monoidrato 193,2 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### **3.0 FORMA FARMACEUTICA**

Compresse

2,5 mg

Compresse non rivestite, gialle, a forma di capsula, piatte 10,0 x 5,0 mm con linea di frattura su di un lato e sul fianco, con impresso "R2".

5 mg

Compresse non rivestite, rosa, a forma di capsula, piatte 8,8 x 4,4 mm con linea di frattura su di un lato e sul fianco, con impresso "R3".

10 mg

1

1

Compresse non rivestite, bianco-biancastre, a forma di capsula, piatte 11,0 x 5,5 mm con linea di frattura su di un lato e sul fianco, con impresso "R4".

## **4.0 INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

- 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)
  - Nefropatia glomerulare non diabetica conclamata definita da macroproteinuria  $\geq 3\text{g/die}$  (vedere paragrafo 5.1).
- Trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica.
- Prevenzione secondaria dopo infarto miocardico acuto: riduzione della mortalità dopo la fase acuta dell'infarto miocardico in pazienti con segni clinici di insufficienza cardiaca quando iniziato dopo 48 ore dall'insorgenza dell'infarto miocardico acuto.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

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

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

#### Adulti

##### Pazienti in trattamento con un diuretico

Dopo l'inizio del trattamento con Ramipril Pensa si può verificare ipotensione; questa è più probabile in pazienti trattati contemporaneamente con un diuretico. Per questi pazienti è

raccomandata quindi cautela in quanto possono presentare deplezione di volume plasmatico e/o di sali.

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

Nei pazienti ipertesi nei quali il diuretico non è stato sospeso la terapia con Ramipril Pensa deve essere iniziata con la dose di 1,25 mg. Si devono monitorare la funzione renale e il potassio sierico. Il dosaggio successivo di Ramipril Pensa 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 Pensa 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 Pensa deve essere iniziato gradualmente, con una dose iniziale raccomandata di 2,5 mg al giorno.

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

#### **Titolazione e dose di mantenimento**

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

### ***Prevenzione cardiovascolare***

#### Dose iniziale:

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

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

#### ***Trattamento delle patologie renali***

##### *In pazienti con diabete e microalbuminuria:*

#### Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata è di 1,25 mg di Ramipril Pensa 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 Pensa 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 Pensa dopo una o due settimane e quindi a 10 mg di Ramipril Pensa dopo ulteriori due o tre settimane. La dose giornaliera target è 10 mg.

*In pazienti con nefropatia non diabetica, definita da macroproteinuria  $\geq 3\text{g}/\text{die}$*

#### Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata è 1,25 mg di Ramipril Pensa 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 Pensa deve essere titolato mediante il raddoppio della dose ogni una o due settimane fino ad una dose massima giornaliera di 10 mg. Sono preferibili due somministrazioni al giorno.

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

#### Dose iniziale

Dopo 48 ore dall'infarto del miocardio, in pazienti clinicamente ed emodinamicamente stabili, la dose iniziale è 2,5 mg due volte al giorno per tre giorni. Se la dose iniziale da 2,5

mg non è tollerata, deve essere somministrata una dose da 1,25 mg due volte al giorno per due giorni prima di aumentarla a 2,5 mg e a 5 mg due volte al giorno. Se la dose non può essere aumentata a 2,5 mg due volte al giorno il trattamento deve essere interrotto.

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

### Titolazione e dose di mantenimento

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

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

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

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

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

Nei pazienti con insufficienza epatica il trattamento con Ramipril Pensa deve essere iniziato solo sotto stretto controllo medico e la dose massima giornaliera di Ramipril Pensa 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 ancora stata stabilita.

I dati disponibili per RAMIPRIL PENZA sono descritti nei paragrafi 4.8, 5.1, 5.2 e 5.3 ma non possono essere date delle specifiche raccomandazioni sulla posologia.

## **Modo di somministrazione**

Uso orale.

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti o ad altri ACE-inibitori (inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina) (vedere paragrafo 6.1).
- Riscontro anamnestico di angioedema (ereditario, idiopatico o pregresso angioedema con ACE inibitori o AIIRAs).
- Uso concomitante di terapia con sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- 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 Pensa con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare  $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

##### ***Popolazioni particolari***

- *Gravidanza*

La terapia con ACE inibitori, come ramipril, o Antagonisti del recettore dell'Angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza.

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

- *Pazienti particolarmente a rischio di ipotensione*

##### - *Pazienti con iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone*

I pazienti con iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone possono incorrere in un notevole calo acuto della pressione arteriosa e nel deterioramento della funzione renale dovuto all'ACE inibizione, specialmente quando l'ACE inibitore o un diuretico in associazione sono somministrati per la prima volta o al primo incremento della dose. Deve essere prevista un'attivazione rilevante del sistema renina-angiotensina-aldosterone ed è necessaria una supervisione medica che includa il monitoraggio della pressione per esempio in:

- pazienti con ipertensione grave;
- pazienti con insufficienza cardiaca congestizia scompensata;
- pazienti con ostacolo emodinamicamente rilevante all'afflusso o al deflusso ventricolare sinistro (ad es. stenosi valvolare aortica o mitralica);

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

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

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

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

#### 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.

- *Popolazione anziana*  
Vedere paragrafo 4.2.
- *Chirurgia*

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

- *Monitoraggio della funzione renale*

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

- *Angioedema*

Sono stati segnalati casi di angioedema in pazienti in trattamento con ACE inibitori incluso il ramipril (vedere paragrafo 4.8). Questo rischio di angioedema (ad es. gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza insufficienza respiratoria) potrebbe aumentare nei pazienti che assumono contemporaneamente medicinali che possono causare angioedema come inibitori di mTOR (mammalian target of rapamycin) (ad es. temsirolimus, everolimus, sirolimus); vildagliptin o inibitori della neprilisina (NEP) (come racecadotril). L'associazione di ramipril con sacubitril/valsartan è controindicata a causa dell'aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

In caso di angioedema, Ramipril Pensa 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 Pensa, 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 Pensa.

- *Monitoraggio elettrolitico: Iperkaliemia*

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

- *Monitoraggio elettrolitico: Iponatriemia*

Sindrome da inappropriata secrezione di 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.

- *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.

Ramipril Pensa contiene lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al lattosio, deficienza della lattasi di Lapp o malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 Interazioni 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

L'uso concomitante di ACE inibitori con sacubitril/valsartan è controindicato in quanto aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Il trattamento con ramipril non deve essere iniziato prima di 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan. Sacubitril/valsartan non deve essere usato prima di 36 ore dall'ultima dose di Ramipril Pensa.

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, alfusozina, 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 Pensa:* si raccomanda il monitoraggio della pressione arteriosa.

*Allopurinolo, immunosoppressori, corticosteroidi, procainamide, citostatici ed 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 Pensa. 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.

*Inibitori di mTOR o vildagliptin:* è possibile un aumento del rischio di angioedema in pazienti che assumono contemporaneamente medicinali quali gli inibitori di mTOR (ad

esempio, temsirolimus, everolimus, sirolimus) o vildagliptin. Occorre cautela all'inizio della terapia (vedere paragrafo 4.4).

*Inibitori della neprilisina (NEP):* un aumento del rischio di angioedema è stato segnalato con l'uso concomitante di ACE inibitori e un NEP inibitore come racecadotril (vedere paragrafo 4.4).

*Sacubitril/valsartan:* L'uso concomitante di ACE inibitori con sacubitril/valsartan è controindicato in quanto aumenta il rischio di angioedema.

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

##### *Gravidanza*

L'uso degli ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli ACE inibitori è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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/AIIRA.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori/AIIRA deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori/Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA) durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidroamnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

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 seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (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 PENSA 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, danno epatico o renale, pancreatiti, reazioni cutanee gravi e neutropenia/agranulocitosi.

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

Molto comuni ( $> 1/10$ ); comuni ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ); non comuni ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ); molto rari ( $< 1/10.000$ ); 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	Comuni	Non comuni	Rari	Molto rari	Non nota
Patologie cardiache		Ischemia miocardica quale angina pectoris o infarto del miocardio, tachicardia, aritmia, palpitazioni, edema periferico.			
Patologie del Sistema emolinfopoietico		Eosinofilia	Diminuzione del numero dei globuli bianchi (quale neutropenia o agranulocitosi); diminuzione del numero dei globuli rossi, diminuzione della concentrazione di emoglobina, diminuzione del numero delle piastrine.		Depressione del midollo osseo, pancitopenia, anemia, 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, sensazione di bruciore, parosmia.
Patologie dell'occhio		Disturbi della vista inclusa visione offuscata.	Congiuntivite		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Danni dell'udito, tinnito		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse secca non produttiva, bronchite, sinusite, dispnea	Broncospasmo incluso aggravamento dell'asma, congestione nasale.			
Patologie gastrointestinali	Infiammazione gastrointestinale, disturbi della digestione, disturbi addominali, dispepsia, diarrea, nausea, vomito.	Pancreatite (con gli ACE inibitori sono stati riportati molto eccezionalmente casi ad esito fatale), aumento degli enzimi pancreatici, angioedema, del piccolo intestino, dolore nella parte alta dell'addome quale gastrite, stipsi, secchezza delle fauci.	Glossite		Afte, stomatiti
Patologie renali e urinarie		Danno renale inclusa insufficienza renale acuta, aumento della produzione di urine, peggioramento di proteinuria preesistente aumento dell'urea ematica, aumento della creatina ematica.			

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

### Popolazione pediatrica

La sicurezza del ramipril è stata monitorata in 325 bambini e adolescenti, di età compresa tra i 2 e 16 anni nel corso di 2 studi clinici. Mentre la natura e la gravità degli eventi avversi sono simili a quelli degli adulti, la frequenza dei seguenti è maggiore nei bambini:

- Tachicardia, congestione nasale e rinite, “comune” (cioè da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) nella popolazione pediatrica, e “non comune” (cioè da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) nella popolazione adulta.

- Congiuntivite “comune” (cioè da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) nella popolazione pediatrica mentre “rara” (cioè  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) nella popolazione adulta.
- Tremore e orticaria “non comune” (cioè da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) nella popolazione pediatrica mentre “rara” (cioè  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) nella popolazione adulta.

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **4.9 Sovradosaggio**

#### Sintomi

I sintomi associati al sovradosaggio di ACE inibitori possono includere vasodilatazione periferica eccessiva (con marcata ipotensione, shock), bradicardia, alterazione degli elettroliti, scompenso renale.

#### 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). Ramiprilato, il metabolita attivo di ramipril è scarsamente rimosso dalla circolazione generale con l'emodialisi.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

### Meccanismo d'azione

Il ramiprilato, metabolita attivo del profarmaco ramipril, inibisce l'enzima dipeptidilcarbosipectidasi I (sinonimi: enzima di conversione dell'angiotensina; chininasi 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 nei pazienti neri (Afro-Caraibici) ipertesi (di solito questa popolazione di ipertesi ha un basso livello di renina) è più bassa rispetto a quella dei pazienti non neri.

### Effetti farmacodinamici

Proprietà antipertensive:

La somministrazione di ramipril determina una marcata riduzione delle resistenze arteriose periferiche. Generalmente non subiscono notevoli modifiche né il flusso plasmatico renale, né l'indice di filtrazione glomerulare.

La somministrazione di ramipril a pazienti ipertesi provoca riduzione della pressione arteriosa sia in posizione eretta sia in posizione supina, senza aumento compensatorio della frequenza cardiaca.

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

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

È stato dimostrato che l'effetto antipertensivo si mantiene per terapie protratte fino a 2 anni.

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

Insufficienza cardiaca:

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

### Efficacia e sicurezza clinica

#### Prevenzione cardiovascolare/nefroprotezione:

E' stato condotto uno studio di prevenzione controllato con placebo (lo studio HOPE) in cui ramipril è stato aggiunto alla terapia standard in più di 9.200 pazienti. Pazienti con un aumentato rischio di patologie cardiovascolari conseguenti a patologie cardiovascolari aterotrombotiche (coronaropatia, ictus o patologie vascolari periferiche) o diabete mellito con almeno un fattore di rischio aggiuntivo (microalbuminuria documentata, ipertensione, livello del colesterolo totale elevato, basso livello di colesterolo HDL, o fumo), sono stati inclusi nello studio.

Lo studio ha mostrato che il ramipril diminuisce in maniera statisticamente significativa l'incidenza dell'infarto miocardico, la morte per cause cardiovascolari e l'ictus, da soli o combinati (eventi primari combinati).

#### **Studio HOPE: principali risultati**

	Ramipril	Placebo	Rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)	p-value
<b>Tutti i pazienti</b>	<b>n = 4,645</b>	<b>n = 4,652</b>		
<b>Evento primario combinato</b>	<b>14.0</b>	<b>17.8</b>	<b>0.78 (0.70 – 0.86)</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<i>Infarto del miocardio</i>	<i>9.9</i>	<i>12.3</i>	<i>0.80 (0.70-0.90)</i>	<i>&lt; 0.001</i>
<i>Morte per</i>	<i>6.1</i>	<i>8.1</i>	<i>0.74 (0.64-</i>	<i>&lt; 0.001</i>

<i>cause cardiovascolari</i>			<i>0.87)</i>	
<i>Ictus</i>	<i>3.4</i>	<i>4.9</i>	<i>0.68 (0.56-0.84)</i>	<i>&lt; 0.001</i>
<b>Endpoint secondari</b>				
<i>Morte per ogni causa</i>	<i>10.4</i>	<i>12.2</i>	<i>0.84 (0.75-0.95)</i>	<i>0.005</i>
<i>Necessità di rivascularizzazione</i>	<i>16.0</i>	<i>18.3</i>	<i>0.85 (0.77-0.94)</i>	<i>0.002</i>
<i>Ospedalizzazioni per angina instabile</i>	<i>12.1</i>	<i>12.3</i>	<i>0.98 (0.87-1.10)</i>	<i>N.S.</i>
<i>Ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca</i>	<i>3.2</i>	<i>3.5</i>	<i>0.88 (0.70-1.10)</i>	<i>0.25</i>
<i>Complicazioni collegate al diabete</i>	<i>6.4</i>	<i>7.6</i>	<i>0.84 (0.72-0.98)</i>	<i>0.03</i>

Lo studio MICRO-HOPE, un sottostudio predefinito dallo studio HOPE, ha valutato l'effetto dell'aggiunta del ramipril 10 mg all'attuale regime verso placebo in 3.577 pazienti con età  $\geq 55$  anni (senza limite superiore di età), la maggioranza con diabete di tipo 2 (e almeno un altro fattore di rischio CV) normotesi o ipertesi.

L'analisi primaria dei risultati ha mostrato che 117 (6,5 %) partecipanti trattati con ramipril e 149 (8,4%) trattati con placebo hanno sviluppato nefropatia conclamata, che corrisponde a una Riduzione del Rischio Relativo (RRR) del 24 %; 95% IC [3-40],  $p = 0,027$ .

Lo studio REIN, multicentrico randomizzato, in doppio cieco a gruppi paralleli, controllato con placebo, era mirato a dimostrare l'effetto del trattamento con ramipril sulla velocità di diminuzione della funzione glomerulare (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 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 ( $p = 0,02$ ).

*Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS):*

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoingTelmisartan 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 un studio clinico randomizzato, in doppio cieco coinvolgente 244 pazienti pediatrici ipertesi (73% ipertensione primaria), di età tra i 6 e i 16 anni, i pazienti ricevettero sia dose bassa, dose media o dose alta di ramipril per raggiungere concentrazioni plasmatiche di ramiprilat corrispondenti all'intervallo della dose per adulti di 1,25 mg, 5 mg e 20 mg sulla base del peso corporeo. Al termine delle 4 settimane, ramipril era inefficace all'endpoint di abbassare la pressione sanguigna sistolica ma abbassava la pressione sanguigna diastolica alla dose più alta. Entrambe le dosi medie ed alte di ramipril hanno mostrato una significativa riduzione sia della pressione sanguigna sistolica che diastolica nei bambini con ipertensione confermata.

Questo effetto non è stato visto in 4 settimane di riduzione della dose, in uno studio randomizzato, in doppio cieco di ritiro in 218 pazienti pediatrici di età tra i 6 e 16 anni (75% ipertensione primaria), dove la pressione sanguigna sia diastolica che sistolica hanno mostrato un rimbalzo modesto ma non un significativo ritorno al livello basale, in tutti e tre i livelli di dosaggio testati dose bassa (0,625 mg - 2,5 mg), dose media (2,5 mg - 10 mg), o dose alta (5 mg - 20 mg) di ramipril in base al peso. Ramipril non ha avuto una risposta lineare alla dose nella popolazione pediatrica studiata.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Farmacocinetica e Metabolismo

#### Assorbimento

Dopo somministrazione orale ramipril è rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale: il picco delle concentrazioni plasmatiche 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 somministrazioni 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.

#### *Pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2)*

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

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

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

#### *Allattamento*

Una singola dose orale di ramipril produceva un livello irrilevabile di ramipril e del suo metabolita nel latte materno. Tuttavia gli effetti di dosi multiple non sono noti.

#### *Popolazione pediatrica*

Il profilo farmacocinetico di ramipril è stato studiato in 30 pazienti pediatriche ipertesi, di età tra i 2 e i 16 anni, di peso  $\geq 10$  kg. Dopo dosi da 0,05 a 0,2 mg/kg, il ramipril veniva metabolizzato rapidamente e in modo esteso a ramiprilato. Picchi di concentrazioni plasmatiche di ramiprilato si verificavano entro 2-3 ore. La clearance del ramiprilato era altamente correlata con il logaritmo del peso corporeo ( $p < 0.01$ ) così come della dose ( $p < 0.001$ ). La clearance e il volume di distribuzione aumentavano con il crescere dell'età dei bambini per ogni gruppo di dosaggio.

La dose di 0,05 mg/kg nei bambini raggiungeva i livelli di esposizione comparabili a quelli negli adulti trattati con ramipril 5 mg. La dose di 0,2 mg/kg nei bambini è risultata in livelli di esposizione più alti rispetto che alla dose massima raccomandata negli adulti di 10 mg al giorno.

### **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 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.

Sono stati osservati danni irreversibili ai reni in ratti molto giovani trattati con una singola dose di ramipril.

Studi di tossicologia riproduttiva nel ratto, coniglio e 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.

## **6.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio idrogeno carbonato

Lattosio monoidrato

Croscarmellosa sodica

Amido pregelatinizzato

Sodio stearil fumarato

Ferro ossido giallo (solo nelle compresse da 2,5 e 5 mg)

Ferro ossido rosso (solo nelle compresse da 5 mg).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

26

26

2,5 mg: 2 anni

5 mg: 2 anni

10 mg: 2 anni.

#### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

Confezioni in blister (Alluminio/Alluminio)

Confezioni:

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Istruzioni per l'impiego 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.

#### **7.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pensa Pharma S.p.A.

Via Ippolito Rosellini, 12

20124 Milano

#### **8.0 NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

RAMIPRIL PENZA 2,5 mg compresse – 10 compresse in blister AL/AL – AIC n. 037585015

RAMIPRIL PENZA 2,5 mg compresse – 14 compresse in blister AL/AL – AIC n. 037585027

RAMIPRIL PENZA 2,5 mg compresse – 20 compresse in blister AL/AL – AIC n. 037585039

RAMIPRIL PENSA 2,5 mg compresse – 28 compresse in blister AL/AL – AIC n. 037585041  
RAMIPRIL PENSA 2,5 mg compresse – 30 compresse in blister AL/AL – AIC n. 037585054  
RAMIPRIL PENSA 2,5 mg compresse – 42 compresse in blister AL/AL – AIC n. 037585066  
RAMIPRIL PENSA 2,5 mg compresse – 50 compresse in blister AL/AL – AIC n. 037585078  
RAMIPRIL PENSA 2,5 mg compresse – 98 compresse in blister AL/AL – AIC n. 037585080  
RAMIPRIL PENSA 2,5 mg compresse – 100 compresse in blister AL/AL – AIC n. 037585092  
RAMIPRIL PENSA 5 mg compresse – 10 compresse in blister AL/AL – AIC n. 037585193  
RAMIPRIL PENSA 5 mg compresse – 14 compresse in blister AL/AL – AIC n. 037585205  
RAMIPRIL PENSA 5 mg compresse – 20 compresse in blister AL/AL – AIC n. 037585217  
RAMIPRIL PENSA 5 mg compresse – 28 compresse in blister AL/AL – AIC n. 037585229  
RAMIPRIL PENSA 5 mg compresse – 30 compresse in blister AL/AL – AIC n. 037585231  
RAMIPRIL PENSA 5 mg compresse – 42 compresse in blister AL/AL – AIC n. 037585243  
RAMIPRIL PENSA 5 mg compresse – 50 compresse in blister AL/AL – AIC n. 037585256  
RAMIPRIL PENSA 5 mg compresse – 98 compresse in blister AL/AL – AIC n. 037585268  
RAMIPRIL PENSA 5 mg compresse – 100 compresse in blister AL/AL – AIC n. 037585270  
RAMIPRIL PENSA 10 mg compresse – 10 compresse in blister AL/AL – AIC n. 037585371  
RAMIPRIL PENSA 10 mg compresse – 14 compresse in blister AL/AL – AIC n. 037585383  
RAMIPRIL PENSA 10 mg compresse – 20 compresse in blister AL/AL – AIC n. 037585395  
RAMIPRIL PENSA 10 mg compresse – 28 compresse in blister AL/AL – AIC n. 037585407  
RAMIPRIL PENSA 10 mg compresse – 30 compresse in blister AL/AL – AIC n. 037585419  
RAMIPRIL PENSA 10 mg compresse – 42 compresse in blister AL/AL – AIC n. 037585421  
RAMIPRIL PENSA 10 mg compresse – 50 compresse in blister AL/AL – AIC n. 037585433  
RAMIPRIL PENSA 10 mg compresse – 98 compresse in blister AL/AL – AIC n. 037585445  
RAMIPRIL PENSA 10 mg compresse – 100 compresse in blister AL/AL – AIC n. 037585458

## **9.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

31 Dicembre 2007

## 10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco