RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PRILACE 5 mg + 6 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 5 mg di ramipril e 6 mg di piretanide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse oblunghe, di colore bianco-giallo, con solco di frattura.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale nei pazienti non sufficientemente controllati con la monoterapia oppure nei pazienti la cui pressione arteriosa è stata stabilizzata su valori normali a seguito di trattamento con i due componenti l'associazione dati nella stessa proporzione dell'associazione fissa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

In generale il trattamento dell'ipertensione deve essere iniziato con uno dei componenti l'associazione somministrato a basse dosi da aumentare poi gradualmente.

L'associazione fissa di ramipril 5 mg e di piretanide 6 mg dovrebbe essere impiegata nei pazienti la cui pressione arteriosa è già ritornata a valori normali in seguito a trattamento con l'associazione libera di ramipril e piretanide a dosi uguali a quella dell'associazione fissa.

La dose abituale nei pazienti in cui è indicato il trattamento con l'associazione è di 1 compressa al giorno di Prilace. In caso di inadeguata risposta, non deve essere aumentata la dose di Prilace ma la dose adeguata di mantenimento va determinata mediante ulteriore titolazione con l'associazione libera dei due componenti.

Dosaggio nei pazienti con insufficienza renale di grado moderato (clearance della creatinina 30-60 ml/min) e negli anziani: la titolazione della dose deve essere fatta con molta cautela. La dose giornaliera di mantenimento è di ½ compressa di Prilace e la dose massima giornaliera è di 1 compressa di Prilace.

Prilace può essere assunto indipendentemente dai pasti e dovrebbe essere inghiottito con adeguata quantità di liquido. In generale si consiglia di assumere la dose prescritta in una sola volta al mattino.

Dosaggio in pazienti pretrattati con diuretici

Nei pazienti già in trattamento con diuretici si dovrebbe prendere in considerazione la sospensione del diuretico almeno 2-3 giorni (secondo la durata d'azione del diuretico) prima dell'inizio della terapia con Prilace o almeno la riduzione della dose del diuretico.

Qualora non sia possibile sospendere il diuretico si raccomanda di iniziare il trattamento con la dose più bassa possibile di ramipril (1,25 mg) da solo come singolo componente. Successivamente si può procedere alla sostituzione del diuretico e del ramipril con una dose iniziale non superiore a ½ compressa di Prilace.

Dosaggio in pazienti con alterata funzione renale

Nei pazienti con insufficienza renale di grado moderato (clearance della creatinina 50-20 ml/min per 1,73 m 2 di superficie corporea): il trattamento è iniziato con il solo ramipril ad un dosaggio giornaliero di 1,25 mg. Dopo un graduale incremento della dose di ramipril, il trattamento continua con l'associazione e la dose iniziale è di $\frac{1}{2}$ compressa. La dose giornaliera massima consentita è di una compressa.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere assunte con un'adeguata quantità di liquido (approssimativamente ½ bicchiere). Le compresse non vanno masticate o schiacciate.

Prilace può essere assunto indifferentemente prima, durante o dopo i pasti.

4.3 Controindicazioni

Prilace non deve essere prescritto nei pazienti che presentino una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- ipersensibilità ai principi attivi, ad altri ACE-inibitori, alle sulfonamidi (il paziente va osservato per possibili reazioni avverse dovute alle interazioni) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- precedenti di angioedema (ad esempio: in seguito a precedente trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina [ACE]);
- insufficienza renale grave (creatininemia superiore a 1,8 mg/dl; clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min);
- condizioni renali che richiedano la dialisi:
- stenosi dell'arteria renale (di entrambi i reni o nei pazienti con un solo rene);
- precedenti di trapianto renale;
- stenosi emodinamicamente rilevante della valvola aortica o della mitrale oppure cardiomiopatia ipertrofica;
- iperaldosteronismo primario;
- insufficienza epatica grave (coma epatico o precoma) o malattia epatica primaria:
- disturbi clinicamente rilevanti del bilancio elettrolitico che possono peggiorare in seguito al trattamento con Prilace (es. iponatriemia, ipokaliemia);
- deplezione di liquidi clinicamente rilevante (ipovolemia);

- gravidanza (vedere paragrafo 4.6);
- allattamento (vedere paragrafo 4.6);
- età pediatrica;
- stati ipotensivi o emodinamicamente instabili;
- l'uso concomitante di Prilace con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Durante il trattamento con Prilace i pazienti non devono essere sottoposti ad aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) per mezzo di destran solfato né a dialisi od emofiltrazione con membrane a flusso elevato poliacrilonitriliche metallo-sulfonate (per esempio "AN 69") (vedere anche paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Angioedema - testa, collo o estremità

L'angioedema che si verifica durante l'impiego di ACE-inibitori richiede l'immediata sospensione della terapia.

Nei pazienti in terapia con ACE-inibitori è stato riportato angioedema al volto, estremità, labbra, lingua, glottide o laringe.

La terapia d'emergenza comprende l'immediata somministrazione di adrenalina (per via sottocutanea o per iniezione endovenosa lenta) e monitoraggio elettrocardiografico e della pressione arteriosa. Si consiglia l'ospedalizzazione del paziente con un periodo di osservazione di almeno 12-24 ore e la dimissione solamente alla completa risoluzione della sintomatologia.

Angioedema – intestinale

Nei pazienti in terapia con ACE-inibitori è stato riportato angioedema intestinale. Questi pazienti hanno presentato dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi si è verificato anche angioedema facciale. I sintomi dell'angioedema intestinale si sono risolti dopo l'interruzione dell'ACE-inibitore.

Si ha un'esperienza scientifica limitata sull'utilizzo di Prilace nei bambini, in pazienti con gravi alterazioni della funzionalità renale (clearance della creatinina sotto i 20 ml/min per 1,73 m² di superficie corporea) e nei pazienti in dialisi.

Duplice 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.

Il trattamento con Prilace deve essere effettuato sotto regolare controllo medico.

Pazienti con sistema renina-angiotensina iperstimolato

Si deve usare particolare cautela nella terapia dei pazienti con iperstimolazione del sistema renina-angiotensina (vedere paragrafo 4.2). Tali pazienti sono a rischio di un rilevante calo acuto della pressione arteriosa e di un deterioramento della funzionalità renale dovuti ad ACE inibizione, particolarmente se l'ACE-inibitore o una terapia diuretica concomitante vengono somministrati per la prima volta o ad un dosaggio aumentato per la prima volta. La dose iniziale, o l'iniziale aumento del dosaggio, devono essere accompagnati da un attento monitoraggio della pressione arteriosa fino al momento in cui non si prevedano ulteriori riduzioni acute della pressione.

Una significativa attivazione del sistema renina-angiotensina è prevedibile per esempio:

- In pazienti con ipertensione grave e maligna. Le fasi iniziali del trattamento richiedono attento controllo medico.
- In pazienti con una concomitante insufficienza cardiaca. Se l'insufficienza è
 grave, le fasi iniziali del trattamento richiedono attento controllo medico.
- In pazienti con impedimenti circolatori a carico del ventricolo sinistro (ad es. stenosi valvolare aortica o mitralica) emodinamicamente rilevanti. Le fasi iniziali della terapia richiedono attento controllo medico.
- In pazienti con stenosi emodinamicamente rilevante dell'arteria renale. Le fasi iniziali del trattamento richiedono attento controllo medico (vedere anche "Monitoraggio della funzionalità renale").
- In pazienti già in trattamento con diuretici. Nei casi in cui non sia possibile la sospensione del trattamento o riduzione del dosaggio del diuretico, le fasi iniziali della terapia richiedono stretto controllo medico.
- In pazienti con deplezione idrica o salina già esistente o che può insorgere come conseguenza di un inadeguato apporto dietetico di fluidi o di sali, oppure come conseguenza di diarrea, vomito o eccessiva sudorazione sempre nei casi in cui l'apporto di fluidi e di sali sia inadeguato.

Pazienti particolarmente a rischio per una riduzione pronunciata della pressione. Nei pazienti che possono essere ad elevato rischio di un eccessivo calo della pressione arteriosa (ad esempio pazienti con stenosi, emodinamicamente rilevante, delle arterie coronariche o dei vasi che alimentano il cervello) le fasi iniziali della terapia richiedono stretto controllo medico.

Anziani

Alcuni pazienti anziani possono rispondere in modo particolarmente accentuato agli ACE-inibitori. Si raccomanda pertanto la valutazione della funzionalità renale prima di iniziare il trattamento.

Monitoraggio della funzionalità renale

È consigliato monitorare la funzionalità renale in modo particolarmente accurato nelle prime settimane di terapia e nei pazienti affetti da:

Insufficienza cardiaca

- Disturbi reno-vascolari, inclusi i pazienti con stenosi dell'arteria renale unilaterale emodinamicamente rilevante. In quest'ultimo gruppo di pazienti anche un modesto aumento dei livelli sierici di creatinina può indicare una compromissione unilaterale della funzionalità renale
- Insufficienza renale
- Sottoposti a trapianto renale.

Monitoraggio degli elettroliti

Il trattamento con Prilace richiede un regolare monitoraggio dei livelli sierici di sodio, potassio, calcio, acido urico e della glicemia. È necessario che il monitoraggio del potassio sierico sia frequente nei pazienti con una compromessa funzionalità renale.

Monitoraggio del quadro ematico

La conta leucocitaria deve essere tenuta sotto controllo così da poter individuare una possibile leucopenia. Un monitoraggio più frequente è consigliato nella fase iniziale del trattamento e nei pazienti con funzionalità renale compromessa, in quelli con patologie del collagene (lupus eritematoso sistemico o sclerodermia) ed in quelli trattati con altri farmaci che possono causare alterazioni del quadro ematico (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

In presenza di proteinuria clinicamente rilevante (più di 1 g/die) il trattamento con Prilace richiede un attento controllo medico.

Iperaldosteronismo primario

Se ramipril + piretanide viene usato in un paziente con iperaldosteronismo primario, è richiesto il monitoraggio attento del livello di potassio plasmatico.

Altro monitoraggio

E' richiesto un monitoraggio particolarmente attento in:

- pazienti con gotta
- pazienti con una compromessa funzionalità epatica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono da considerare le seguenti interazioni con:

- Cibo

L'assorbimento del ramipril non è influenzato in modo significativo dal cibo.

- Associazioni controindicate

Trattamenti extracorporei che portano al contatto tra sangue e superfici a carica negativa quali dialisi od emofiltrazione con membrane ad alto flusso (ad esempio membrane poliacrilonitriliche) ed aferesi delle lipoproteine a bassa densità per mezzo di destrano solfato; rischio di gravi reazioni anafilattoidi (vedere paragrafo 4.3). Pertanto deve essere utilizzata una diversa membrana di dialisi in pazienti che necessitano di una dialisi d'emergenza o emofiltrazione e i pazienti dovrebbero essere passati ad un trattamento con un farmaco antipertensivo non appartenente alla classe degli ACE-inibitori.

L'associazione di Prilace con medicinali contenenti aliskiren è controindicata in pazienti affetti da diabete o con compromissione renale (GFR<60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

- Associazioni non raccomandate

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema reninaangiotensina-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).

Sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio e altri medicinali che possono aumentare la kaliemia: possibile aumento della kaliemia, a volte grave. Il trattamento concomitante con diuretici risparmiatori di potassio (ad es. spironolattone), con sali di potassio o altri medicinali che possono aumentare la kaliemia richiede un attento monitoraggio della kaliemia.

Farmaci ototossici (antibiotici aminoglicosidici): possibile intensificazione degli effetti dannosi dei farmaci ototossici sull'udito (dovuti alla piretanide). Questi effetti dannosi sull'udito possono essere irreversibili. Queste sostanze e Prilace devono essere usate contemporaneamente solo se strettamente necessario.

- Associazioni che richiedono precauzione

Farmaci antipertensivi e farmaci a potenziale effetto antipertensivo (nitrati, antidepressivi triciclici, anestetici): è prevedibile un potenziamento dell'effetto antipertensivo per i diuretici (vedere anche paragrafi 4.2, 4.4 e 4.8).

Vasopressori simpaticomimetici: questi farmaci possono ridurre l'effetto antipertensivo di Prilace. Si raccomanda pertanto un accurato monitoraggio della pressione arteriosa. Inoltre gli effetti dei farmaci simpaticomimetici vasopressori possono essere attenuati dalla piretanide.

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

Sali di Litio: può essere ridotta l'escrezione di litio. Tale riduzione può condurre ad un incremento dei livelli sierici del litio aumentandone la tossicità. Il livello sierico del litio deve, perciò, essere monitorato.

Agenti antidiabetici (insuline e sulfaniluree): gli ACE inibitori possono ridurre la resistenza all'insulina. In casi isolati tale riduzione può portare a reazioni ipoglicemiche nei pazienti in terapia concomitante con antidiabetici. La piretanide può ridurre gli effetti degli antidiabetici. Pertanto si raccomanda uno stretto controllo della glicemia nelle fasi iniziali della somministrazione contemporanea di questi farmaci.

Vildagliptin: un'aumentata incidenza di angioedema è stata riscontrata in pazienti trattati con ACE inibitori e vildagliptin.

Trimetoprim e in combinazione a dose fissa con sulfametoxazolo (cotrimoxazolo): un aumento dell'incidenza di ipercalemia è stato osservato nei pazienti che assumono ACE-inibitori e trimetoprim e in combinazione a dose fissa con sulfametoxazolo (cotrimoxazolo).

Inibitori mTOR: un aumento del rischio di angioedema è possibile nei pazienti che assumono farmaci

concomitanti come gli inibitori mTOR (ad es. temsirolimus, everolimus, sirolimus). Prestare attenzione quando si inizia la terapia.

Racecadotril: un potenziale aumento del rischio di angioedema è stato segnalato per un uso concomitante di ACE-inibitori e un NEP (endopeptidasi neutra) inibitore come racecadotril (vedi paragrafo 4.4).

- Associazioni da considerare con attenzione

Farmaci antinfiammatori non steroidei: quando ACE inibitori sono somministrati simultaneamente con farmaci anti-infiammatori non steroidei (per es. indometacina, inibitori selettivi della Cox 2, acido acetilsalicilico a partire da 325 mg/die e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto anti-ipertensivo.

L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzione renale che comprende possibile insufficienza renale acuta ed aumento dei livelli del potassio sierico specialmente in pazienti con pre-esistente compromessa funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante.

Eparina: possibile aumento della kaliemia.

Probenecid: possibile attenuazione degli effetti antipertensivi dovuti alla piretanide.

Salicilati: possibile intensificazione degli effetti e della tossicità dei salicilati.

Corticosteroidi, ACTH, amfotericina B, carbenoxolone, elevati quantitativi di liquirizia, lassativi (in caso di uso prolungato) ed altri escretori del potassio o sostanze che abbassano il potassio: possibile sviluppo di ipopotassiemia.

Digitalici: possibile intensificazione della tossicità dei digitalici come conseguenza di alterazioni della concentrazione degli elettroliti (Ipopotassiemia, ipomagnesiemia).

Miorilassanti curarinici: possibile intensificazione e prolungamento degli effetti miorilassanti.

Farmaci nefrotossici: possibile intensificazione dell'effetto tossico sui reni (dovuto alla piretanide).

Sale: possibile riduzione dell'effetto antipertensivo dovuta ad aumentato apporto dietetico di sale.

Alcool: ramipril può portare ad aumento della vasodilatazione e dunque potenziare gli effetti dell'alcool.

Terapie desensibilizzanti: la probabilità e la gravità di reazioni anafilattiche o anafilattoidi in seguito a contatto con veleno di insetti sono aumentate durante terapia con ACE-inibitori. Si presuppone che tale effetto possa verificarsi anche con altri allergeni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Prilace non deve essere impiegato durante la gravidanza. La gravidanza deve essere esclusa prima dell'inizio del trattamento e durante lo stesso devono essere prese adeguate misure contraccettive. Nel caso non sia possibile il passaggio ad una terapia senza ACE-inibitori e diuretici, la gravidanza deve essere evitata per i possibili rischi per il feto.

<u>Allattamento</u>

Le pazienti in trattamento con Prilace non devono allattare. Le madri che allattano non devono iniziare la cura con Prilace: in assenza di un trattamento alternativo la paziente deve interrompere l'allattamento.

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

Alcuni effetti indesiderati (per es. alcuni sintomi del calo pressorio quali capogiri e stordimento) possono interferire con la capacità di concentrazione e di reazione del paziente e perciò rappresentano un rischio in situazioni in cui queste capacità sono particolarmente importanti (per es. manovra di macchinari o guida di veicoli). Prilace può pertanto compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Poiché Prilace è un antipertensivo molti degli effetti indesiderati sono secondari alla sua azione di riduzione della pressione che risulta in controregolazione adrenergica o ipoperfusione degli organi.

Molti altri effetti (per es. effetto sul bilancio elettrolitico, alcune reazioni anafilattoidi o reazioni infiammatorie delle mucose) sono dovuti all'ACE-inibizione o ad altri effetti farmacologici di ramipril o piretanide.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante terapia con Prilace, i suoi componenti ramipril e piretanide, altri ACE-inibitori o diuretici comparabili e possono perciò verificarsi.

La frequenza delle reazioni avverse descritte di seguito è definita attraverso la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a < 1/10); non comune (da $\geq 1/1.000$ a < 1/100); raro (da $\geq 1/10.000$ a < 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei

dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Effetti indesiderati dovuti a ramipril:

Classificaz ione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie cardiache		Ischemia miocardica compresa angina pectoris o infarto miocardico, tachicardia, aritmia, palpitazioni , edema periferico			

Classificaz Comun ione per	e Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Sistemi e Organi	Comune			
Patologie del sistema emolinfopoi etico	Eosinofilia	Diminuzion e del numero dei globuli bianchi (compresa neutropenia e agranulocit osi), diminuzion e del numero dei globuli rossi, diminuzion e della concentrazi one di emoglobina , diminuzion e dell numero delle piastrine. Le reazioni a livello ematico agli ACE- inibitori sono più probabili nei pazienti con compromis sione della funzionalità renale, o con concomitan ti disturbi del collagene (per es. lupus eritematoso o sclerodermi		Depression e del midollo osseo, pan citopenia, anemia emolitica.

Classificaz ione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri (senso di testa leggera)	Vertigine, parestesia, ageusia (perdita del gusto), disgeusia (disturbi del gusto, per esempio sapore metallico)	Tremori, disordini dell'equilibr io (senso di instabilità)		Ischemia cerebrale, compresi ictus ischemico e attacco ischemico transitorio, alterazioni delle capacità motorie (stordiment o o obnubilame nto nelle reazioni), sensazione di bruciore, parosmia (disturbi olfattivi).
Patologie dell'occhio		Disturbi della vista inclusa visione offuscata	Congiuntivi te		
Patologie dell'orecchi o e del labirinto	1/0		Disturbi uditivi, acufeni		

Classificaz ione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie respiratorie , toraciche e mediastinic he	Tosse secca non produttiva (la tosse di solito peggiora di notte e in posizione supina (per es. mentre si è sdraiati) e si verifica più frequentem ente nelle donne e nei non fumatori), bronchite, sinusite, dispnea.	Broncospas mo incluso peggiorame nto dell'asma, congestion e nasale.			Rinite

Classificaz ione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie gastrointest inali	Infiammazi one gastrointest inale (reazioni infiammato rie del tratto gastrointest inale), disturbi della digestione, disturbi addominali, dispepsia, diarrea, nausea, vomito.	Pancreatite fatale (con gli ACE inibitori sono stati riportati molto eccezional mente casi ad esito fatale), aumento dei livelli degli enzimi pancreatici, angioedem a del piccolo intestino, dolore gastrico nella parte superiore inclusa gastrite, stipsi, secchezza delle fauci	Glossiti		Stomatite aftosa (reazione infiammato ria del cavo orale)

Classificaz ione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie renali e urinarie		Compromis sione della funzionalità renale inclusa insufficienz a renale acuta, aumento della minzione, peggiorame nto di una proteinuria pre-esistente (anche se gli ACE-inibitori solitamente riducono la proteinuria), aumento dei livelli sierici di urea, aumento dei livelli sierici di creatinina.			

Classificaz ione per	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Sistemi e Organi		Comunic			
Patologie della cute e del tessuto sottocutane o	Rash in particolare maculo-papulare	Angioedem a ad esito fatale (può mettere in pericolo la vita del paziente, raramente un decorso severo può causare ostruzione fatale; l'incidenza di angioedem a in seguito ad ACE- inibitori pare essere più elevata nelle persone di colore, ad es. Afro- Caraibiche); prurito, iperidrosi (sudorazion e)	Dermatite esfoliativa, orticaria, onicolisi.	Reazioni di fotosensibili zzazione	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens- Johnson, eritema multiforme, pemfigo, esacerbazio ne di psoriasi, dermatite psoriasifor me, esantema o enantema pemfigoide o lichenoide, alopecia.
Patologie del sistema muscolosch eletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari (crampi muscolari), mialgia	Artralgia			
Patologie endocrine					Sindrome da secrezione inappropria ta di ormone antidiuretic o (SIADH)

Classificaz ione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Disturbi del metabolism o e della nutrizione	Aumento del potassio sierico	Anoressia, diminuzion e dell'appetit o (inappetenz a)			Diminuzion e del sodio sierico (particolar mente in caso di ridotto apporto dietetico di sale)
Patologie vascolari	Ipotensione , diminuzion e della pressione ortostatica (alterazioni nella regolazione ortostatica) , sincope	Vampate di calore	Stenosi vascolare, ipoperfusio ne (esacerbazi one di disturbi perfusionali dovuti a stenosi vascolare o parestesie), vasculite		Fenomeno di Raynaud
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministr azione	Dolore toracico, affaticamen to	Piressia (febbre)	Astenia (debolezza)		

Classificaz ione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitari o					Reazioni anafilattich e o anafilattoidi (la probabilità di reazioni anafilattich e ed anafilattoidi gravi al veleno di insetti aumenta durante la terapia con ACE- inibitori. Si presuppone che questo effetto possa verificarsi anche con altri allergeni), aumento del titolo degli anticorpi antinucleo
Patologie epatobiliari		Aumento dei livelli sierici degli enzimi epatici e/o della bilirubina coniugata	Ittero colestatico, danno epatocellul are		Insufficienz a epatica acuta, epatite colestatica o citolitica (molto eccezional mente è stato riportato esito fatale)

Classificaz ione per Sistemi e Organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie dell'apparat o riproduttivo e della mammella		Impotenza erettile transitoria, riduzione della libido			Ginecomast ia
Disturbi psichiatrici		Umore depresso, sensazione d'ansia, nervosismo , agitazione, disturbi del sonno inclusa sonnolenza	Stato confusional e		Disturbi dell'attenzi one

Effetti indesiderati dovuti a piretanide:

Classificazione per Sistemi e Organi	Effetto indesiderato
Patologie del sistema emolinfopoietico	Emoconcentrazione
Patologie renali e urinarie	Insorgenza o intensificazione dei disturbi nei pazienti che soffrono di un diminuito deflusso urinario (Questi disturbi sono riscontrabili in pazienti con problemi di svuotamento della vescica, ipertrofia prostatica, restringimento del canale uretrale dovuto al riempimento eccessivo della vescica; in casi estremi questo effetto può causare una ritenzione urinaria acuta con eccessiva dilatazione della vescica), sviluppo di deplezione di fluidi (in modo particolare nei pazienti anziani e specialmente quando la perdita di liquidi non è adeguatamente compensata dall'assunzione degli stessi).
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Debolezza muscolare, tetania

Classificazione per Sistemi e Organi	Effetto indesiderato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento dei livelli sierici di colesterolo e dei trigliceridi; sviluppo o peggioramento dell'alcalosi metabolica; aumento dell'escrezione di calcio e magnesio, diminuzione della concentrazione sierica di potassio, aumento dei livelli plasmatici di acido urico (ciò può portare ad attacchi di gotta, particolarmente nei pazienti già con elevati livelli di acido urico), riduzione della tolleranza al glucosio (nei pazienti con diabete mellito ciò può causare un peggioramento del controllo metabolico. Un diabete mellito latente può diventare manifesto per la prima volta), aumento della sete.
Patologie vascolari	Trombosi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Disturbi dell'udito, come tinnito e sordità (talvolta irreversibile)

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili".

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Il sovradosaggio può causare diuresi persistente, eccessiva vasodilatazione periferica (con marcata ipotensione, shock), bradicardia, alterazioni del bilancio elettrolitico, insufficienza renale, aritmie cardiache, obnubilamento della coscienza che può progredire fino al coma, convulsioni, paresi ed ileo paralitico. Nei pazienti con ostruzione del flusso urinario (per es. da iperplasia prostatica), un'improvvisa diuresi può causare ritenzione urinaria acuta con eccessiva dilatazione della vescica.

Trattamento

Il paziente deve essere strettamente monitorato ed il trattamento deve essere sintomatico e di supporto.

La prima azione disintossicante viene fatta per esempio con: lavanda gastrica, somministrazione di sostanze assorbenti, solfato di sodio (se possibile entro i primi 30 minuti). In caso di ipotensione si deve prendere in considerazione la somministrazione di agonisti α_1 -adrenergici (per es. noradrenalina, dopamina) o angiotensina II (angiotensinamide) che di norma è disponibile solo in alcuni laboratori di ricerca, in aggiunta ad infusione di fluidi e sali.

Non vi sono esperienze specifiche sull'efficacia della diuresi forzata, della correzione del pH urinario, dell'emofiltrazione o della dialisi per accelerare

l'eliminazione di ramipril o ramiprilato. In ogni caso se si prendono in considerazione la dialisi o l'emofiltrazione vedere 4.3. Piretanide è difficilmente dializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori e diuretici; codice ATC: C09BA05

Prilace possiede proprietà antipertensive e diuretiche. Ramipril e piretanide vengono utilizzati singolarmente od in associazione per la terapia antipertensiva. Gli effetti antiipertensivi dei due principi attivi sono complementari.

Meccanismo d'azione

Ramipril: Ramiprilato, il metabolita attivo del profarmaco ramipril, inibisce l'enzima dipeptidilcarbossipeptidasi I (sinonimi: ACE, chininasi II). Nei tessuti e nel plasma questo enzima catalizza la conversione dell'angiotensina I ad angiotensina II, sostanza attiva ad effetto vasocostrittore, e la degradazione del vasodilatatore attivo bradichinina.

Una riduzione della formazione di angiotensina II e inibizione della degradazione della bradichinina portano alla vasodilatazione.

Poiché l'angiotensina II stimola anche la produzione di aldosterone, ramiprilato causa una riduzione della secrezione di aldosterone. L'aumento dell'attività della bradichinina contribuisce probabilmente agli effetti cardioprotettivi ed endotelioprotettivi osservati negli esperimenti animali. Non è ancora stato stabilito fino a che punto ciò possa essere responsabile di alcuni effetti indesiderati (per es. tosse).

Gli ACE-inibitori sono efficaci anche in pazienti con ipertensione a bassa renina. La risposta media alla monoterapia con ACE-inibitori è stata inferiore nei pazienti ipertesi di colore (afro-caraibici, solitamente una popolazione con bassi livelli di renina), rispetto ai pazienti non di colore.

Piretanide: La piretanide è un potente diuretico dell'ansa che inibisce il riassorbimento tubulare degli ioni sodio e cloro e dell'acqua nel tratto ascendente dell'ansa di Henle. È stato osservato un incremento nell'escrezione di calcio e magnesio meno pronunciato. La perdita di potassio minore.

Gli effetti antipertensivi della piretanide sono attribuibili, oltre che all'effetto diuretico anche all'induzione di uno scambio di ioni Ca2+ nelle cellule muscolari lisce delle arterie con riduzione della contrattilità e della risposta vasale alle sostanze pressorie endogene quali le catecolamine. Questo meccanismo d'azione porta alla riduzione della resistenza periferica e della pressione sanguigna.

Effetti farmacodinamici

Ramipril: La somministrazione di ramipril determina una marcata riduzione della resistenza arteriosa periferica. Generalmente, non vi sono cambiamenti nel flusso plasmatico renale e tasso di filtrazione glomerulare.

Nei pazienti ipertesi ramipril diminuisce la pressione in orto e clinostatismo senza aumento riflesso della frequenza cardiaca.

Nella maggior parte dei pazienti l'effetto antipertensivo ha inizio circa 1-2 ore dopo l'assunzione per os e l'effetto massimo generalmente tra 3 e 6 ore. L'effetto antipertensivo di una dose singola solitamente persiste per 24 ore.

Il massimo dell'effetto antipertensivo di un trattamento continuato viene raggiunto dopo 3-4 settimane. E' stato dimostrato che viene mantenuto durante terapie a lungo termine di durata due anni.

Una brusca interruzione della terapia non causa ipertensione di rimbalzo.

Piretanide: L'inizio della diuresi si ha entro 1 ora dall'assunzione della dose e gli ultimi effetti si hanno dopo 4-6 ore. L'urina ed il sodio escreti mostrano una chiara relazione dose-risposta per le somministrazioni orali di dosi tra i 3 e i 12 mg durante le prime 4 ore di terapia.

La velocità di filtrazione glomerulare ed il flusso sanguigno renale rimangono virtualmente invariati.

È stato osservato un lieve incremento dose dipendente dell'attività plasmatica della renina.

Ramipril-Piretanide (in rapporto 5:6):

L'attività plasmatica dell'ACE fu completamente inibita da una dose singola di 5 mg di ramipril sia somministrato da solo che in associazione con 6 mg di piretanide. La diuresi dopo la somministrazione di una dose singola di 6 mg di piretanide rimane praticamente la stessa nonostante la somministrazione in associazione di 5 mg di ramipril.

Non c'è alcuna interazione evidente che coinvolge l'escrezione urinaria di elettroliti (sodio, potassio, cloro) o la clearance della creatinina nell'intervallo di tempo comprese tra le 0 e le 24 ore dopo la somministrazione dell'associazione.

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

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

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Ramipril

Il profarmaco ramipril subisce un elevato metabolismo epatico che è essenziale per la formazione dell'unico metabolita attivo ramiprilato (per idrolisi che si verifica principalmente nel fegato).

In aggiunta all'attivazione in ramiprilato, il ramipril viene glucuronizzato e trasformato in ramipril dichetopiperazina (estere). Anche ramiprilato viene glucuronizzato e trasformato in ramiprilato dichetopiperazina (acido).

Come conseguenza dell'attivazione/metabolismo del profarmaco circa il 20% della dose orale somministrata è biodisponibile.

La biodisponibilità di ramiprilato dopo somministrazione orale di 2,5 e 5 mg ramipril è di circa 45% della sua biodisponibilità dopo somministrazione endovenosa agli stessi dosaggi.

Dopo somministrazione orale di 10 mg di ramipril marcato circa il 40% della radioattività totale viene escreto nelle feci ed il 60 % nelle urine. Dopo somministrazione endovenosa di ramipril circa 50-60% delle dosi sono state ritrovate nelle urine (come ramipril e metaboliti); circa il 50% veniva eliminato per via non-renale. Dopo somministrazione endovenosa di ramiprilato circa 70% del farmaco e dei suoi metaboliti è stato ritrovato nelle urine, ad indicare circa 30% di escrezione non-renale di ramiprilato.

Dopo somministrazione orale di 5 mg di ramipril in pazienti con drenaggio dei condotti biliari, approssimativamente la stessa quantità di ramipril e di metaboliti veniva escreta nelle urine e nella bile nelle prime 24 ore.

Circa 80-90% dei metaboliti nelle urine e nella bile sono stati identificati come ramiprilato o suoi metaboliti. Ramipril glucuronide e ramipril dichetopiperazina rappresentano circa 10-20% della quantità totale, mentre ramipril immodificato rappresenta circa il 2 %.

Studi nell'animale durante l'allattamento hanno dimostrato che ramipril passa nel latte materno.

Il ramipril è rapidamente assorbito dopo somministrazione orale. Come indicato dal ritrovamento della radioattività nelle urine, che rappresentano solo una delle vie di eliminazione, l'assorbimento di ramipril è di almeno 56%. L'assorbimento non è influenzato dal cibo. Le concentrazioni plasmatiche massime di ramipril vengono raggiunte entro 1 ora dalla somministrazione orale. L'emivita di eliminazione è di circa 1 ora. Il picco della concentrazione plasmatica di ramiprilato viene raggiunto dopo 2-4 ore dalla somministrazione orale di ramipril. Le concentrazioni plasmatiche del ramiprilato si riducono in maniera polifasica. La fase iniziale di distribuzione ed eliminazione ha un'emivita di circa 3 ore. Questa è poi seguita da una fase intermedia (emivita circa 15 ore) ed una fase terminale a bassissime concentrazioni plasmatiche di ramiprilato ed emivita di circa 4-5 giorni.

Questa fase terminale è dovuta alla lenta dissociazione di ramiprilato dal legame saturabile all'ACE.

Nonostante questa lunga fase terminale una dose di 2,5 mg ramipril o più in somministrazione unica giornaliera determina concentrazioni plasmatiche di ramiprilato allo steady state dopo circa 4 giorni. L'emivita "effettiva", importante per il dosaggio, è di 13-17 ore con somministrazioni multiple.

Dopo somministrazione endovenosa il volume di distribuzione sistemico di ramipril è di circa 90 litri ed il volume di distribuzione relativo di ramiprilato è di circa 500 litri.

Studi in vitro hanno rivelato una costante di inibizione del ramiprilato di circa 7 pmol/L ed un'emivita di dissociazione dall'ACE di 10,7 ore ad indicare un'elevata potenza.

Il legame proteico del ramipril è di circa il 73% e quello del ramiprilato di circa il 56%.

In soggetti sani di età compresa tra 65 e 76 anni la cinetica di ramipril e ramiprilato è simile a quella riscontrata in soggetti sani giovani.

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

Con la somministrazione di dosi elevate (10 mg) di ramipril, la compromissione della funzione epatica ritarda l'attivazione del ramipril a ramiprilato con conseguente aumento dei livelli plasmatici di ramipril e ritardo nell'eliminazione di ramiprilato.

Nei pazienti sani come anche in quelli ipertesi non è stato rilevato un significativo accumulo di ramipril e ramiprilato dopo somministrazione orale di ramipril 5 mg una volta al giorno per due settimane sia nei pazienti con sia nei pazienti senza ipertensione.

Piretanide

La piretanide viene rapidamente assorbita dopo la somministrazione orale e i picchi sierici di concentrazione sono raggiunti dopo circa 1 ora.

L'intervallo di biodisponibilità è compreso tra 80 e 90% considerando una minima variazione inter ed intra-individuale, in pazienti con diminuita funzionalità renale. Il $t_{1/2}$ della piretanide è approssimativamente pari a 1,0-1,7 ore in pazienti con funzionalità renale normale e sopra le 9,0 ore in pazienti con insufficienza renale. Non è stato rilevato alcun accumulo in pazienti con funzionalità renale normale o alterata.

Il legame della piretanide con le proteine è approssimativamente pari al 90%.

La piretanide viene escreta praticamente immodificata. La via di eliminazione principale è quella renale, il 40-70% della dose somministrata viene ritrovata nelle urine dei pazienti con funzionalità renale normale.

La piretanide viene escreta principalmente con trasporti di tipo attivo nel tubulo prossimale distale.

Una piccola parte dei suoi metaboliti idrossilati vengono trovati nella forma coniugata nelle urine e nelle feci. Il principale metabolita della piretanide è il gamma-amino butanolo.

Nei pazienti anziani non viene di solito richiesto alcun adattamento della dose.

Ramipril+Piretanide (5:6)

Quando ramipril e piretanide vengono somministrati insieme, si osserva un aumento della concentrazione massima e dell'area sotto la curva concentrazione/tempo per ramipril e ramiprilato. La concentrazione urinaria del ramiprilato aumenta ma la concentrazione totale di ramipril e dei suoi metaboliti rimane invariata.

La massima concentrazione sierica di piretanide diminuisce in seguito alla somministrazione in associazione con ramipril ma l'area sotto la curva concentrazione/tempo non risulta alterata. Il tempo richiesto per raggiungere la massima concentrazione ed il tempo di eliminazione (t $\frac{1}{2}$) della piretanide sono inalterati.

Le farmacocinetiche osservate quando ramipril e piretanide sono somministrate insieme non influenzano le farmacocinetiche di ognuna delle sostanze.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Ramipril: poiché il farmaco possiede una DL_{50} di oltre 10.000 mg/kg nel topo e nel ratto e di oltre 1000 mg/kg nel cane beagle, è stato rilevato che la somministrazione orale di ramipril è priva di tossicità acuta.

Piretanide: Nelle prove di tossicità acuta condotte nel ratto, nel topo, nella cavia, nel coniglio e nel cane non sono stati osservati reperti particolari. Dopo somministrazione orale la DL50 nel ratto e nel topo è stata dell'ordine di diversi grammi, mentre nel cane è andata al di sopra dei 500 mg/Kg di peso corporeo. Ramipril+Piretanide

Dopo somministrazione orale la DL_{50} nel ratto è di 5.414 mg/Kg di peso corporeo (per os), il che indica che singole dosi dell'associazione non sono state tossiche. Non sono stati osservati effetti sinergici delle due sostanze.

Tossicità Cronica

Ramipril: sono stati effettuati studi con somministrazione cronica nel ratto, cane e scimmia. Nel ratto dosi giornaliere di 40 mg/kg peso corporeo portano ad alterazioni degli elettroliti plasmatici ed all'anemia. A dosi giornaliere di 3,2 mg/kg o più vi fu evidenza di alterazioni morfologiche nel rene (atrofia tubulare distale). Questi effetti comunque possono essere spiegati in termini farmacodinamici e sono caratteristici della classe di farmaci. Dosi giornaliere di 2 mg/kg sono state tollerate dai ratti senza effetti tossici. E' stata riscontrata atrofia tubulare nel ratto ma non nel cane e nella scimmia.

Nel cane e nella scimmia è stato rilevato, particolarmente a dosi giornaliere di 250 mg/kg e oltre, un pronunciato ingrossamento dell'apparato iuxtaglomerulare come espressione dell'attività farmacodinamica del ramipril (che costituisce segno di aumentata produzione di renina in reazione al calo della formazione dell'angiotensina II). Sempre nel cane e nella scimmia sono state rilevate alterazioni degli elettroliti plasmatici e del quadro ematico. Dosi giornaliere di 2,5 mg/kg e 8 mg/kg rispettivamente nel cane e nella scimmia sono state tollerate senza effetti dannosi.

Piretanide: Nei ratti trattati per 30 giorni (40 e 400 mg di piretanide al giorno per Kg di peso corporeo) sono stati osservati emoconcentrazione e calcificazione dei tubuli dose-dipendenti e reversibili.

Cani trattati per 30 giorni con 1,25 e 16 mg di piretanide per kg di peso corporeo al giorno hanno sviluppato strie atrofiche del parenchima renale. Sono state inoltre riscontrate alterazioni ossee come segni di decalcificazione.

Nei cani *beagles* trattati per os per 12 mesi con dosi giornaliere di piretanide di 0,05, 0,8 e 12 mg/Kg di peso corporeo tutti i reperti patologici correlabili al farmaco sono stati osservati solo nel gruppo trattato con la dose più elevata. Questa dose è 100 volte più elevata della dose terapeutica consigliata nell'uomo e 250 volte più elevata della dose soglia diuretica nel cane.

Nei gruppi trattati con le dosi più elevate l'azoto ureico sierico risultava significativamente aumentato mentre la PAH e la clearance dell'inulina erano diminuite. Le concentrazioni sieriche di calcio erano aumentate durante le prime

6 settimane, il che è interpretabile come segno di aumentata mobilizzazione del calcio. Ciò è anche confermato dall'insorgere di iperplasia reattiva delle ghiandole paratiroidi e da segni istologici di alterazione del metabolismo osseo. I regimi terapeutici con dosaggi elevati conducono a focolai di degenerazione speciespecifici, principalmente subcapsulari, nel parenchima renale.

Scimmie *Rhesus* sono state trattate per 1 anno con 0,4, 2,0 e 10,0 mg/Kg di piretanide al giorno. Alcune scimmie trattate con le dosi più elevate hanno mostrato modificazioni patologiche attribuibili all'eccessiva diuresi che consistono in alterazioni ossee dovute alla mobilizzazione del calcio e lesioni renali da molto lievi a marcate.

Le prove di tossicità cronica nel ratto, nel cane e nella scimmia hanno mostrato che la piretanide ha un range terapeutico molto ampio.

Ramipril + Piretanide: Ratti sono stati trattati per 3 mesi con l'associazione somministrata per os in dosi giornaliere di 0,66, 1,1, 5,0 e 22,0 mg/Kg di peso corporeo. Tutti gli animali sono sopravvissuti anche se hanno mostrato ridotto accrescimento di peso corporeo. Nelle femmine sono stati rilevati diminuzione dei valori degli eritrociti, dell'emoglobina e dell'ematocrito (solo dopo la dose giornaliera di 22 mg/Kg di peso corporeo) ed aumento dei livelli di azoto ureico sierico (dopo le dosi giornaliere di 5 e di 22 mg/Kg di peso corporeo). I valori sono ritornati nell'ambito normale al termine del trattamento. Segni isolati di atrofia tubulare sono stati osservati nei gruppi trattati con dosi elevate (dopo 5 e 22 mg/Kg di peso corporeo al giorno). Ci sono state anche sporadiche segnalazioni di calcificazione dei tubuli dopo piretanide.

Tutti i reperti osservati nei ratti con l'impiego dell'associazione sono stati osservati anche durante le prove di tossicità condotte con le sostanze somministrate separatamente. Comunque non vi è stata indicazione di alcuna interazione tossicologica tra ramipril e piretanide nel senso di reciproco potenziamento.

Scimmie sono state trattate per 3 mesi con l'associazione di ramipril e piretanide a dosi di 1,1, 4,4 e 17,6 mg/Kg di peso corporeo al giorno. L'assunzione di cibo è diminuita e vi è stata riduzione dell'aumento di peso corporeo, in modo dose-dipendente. Con la dose più elevata sono diminuiti eritrociti ed emoglobina mentre sono aumentati i valori dell'azoto ureico sierico. I valori sono tornati normali dopo il termine del trattamento. Gli studi istologici hanno mostrato (dopo 4,4 e 17,6 mg/Kg di peso corporeo) iperplasia dose-dipendente e reversibile delle cellule juxtaglomerulari nelle arteriole afferenti renali.

Tossicità sulla riproduzione:

Ramipril: Non sono state osservate proprietà teratogene negli studi di tossicità sulla riproduzione condotti nel ratto, nel coniglio e nella scimmia.

La fertilità non viene alterata ne nei maschi ne nelle femmine di ratto.

La somministrazione di ramipril a ratti femmina durante il periodo dello sviluppo fetale e durante l'allattamento ha dato luogo a lesioni renali non reversibili (dilatazione della pelvi renale) nella prole a partire da dosi di 50 mg/kg di peso corporeo.

Con la somministrazione di ACE-inibitori a donne durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza vi sono stati casi di effetti dannosi al feto e neonato, effetti che hanno incluso, a volte in associazione a oligoidramnios (presumibilmente come espressione di una compromessa funzione renale fetale), deformità cranio-facciali, ipoplasie polmonari, contratture degli arti fetali,

ipotensione, anuria, insufficienza renale reversibile e irreversibile e morte. Nell'uomo sono stati riportati anche prematurità, ritardo della crescita intrauterina e persistenza del dotto di Botallo, anche se non è certo se questi fenomeni siano una conseguenza dell'esposizione agli ACE-inibitori.

Piretanide: Sono stati eseguiti studi di tossicità sulla riproduzione con piretanide per via orale e i.v. nel topo, nel ratto e nel coniglio: nessuno degli studi ha dato indicazioni che la piretanide provochi effetti avversi la fertilità, la gravidanza, l'accrescimento fetale e post-natale dei nati.

Ramipril+Piretanide (5:6)

Negli studi specifici di embriotossicità, ratti nella fase dell'organogenesi sono stati trattati per via orale inizialmente, allo scopo di individuare la dose, con dosi giornaliere da 75 a 1.000 mg/Kg di peso corporeo. In tutti i gruppi di dosaggio si sono verificate morti.

Per fornire informazioni sugli effetti teratogeni, è stato condotto uno studio dell'associazione sui ratti trattati con dosi giornaliere di 37,5 mg/Kg di peso corporeo. Non si sono avuti segni di effetti teratogeni ne sono state osservate morti.

Il trattamento con l'associazione di ramipril e piretanide al dosaggio di 0,55 mg/kg di peso corporeo al giorno di coniglie nella fase sensibile dell'organogenesi ha portato solo ad un leggero ritardo nell'aumento di peso della prole. Comunque lo sviluppo intra-uterino e la vitalità dei feti nelle 24 ore successive alla nascita non sono stati influenzati. Dopo la somministrazione di una dose di 1,1 mg/Kg di peso corporeo, l'assunzione di cibo e di acqua come anche il peso corporeo sono diminuiti nella prole delle femmine trattate; aumento del peso dei reni. Inoltre si sono registrati casi di nati morti, di aborti, di nati prematuri. I feti vivi hanno mostrato un leggero ritardo nella crescita. Il tasso di sopravvivenza è diminuito ed il numero di feti con una 13a costola è risultato leggermente aumentato.

Complessivamente gli studi condotti nel ratto e nel coniglio hanno mostrato che l'associazione è un po' più tossica dei singoli componenti sebbene non ci siano state indicazioni di effetti teratogeni.

In uno studio sulla sicurezza perinatale e postnatale dell'associazione; ai ratti è stata somministrata una dose giornaliera di 18,75 mg/Kg di peso corporeo durante gli ultimi tre mesi di gestazione e durante il periodo trisettimanale di allattamento. La prole ha mostrato una leggera diminuzione nell'assunzione di cibo. Le dimensioni dei feti alla nascita erano ridotte ma nel periodo postnatale gli animali si sono sviluppati normalmente.

Non sono stati condotti studi con l'associazione su possibili alterazioni della fertilità e della riproduzione dal momento che i risultati ottenuti con i singoli componenti non indicano effetti tossici.

Immunotossicologia

Ramipril: gli studi tossicologici non hanno rilevato alcun effetto immunotossico del ramipril

<u>Mutagenesi</u>

Ramipril: sono stati effettuati estesi test di mutagenesi che hanno rivelato che ramipril non possiede effetti mutageni o genotossici.

Piretanide: la mutagenicità è stata verificata in molti test e tutti hanno dato esito negativo.

Ramipril+Piretanide (5:6): non sono stati effettuati studi di mutagenesi con l'associazione poiché gli studi con i farmaci singolarmente non hanno rivelato tale rischio.

Cancerogenesi

Ramipril: gli studi a lungo termine nel ratto e nel topo non hanno rivelato alcun effetto cancerogeno.

La presenza di tubuli renali con cellule ossifiliche e tubuli con iperplasia cellulare ossifilica nel ratto è stata considerata come una risposta alle alterazioni funzionali e morfologiche piuttosto che come risposta neoplastica o preneoplastica.

Piretanide: Nessuno degli studi condotti nel topo e nel ratto ha dimostrato un effetto carcinogenico della piretanide.

Ramipril+Piretanide: Non sono state condotte prove specifiche di cancerogenesi e mutagenesi per l'associazione poiché le prove condotte sui singoli componenti non hanno evidenziato tali potenzialità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ipromellosa, amido pregelatinizzato, cellulosa microcristallina, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC bianco opaco e alluminio, termosaldati. Confezione da 14 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna precauzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.p.A. Viale L. Bodio, 37/B - 20158 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 029243019 "5 mg + 6 mg compresse" 14 compresse divisibili

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Giugno 1996 Data del rinnovo più recente: 12 Luglio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: