

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ramipril Aurobindo 2,5 mg compresse  
Ramipril Aurobindo 5 mg compresse  
Ramipril Aurobindo 10 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

*Eccipienti con effetti noti:*

Ogni compressa contiene 10,8 mg lattosio monoidrato.  
Ogni compressa contiene 21,7 mg di lattosio monoidrato.  
Ogni compressa contiene 43,4 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

*Ramipril Aurobindo 2,5 mg compresse:*

Compresa non rivestita, rotonda, piatta, con i bordi smussati [diametro 5.0 mm], di color da giallo chiaro a giallo, con impresso "H" e "18" separati da una linea di incisione su un lato e piatta sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

*Ramipril Aurobindo 5 mg compresse:*

Compresa non rivestita, rotonda, piatta, con i bordi smussati [diametro 6.0 mm], di colore rosa chiaro chiazato, con impresso "H" e "19" separati da una linea di incisione su un lato e piatta sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

*Ramipril Aurobindo 10 mg compresse:*

Compresa non rivestita, rotonda, piatta, con i bordi smussati [diametro 8.0 mm], di colore da bianco a biancastro, con impresso "H" e "20" separati da una linea di incisione su un lato e piatta sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'ipertensione.
- Prevenzione cardiovascolare: riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare in pazienti con:
  - patologie cardiovascolari aterotrombotiche conclamate (pregresse patologie coronariche o ictus, o patologie vascolari periferiche) o
  - diabete con almeno un fattore di rischio cardiovascolare (vedere paragrafo 5.1).
- Trattamento delle patologie renali:
  - Nefropatia glomerulare diabetica incipiente, definita dalla presenza di microalbuminuria

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

## 4.2. Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

Si raccomanda di assumere Ramipril Aurobindo alla stessa ora ogni giorno. Ramipril Aurobindo può essere assunto prima, durante o dopo i pasti, perché l'assunzione di cibo non modifica la sua biodisponibilità (vedere paragrafo 5.2). Ramipril Aurobindo deve essere deglutito con un liquido e non deve essere masticato o sbriciolato.

*Ramipril Aurobindo 2,5 mg compresse:*

Questa concentrazione non è adatta per dosaggi inferiori a 1,25 mg

*Ramipril Aurobindo 5 mg compresse:*

Questa concentrazione non è adatta per dosaggi inferiori a 2,5 mg

*Ramipril Aurobindo 10 mg compresse:*

Questa concentrazione non è adatta per dosaggi inferiori a 5 mg

### Adulti

#### Pazienti in trattamento con un diuretico

Dopo l'inizio del trattamento con Ramipril Aurobindo 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 Aurobindo (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti ipertesi nei quali il diuretico non è stato sospeso, la terapia con Ramipril 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 deve essere aggiustato in base al valore di pressione arteriosa che si vuole raggiungere.

#### Iperensione

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

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

I 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 l'inizio del trattamento deve avvenire 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 Aurobindo 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 Aurobindo una volta al giorno.

##### Titolazione e dose di mantenimento

La dose deve essere gradualmente incrementata 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 Aurobindo 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 una volta al giorno.

##### Titolazione e dose di mantenimento

La dose deve essere gradualmente incrementata 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 Aurobindo una volta al giorno.

##### Titolazione e dose di mantenimento

La dose deve essere gradualmente incrementata nel paziente sulla base della tollerabilità del principio attivo.

Si raccomanda di raddoppiare la dose singola giornaliera a 5 mg di Ramipril Aurobindo dopo una o due settimane e quindi a 10 mg di Ramipril Aurobindo 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 una volta al giorno.

##### Titolazione e dose di mantenimento

La dose deve essere gradualmente incrementata 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 Aurobindo 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 dopo 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 compromissione renale*

La dose giornaliera in pazienti con compromissione 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: il 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 compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2)*

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

#### *Pazienti anziani*

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

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di ramipril nei bambini non sono ancora state stabilite.

I dati attualmente disponibili per Ramipril sono descritti nelle sezioni 4.8, 5.1, 5.2 e 5.3 ma nessuna raccomandazione specifica può essere fatta sulla posologia.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

#### **4.3. Controindicazioni**

- Ipersensibilità al ramipril, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altri ACE-inibitori (inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina).
- Anamnesi di angioedema (ereditario, idiopatico o dovuto a pregresso angioedema con ACE inibitori o AIIRA).
- Trattamenti extracorporei che portano il sangue a contatto con superfici caricate negativamente (vedere paragrafo 4.5).
- Stenosi bilaterale significativa dell'arteria renale o stenosi unilaterale in pazienti con rene unico funzionante.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Ramipril non deve essere usato in pazienti con ipotensione o emodinamicamente instabili.
- L'uso concomitante di Ramipril Aurobindo con prodotti contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale ( $\text{GRF} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

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

##### Popolazioni particolari

##### Gravidanza:

La terapia con ACE inibitori, come il 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 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, 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 sono a rischio di un notevole calo acuto della pressione arteriosa e nel deterioramento della funzione renale dovuto all'inibizione dell'ACE, specialmente quando un 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 scompenso cardiaco congestizio ;
- 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;
- pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore 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 per evitare il rischio di un sovraccarico di volume).

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

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

Se la terapia con duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire 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.

1

• *Persone anziane*

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.

#### Monitoraggio della funzione renale

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

#### Ipersensibilità/Angioedema

Sono stati segnalati casi di angioedema in pazienti in trattamento con ACE inibitori incluso il ramipril (vedere paragrafo 4.8).

#### Uso concomitante di inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus)

I pazienti che assumono una terapia concomitante con inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus), vildagliptin o racecadotril possono essere esposti a un rischio maggiore di angioedema (ad es., gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

In caso di angioedema, Ramipril Aurobindo deve essere interrotto.

Deve essere prontamente istituito un trattamento di emergenza. I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per almeno 12-24 ore e dimessi solo dopo la completa risoluzione della sintomatologia. Nei pazienti in terapia con ACE inibitori, incluso Ramipril, è stato riportato angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti hanno presentato dolore addominale (con o senza nausea o vomito).

#### Reazioni anafilattiche durante terapie desensibilizzanti

La probabilità e la gravità di reazioni anafilattiche o anafilattoidi 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 Aurobindo.

#### Monitoraggio elettrolitico: Iperkaliemia

Iperkaliemia è stata osservata in alcuni pazienti trattati con ACE inibitori incluso Ramipril Aurobindo. 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 (ed es., eparina, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo), o condizioni come disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica. Se l'uso concomitante delle sopraccitate sostanze è ritenuto necessario è raccomandato un regolare monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

#### Monitoraggio elettrolitico: Iponatriemia

In alcuni pazienti trattati con ramipril è stata osservata sindrome da secrezione inappropriata di dell'ormone antidiuretico (SIADH) e conseguente iponatriemia. Si raccomanda di monitorare regolarmente i livelli di sodio sierico negli 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).

1

#### Differenze etniche

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

#### Tosse

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

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

I dati dagli 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 insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

#### Associazioni controindicate

Trattamenti extracorporei che portano a contatto il sangue con superfici a carica negativa quali dialisi od emofiltrazione con membrane ad alto flusso (ad esempio membrane poliacrilonitriliche) oppure aferesi delle lipoproteine a bassa densità per mezzo di destrano solfato sono controindicate a causa dell'aumento del rischio di gravi reazioni anafilattoidi (vedere paragrafo 4.3). Se è richiesto questo tipo di trattamento, deve essere considerato l'uso di membrane per dialisi differenti o 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 e nell'associazione a dose fissa con sulfametossazolo, 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, dobutamina, dopamina, adrenalina) che possono ridurre l'effetto antipertensivo di Ramipril Aurobindo:* 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 Aurobindo. Inoltre, una terapia concomitante con ACE inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzione renale e ad un aumento della kaliemia.

*Inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus) o inibitori della dipeptidil-peptidasi IV (vildagliptin):* I pazienti che assumono una terapia con inibitori di mTOR possono essere esposti a un maggiore rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

*Cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)*

I pazienti che assumono cotrimossazolo concomitante (trimetoprim/sulfametossazolo) possono essere esposti a un maggiore rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).

*Racecadotril:*

È stato segnalato un potenziale aumento del rischio di angioedema per l'uso concomitante di ACE inibitori e inibitori dell'endopeptidasi neutra come racecadotril (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.6. Gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza:**

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori/Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II (AIIRA) durante il secondo 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 funzione renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente osservati per quanto riguarda l'ipotensione, l'oliguria e l'iperkaliemia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### **Allattamento:**

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

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

Alcuni effetti avversi (per es. sintomi del calo pressorio quali capogiri) possono compromettere 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**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

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

##### Elenco tabulare delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse è definita utilizzando la seguente convenzione:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); 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.

	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>		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.
<u>Disturbi del sistema immunitario</u>					Reazioni anafilattiche o anafilattoidi, aumento degli anticorpi antinucleo
<u>Disturbi</u>					Sindrome da

<u>endocrini</u>					secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico (SIADH)
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>	Aumento della kaliemia	Anoressia, diminuzione dell'appetito			Diminuzione della sodiemia
<u>Disturbi psichiatrici</u>		Umore depresso, ansietà, nervosismo, irritabilità, disturbi del sonno inclusa sonnolenza	Stato confusionale		Disturbi dell'attenzione
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	Cefalea, capogiri	Vertigini, parestesia, ageusia, disgeusia	Tremore, disordini dell'equilibrio		Ischemia cerebrale quale ictus ischemico e attacco ischemico transitorio, compromissione delle capacità psicomotorie, sensazione di bruciore, parosmia
<u>Patologie dell'occhio</u>		Disturbi della vista inclusa visione offuscata	Congiuntivite		
<u>Patologie dell'orecchio e del labirinto</u>			Compromissione dell'udito, tinnito		
<u>Patologie cardiache</u>		Ischemia miocardica quale angina pectoris o infarto del miocardio, tachicardia, aritmia, palpitazioni, edema periferico			
<u>Patologie vascolari</u>	Ipotensione, ipotensione ortostatica, sincope	Vampate	Stenosi vascolare, ipoperfusione, vasculite		Fenomeno di Raynaud
<u>Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche</u>	Tosse secca non produttiva, bronchite, sinusite, dispnea	Broncospasmo incluso asma aggravato, congestione nasale			
<u>Patologie gastrointestinali</u>	Infiammazione gastrointestinale, disturbi della digestione, disturbi addominali, dispepsia, diarrea, nausea, vomito	Pancreatite (con gli ACE inibitori sono stati riportati molto eccezionalmente casi ad esito fatale), aumento degli enzimi pancreatici, angioedema del piccolo intestino, dolore nella parte alta dell'addome quale gastrite, costipazione, secchezza della bocca.	Glossite		Afte, stomatiti

<u>Patologie epatobiliari</u>		Aumento degli enzimi epatici e/o della bilirubina coniugata	Ittero colestatico, danno epatocellulare		Insufficienza epatica acuta, epatite colestatica o citolitica (l'esito fatale è stato molto eccezionale).
<u>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</u>	Rash in particolare maculopapulare	Angioedema; in casi veramente eccezionali, l'ostruzione delle vie aeree dovuta all'angioedema può avere esito fatale; prurito, iperidrosi.	Dermatite esfoliativa, orticaria, onicolisi	Fotosensibilizzazione	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, pemfigo, psoriasi aggravata, dermatite psoriasiforme, esantema o enantema pemfigoide o lichenoidale, alopecia
<u>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</u>	Spasmi muscolari, mialgia	Artralgia			
<u>Patologie renali e urinarie</u>		Compromissione renale inclusa insufficienza renale acuta, aumento della produzione di urine, peggioramento di proteinuria preesistente, aumento dell'azotemia, aumento della creatininemia			
<u>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</u>		Impotenza erettile transitoria, diminuzione della libido			Ginecomastia
<u>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</u>	Dolore al petto, affaticamento	Piressia	Astenia		

### Popolazione pediatrica

La sicurezza di ramipril è stata esaminata in 325 bambini ed adolescenti, di età compresa tra i 2 e i 16 anni durante 2 studi clinici. Anche se la natura e la gravità degli eventi avversi sono simili a quelle degli adulti, la frequenza di quelli riportati di seguito è maggiore nei bambini:

- Tachicardia, congestione nasale e rinite "comune" (cioè da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) nei pazienti pediatrici e "non comune" (cioè da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ) nella popolazione adulta.
- Congiuntivite "comune" (cioè da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) nei pazienti pediatrici mentre "raro" (cioè da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ) nella popolazione adulta.

- Tremore ed orticaria "non comune" (cioè da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ) nella popolazione pediatrica mentre "raro" (cioè da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ) nella popolazione adulta.

Il profilo di sicurezza complessivo per ramipril nei pazienti pediatrici non differisce significativamente dal profilo di sicurezza degli 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

### **4.9. Sovradosaggio**

#### **Sintomi**

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

#### **Trattamento**

I pazienti devono essere attentamente monitorati e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Le principali misure suggerite includono detossificazione primaria (lavaggio gastrico, somministrazione di adsorbenti) e misure per ripristinare la stabilità emodinamica, inclusa la somministrazione di agonisti alfa-1-adrenergici o angiotensina II (angiotensinamide). Il ramiprilato, il metabolita attivo di ramipril è scarsamente rimosso dalla circolazione generale con l'emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori, non associati; codice ATC: C09AA05

#### Meccanismo d'azione:

Il ramiprilato, metabolita attivo del profarmaco ramipril, inibisce l'enzima 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 vasodilatatore bradichinina. La ridotta formazione di angiotensina II e l'inibizione della degradazione della bradichinina portano a vasodilatazione.

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

#### Effetti farmacodinamici

Proprietà antipertensiva:

La somministrazione di ramipril determina una marcata riduzione delle resistenze arteriose periferiche. Generalmente non subiscono notevoli modifiche né il flusso plasmatico renale, né la velocità 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 la comparsa di un effetto antipertensivo si manifesta dopo 1-2 ore dall'assunzione. L'effetto massimo di una dose singola si raggiunge dopo 3-6 ore. L'effetto antipertensivo di una singola dose si protrae solitamente 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 con ramipril non provoca un aumento rapido ed eccessivo di rimbalzo della pressione arteriosa.

**Insufficienza cardiaca:**

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

### Efficacia e sicurezza clinica

#### Prevenzione cardiovascolare/nefroprotezione:

È stato condotto uno studio di prevenzione controllato con placebo (lo studio HOPE) in cui il ramipril è stato aggiunto alla terapia standard in più di 9200 pazienti. Pazienti con un aumentato rischio di patologie cardiovascolari conseguenti a patologie cardiovascolari aterotrombotiche (anamnesi di coronaropatia, ictus o patologie vascolari periferiche) o diabete mellito con almeno un fattore di rischio aggiuntivo (microalbuminuria documentata, ipertensione, livello del colesterolo totale elevato, basso livello di colesterolo HDL, o fumo), sono stati inclusi nello studio.

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

Studio HOPE: principali risultati

	Ramipril %	Placebo %	rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)	Valore p
<b>Tutti i pazienti</b>	<b>n = 4645</b>	<b>n = 4652</b>		
<b>Evento primario combinato</b>	<b>14.0</b>	<b>17.8</b>	<b>0.78 (0.70 – 0.86)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<i>Infarto del miocardio</i>	9.9	12.3	0.80 (0.70-0.90)	<0.001
<i>Morte per cause cardiovascolari</i>	6.1	8.1	0.74 (0.64-0.87)	<0.001
<i>Ictus</i>	3.4	4.9	0.68 (0.56-0.84)	<0.001
<b>Endpoint secondari</b>				
<i>Morte per ogni causa</i>	10.4	12.2	0.84 (0.75-0.95)	0.005
<i>Necessità di rivascolarizzazione</i>	16.0	18.3	0.85 (0.77-0.94)	0.002
<i>Ospedalizzazione per angina instabile</i>	12.1	12.3	0.98 (0.87-1.10)	NS
<i>Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca</i>	3.2	3.5	0.88 (0.70-1.10)	0.25
<i>Complicazioni collegate al diabete</i>	6.4	7.6	0.84 (0.72-0.98)	0.03

Lo studio MICRO – HOPE, un sottostudio predefinito dallo studio HOPE, ha valutato l'effetto dell'aggiunta del ramipril 10 mg all'attuale regime verso placebo in 3577 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 patologia 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 ampi studi randomizzati, controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VANEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso dell'associazione 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 di tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VANEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

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

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

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

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

#### Prevenzione secondaria dopo infarto miocardico acuto

Lo studio AIRE ha incluso più di 2000 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% (IC di 95% [11- 40%]).

#### Popolazione pediatrica

In uno studio clinico randomizzato a doppio-cieco che coinvolse 244 pazienti pediatriche con ipertensione (73% ipertensione primaria), di età compresa tra i 6-16 anni, i pazienti hanno ricevuto sia la dose minore, la dose media che la dose maggiore di ramipril per raggiungere le concentrazioni plasmatiche di ramipril che corrispondono ai dosaggi negli adulti di 1,25 mg, 5 mg e 20 mg sulla base del peso corporeo. Alla fine delle 4 settimane, ramipril era inefficace a raggiungere l'obiettivo di ridurre la pressione sistolica del

sangue ma, alla dose più alta, era in grado di abbassare pressione diastolica del sangue. Entrambi le dosi media e alta di ramipril mostrano una riduzione significativa della pressione sanguigna sistolica e diastolica nei bambini con ipertensione confermata

Questo effetto non fu visto in un uno studio di sospensione randomizzato a doppio cieco con aumento della dose in 4 settimane, in 218 pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 e i 16 anni (75% ipertensione primaria), dove entrambe le pressioni diastolica e sistolica del sangue hanno dimostrato un modesto rimbalzo ma non un ritorno statisticamente significativo al livello di base, nei tre livelli di dose di ramipril esaminati: dose minore (0,625 mg-2,5 mg), dose media (2,5 mg-10 mg) o dose minore (5mg-20 mg) in base al peso. Ramipril non ha mostrato una risposta lineare alla dose nella popolazione pediatrica studiata.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

### Farmacocinetica e Metabolismo

#### Assorbimento

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

Le concentrazioni plasmatiche di picco del ramiprilato, unico metabolita attivo del ramipril, vengono raggiunte 2-4 ore dopo l'assunzione di ramipril. Le concentrazioni plasmatiche del ramiprilato allo stato stazionario dopo somministrazione singola giornaliera delle consuete dosi 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%.

#### Metabolismo

Ramipril è quasi completamente metabolizzato a ramiprilato e a estere della dichetopiperazina, a forma acida della dichetopiperazina e a glucuronidi del ramipril e del ramiprilato.

#### Eliminazione

L'escrezione dei metaboliti è principalmente per via renale.

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

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

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 renale (vedere paragrafo 4.2)

L'escrezione renale di ramiprilato è ridotta nei pazienti con compromissione 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 compromissione 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 dose singola di ramipril ha prodotto un livello di ramipril e del suo metabolita non rilevabile nel latte materno. Tuttavia, non è noto l'effetto di dosi multiple.

### Popolazione pediatrica

Il profilo farmacocinetico di ramipril è stato studiato in 30 pazienti pediatriche con ipertensione, di età compresa tra i 2 e i 16 anni con peso corporeo > 10 kg. Dopo dosi di 0,05 – 0,2 mg / kg, il ramipril veniva rapidamente ed estensivamente metabolizzato a ramiprilato. Il picco di concentrazione plasmatica di ramiprilato si manifesta fra le 2 e le 3 ore. La clearance di ramiprilato è altamente correlata con il log del peso corporeo ( $p < 0.01$ ) così come con la dose ( $p < 0.001$ ). La clearance ed volume di distribuzione aumentavano con l'aumento dell'età dei bambini per ogni gruppo di dose.

La dose di 0,05 mg / kg nei bambini ha raggiunto livelli di esposizione comparabile a quelli negli adulti trattati con 5 mg di ramipril. La dose di 0,2 mg / kg nei bambini ha portato a livelli di esposizione più in alti della dose massima raccomandata di 10 mg al giorno negli adulti.

## **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

La somministrazione orale del ramipril si è rivelata priva di tossicità acuta nei roditori e nei cani. Sono stati condotti studi che prevedevano la somministrazione orale cronica in ratti, cani e scimmie. Sono state rilevate alterazioni degli elettroliti plasmatici e 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 compromessa 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.

Con una sola dose di ramipril è stato osservato, in ratti molto giovani, danno renale irreversibile

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

#### Ramipril Aurobindo 2,5 mg compresse

Amido, pregelatinizzato (di mais)

Lattosio monoidrato

Carbonato acido di sodio (E500)

Croscarmellosa sodica (E468)

Ferro ossido giallo (E172)

Sodio stearil fumarato

#### Ramipril Aurobindo 5 mg compresse

Amido, pregelatinizzato (di mais)



Lattosio monoidrato  
Carbonato acido di sodio (E500)  
Croscarmellosa sodica (E468)  
Ferro ossido rosso (E172)  
Sodio stearil fumarato

**Ramipril Aurobindo 10 mg compresse**  
Amido, pregelatinizzato (di mais)  
Lattosio monoidrato  
Carbonato acido di sodio (E500)  
Croscarmellosa sodica (E468)  
Sodio stearil fumarato

## 6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3. Periodo di validità

3 anni.

2,5 mg (confezione da 1000)

Validità in uso: 12 mesi.

## 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Tenere il contenitore in HDPE ben chiuso per proteggerlo dall'umidità

## 6.5. Natura e contenuto del contenitore

Ramipril Aurobindo compresse è disponibile in:

Confezione in blister (PVC trasparente/alluminio).

Contenitore in HDPE bianco opaco con tappo a vite PP

### ***Confezioni:***

*Ramipril Aurobindo 2,5 mg compresse:*

Blister: 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 e 500 compresse

Contenitore in HDPE: 30 e 1000 compresse (confezione clinica)

*Ramipril Aurobindo 5 mg compresse:*

Blister: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 e 500 compresse

Contenitore in HDPE: 30 e 1000 compresse (confezione clinica)

*Ramipril Aurobindo compresse da 10 mg:*

Blister: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 e 500 compresse

Contenitore in HDPE: 30 e 1000 compresse (confezione clinica)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

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

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l.  
via San Giuseppe 102  
21047 Saronno (VA)  
Italia

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

" 2,5 mg compresse "	20 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728276
" 2,5 mg compresse "	28 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728288
" 2,5 mg compresse "	30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728290
" 2,5 mg compresse "	50 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728302
" 2,5 mg compresse "	60 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728314
" 2,5 mg compresse "	90 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728326
" 2,5 mg compresse "	98 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728338
" 2,5 mg compresse "	100 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728340
" 2,5 mg compresse "	500 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728353
" 2,5 mg compresse "	30 compresse in contenitore HDPE	AIC n. 039728365
" 2,5 mg compresse "	1000 compresse in contenitore HDPE	AIC n. 039728377
" 5 mg compresse "	7 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728011
" 5 mg compresse "	10 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728023
" 5 mg compresse "	14 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728035
" 5 mg compresse "	20 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728047
" 5 mg compresse "	28 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728050
" 5 mg compresse "	30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728062
" 5 mg compresse "	42 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728074
" 5 mg compresse "	50 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728086
" 5 mg compresse "	56 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728098
" 5 mg compresse "	60 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728100
" 5 mg compresse "	98 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728112
" 5 mg compresse "	100 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728124
" 5 mg compresse "	500 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728136
" 5 mg compresse "	30 compresse in contenitore HDPE	AIC n. 039728148
" 5 mg compresse "	1000 compresse in contenitore HDPE	AIC n. 039728151
" 10 mg compresse "	1000 compresse in contenitore HDPE	AIC n. 039728163
" 10 mg compresse "	30 compresse in contenitore HDPE	AIC n. 039728175
" 10 mg compresse "	20 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728187
" 10 mg compresse "	28 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728199
" 10 mg compresse "	30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728201
" 10 mg compresse "	50 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728213
" 10 mg compresse "	56 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728225
" 10 mg compresse "	60 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728237
" 10 mg compresse "	98 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728249
" 10 mg compresse "	100 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728252
" 10 mg compresse "	500 compresse in blister PA/AL/PVC/AL	AIC n. 039728264

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

Data della Prima Autorizzazione: 15/07/2010

Data del Rinnovo più recente: 16/10/2015

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO