

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

UNIPRIL 1,25 mg compresse
UNIPRIL 2,5 mg compresse
UNIPRIL 5 mg compresse
UNIPRIL 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Unipril 1,25 mg compresse
Una compressa contiene:
principio attivo: ramipril 1,25 mg.

Unipril 2,5 mg compresse
Una compressa divisibile contiene:
principio attivo: ramipril 2,5 mg.

Unipril 5 mg compresse
Una compressa divisibile contiene:
principio attivo: ramipril 5 mg.

Unipril 10 mg compresse
Una compressa divisibile contiene:
principio attivo: ramipril 10 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa

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 ≥ 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

Uso orale.

Si raccomanda che UNIPRIL venga assunto ogni giorno alla stessa ora.

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

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

Adulti

Pazienti in trattamento con un diuretico

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

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

Nei pazienti ipertesi nei quali il diuretico non è stato sospeso, la terapia con UNIPRIL deve essere iniziata con la dose di 1,25 mg. Si devono monitorare la funzione renale e il potassio sierico. Il dosaggio successivo di UNIPRIL 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.

UNIPRIL può essere usato in monoterapia o in combinazione con altre classi di farmaci antipertensivi.

Dose iniziale

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

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

Titolazione e dose di mantenimento

La dose può essere raddoppiata ad intervalli di 2-4 settimane in modo da raggiungere progressivamente il valore di pressione arteriosa richiesto; la dose massima di UNIPRIL 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 UNIPRIL una volta al giorno.

Titolazione e dose di mantenimento

Il dosaggio deve essere gradualmente incrementato nel paziente sulla base della tollerabilità del principio attivo. Si raccomanda di raddoppiare la dose dopo una o due settimane di trattamento e - dopo ulteriori due o tre settimane - di incrementarla fino al raggiungimento della dose target di mantenimento di 10 mg di UNIPRIL 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 UNIPRIL una volta al giorno.

Titolazione e dose di mantenimento

Il dosaggio deve essere gradualmente incrementato nel paziente sulla base della tollerabilità del principio attivo.

Si raccomanda di raddoppiare la dose singola giornaliera a 2,5 mg dopo due settimane e dopo ulteriori due settimane a 5 mg.

In pazienti con diabete ed almeno un fattore di rischio cardiovascolare

Dose iniziale

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

Titolazione e dose di mantenimento

Il dosaggio deve essere gradualmente incrementato nel paziente sulla base della tollerabilità del principio attivo.

Si raccomanda di raddoppiare la dose singola giornaliera a 5 mg di UNIPRIL dopo una o due settimane e quindi a 10 mg di UNIPRIL dopo ulteriori due o tre settimane. La dose giornaliera target è 10 mg.

In pazienti con nefropatia non diabetica, definita da macroproteinuria ≥ 3 g/die

Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata è 1,25 mg di UNIPRIL una volta al giorno.

Titolazione e dose di mantenimento

Il dosaggio deve essere gradualmente incrementato nel paziente sulla base della tollerabilità del principio attivo.

Si raccomanda di raddoppiare la dose singola giornaliera a 2,5 mg dopo due settimane e quindi a 5 mg dopo ulteriori due settimane.

Insufficienza cardiaca sintomatica

Dose iniziale

In pazienti stabilizzati con terapia diuretica, la dose iniziale raccomandata è 1,25 mg al giorno.

Titolazione e dose di mantenimento

UNIPRIL deve essere titolato mediante il raddoppio della dose ogni una o due settimane fino ad una dose massima giornaliera di 10 mg. Sono preferibili due somministrazioni al giorno.

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

Dose iniziale

Dopo 48 ore dall'infarto del miocardio, in pazienti clinicamente ed emodinamicamente stabili, la dose iniziale è 2,5 mg due volte al giorno per tre giorni. Se la dose iniziale da 2,5 mg non è tollerata, deve essere somministrata una dose da 1,25 mg due volte al giorno per due giorni prima di aumentarla a 2,5 mg e a 5 mg due volte al giorno. Se la dose non può essere aumentata a 2,5 mg due volte al giorno il trattamento deve essere interrotto.

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

Titolazione e dose di mantenimento

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

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

Se la dose non può essere aumentata a 2,5mg due volte al giorno il trattamento deve essere interrotto.

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

Popolazioni particolari

Pazienti con funzionalità renale compromessa

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

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

Pazienti con ridotta funzionalità epatica (vedere paragrafo 5.2)

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

Pazienti anziani

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

Pazienti pediatrici

Non è raccomandato l'uso di UNIPRIL in bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età in mancanza di dati sufficienti di sicurezza ed efficacia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti o ad altri ACE-inibitori (inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina) (vedere paragrafo 6.1).
- Riscontro anamnestico di angioedema (ereditario, idiopatico o pregresso angioedema con ACE inibitori o AIIRAs).
- Trattamenti extracorporei che portano il sangue a contatto con superfici caricate negativamente (vedere paragrafo 4.5).
- Stenosi bilaterale significativa dell'arteria renale o stenosi unilaterale in pazienti con rene unico funzionante.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Ramipril non deve essere usato in pazienti con ipotensione o emodinamicamente instabili

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Popolazioni particolari

- *Gravidanza*

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

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

- *Pazienti particolarmente a rischio di ipotensione*

- Pazienti con iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone

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

- pazienti con ipertensione grave;
- pazienti con insufficienza cardiaca congestizia scompensata;
- pazienti con ostacolo emodinamicamente rilevante all'afflusso o al deflusso ventricolare sinistro (ad es. stenosi valvolare aortica o mitralica);
- pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale con secondo rene funzionante;
- pazienti in cui vi è o si può sviluppare deplezione di fluidi o di sali (inclusi i pazienti in trattamento con i diuretici);
- pazienti con cirrosi epatica e/o ascite;

- durante interventi chirurgici importanti o durante anestesia con farmaci che causano ipotensione.

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

Insufficienza cardiaca transitoria o persistente post infarto miocardico

- *Pazienti a rischio di ischemia cardiaca o cerebrale in caso di ipotensione acuta*

La fase iniziale del trattamento richiede un attento controllo medico.

- *Pazienti anziani*

Vedere paragrafo 4.2.

- *Chirurgia*

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

- *Monitoraggio della funzione renale*

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

Angioedema

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

In caso di angioedema, UNIPRIL 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 UNIPRIL, 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 UNIPRIL.

- *Iperkaliemia*

Iperkaliemia è stata osservata in alcuni pazienti trattati con ACE inibitori incluso UNIPRIL. I pazienti a rischio di iperkaliemia includono i soggetti con insufficienza renale, età >70 anni, con diabete mellito non controllato o quelli che utilizzano sali di potassio, diuretici risparmiatori di potassio o altri principi attivi che fanno aumentare il livello plasmatico del potassio, o condizioni come disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica.

Se l'uso di una delle sopraccitate sostanze è ritenuto necessario è raccomandato un regolare monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

- *Neutropenia/agranulocitosi*

Sono state osservate raramente neutropenia/agranulocitosi, così come trombocitopenia e anemia, ed è stata inoltre riportata depressione del midollo osseo.

Si raccomanda di monitorare il numero dei globuli bianchi per permettere l'individuazione di una possibile leucopenia.

Si consiglia un monitoraggio più frequente nella fase iniziale del trattamento e in pazienti con compromessa funzionalità renale, nei pazienti con concomitanti patologie del collagene (ad es. lupus eritematoso o sclerodermia) e in quelli trattati con farmaci che possono causare alterazioni del quadro ematico (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

- *Differenze etniche*

Gli ACE inibitori causano una maggiore incidenza di angioedema nei pazienti neri rispetto a quelli non neri.

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

- *Tosse*

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni controindicate

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

Precauzioni per l'uso

Sali di potassio, eparina, diuretici risparmiatori di potassio e altri principi attivi che aumentano i livelli del potassio nel sangue (inclusi gli antagonisti dell'Angiotensina II, trimetoprim, tacrolimus, ciclosporina):

può verificarsi iperkaliemia, quindi è richiesto un monitoraggio attento dei livelli sierici del potassio.

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

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

4.6 Gravidanza e allattamento

L'uso di UNIPRIL 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 funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente osservati per quanto riguarda l'ipotensione, l'oliguria e l'iperkaliemia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

Molto comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100, < 1/10$); non comuni ($\geq 1/1.000, < 1/100$); rari ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto rari ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno dei gruppi di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Comuni	Non comuni	Rari	Molto rari	Non nota
Patologie cardiache		Ischemia miocardica quale angina pectoris o infarto del miocardio, tachicardia, aritmia, palpitazioni, edema periferico			
Patologie del sistema emolinfopoietico		Eosinofilia	Diminuzione del numero dei globuli bianchi (quale neutropenia o agranulocitosi), diminuzione del numero dei globuli rossi, diminuzione della concentrazione di emoglobina, diminuzione del numero delle piastrine.		Depressione del midollo osseo, pancitopenia, anemia emolitica.
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri	Vertigini, parestesia, ageusia, disgeusia	Tremore, disordini dell'equilibrio		Ischemia cerebrale quale ictus ischemico e attacco ischemico transitorio, alterazioni delle capacità psicomotorie, sensazione di bruciore,

					parosmia
Patologie dell'occhio		Disturbi della vista inclusa visione offuscata	Congiuntivite		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Danni all'udito, tinnito		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse secca non produttiva, bronchite, sinusite, dispnea	Broncospasmo incluso aggravamento dell'asma, congestione nasale			
Patologie gastrointestinali	Infiammazione gastrointestinale, disturbi della digestione, disturbi addominali, dispepsia, diarrea, nausea, vomito	Pancreatite (con gli ACE inibitori sono stati riportati molto eccezionalmente casi ad esito fatale), aumento degli enzimi epatici, angioedema del piccolo intestino, dolore nella parte alta dell'addome quale gastrite, stipsi, secchezza delle fauci.	Glossite		Afte, stomatiti
Patologie renali e urinarie		Danno renale inclusa insufficienza renale acuta, aumento della produzione di urine, peggioramento di proteinuria preesistente, aumento dell'azotemia, aumento della			

		creatininemia			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	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, aggravamento della psoriasi, dermatite psoriasiforme, esantema o enantema pemfigoide o lichenoidale, alopecia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Spasmi muscolari, mialgia	Artralgia			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento della kaliemia	Anoressia, diminuzione dell'appetito			Diminuzione della sodiemia
Patologie vascolari	Ipotensione, ipotensione ortostatica, sincope	Vampate	Stenosi vascolare, ipoperfusione, vasculite		Fenomeno di Raynaud
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore al petto, affaticamento	Piressia	Astenia		
Disturbi del sistema immunitario					Reazioni anafilattiche o anafilattoidi, aumento degli anticorpi antinucleo
Patologie epatobiliari		Aumento degli enzimi epatici e/o della bilirubina coniugata	Ittero colestatico, danno epatocellulare		Insufficienza epatica acuta, epatite colestatica o citolitica (l'esito fatale è stato molto eccezionale)

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Impotenza erettile transitoria, diminuzione della libido			Ginecomastia
Disturbi psichiatrici		Umore depresso, ansietà, nervosismo, irritabilità, disturbi del sonno inclusa sonnolenza	Stato confusionale		Disturbi dell'attenzione

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione.

Il ramiprilato, metabolita attivo del profarmaco ramipril, inibisce l'enzima dipeptidilcarbossipeptidasi I (sinonimi: enzima di conversione della angiotensina; chininasi II). Questo enzima, a livello plasmatico e tissutale, determina la conversione della angiotensina I nella sostanza ad attività vasoconstrictrice angiotensina II, e la degradazione del vasodilatatore bradichinina. La ridotta formazione di angiotensina II e l'inibizione della degradazione della bradichinina portano a vasodilatazione.

Poiché l'angiotensina II stimola anche il rilascio di aldosterone, il ramiprilato causa una riduzione nella secrezione dell'aldosterone.

La risposta media agli ACE inibitori dei pazienti neri (Afro-Caraibici) ipertesi (di solito questa popolazione di ipertesi ha un basso livello di renina) è più bassa rispetto a quella dei pazienti non neri.

Effetti farmacodinamici.

Proprietà antipertensive:

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

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

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

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

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

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

Insufficienza cardiaca:

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

Efficacia e sicurezza clinica

Prevenzione cardiovascolare/nefroprotezione:

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

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

Studio HOPE: principali risultati

	Ramipril %	Placebo %	rischio relativo (intervallo di confidenza 95%)	p-value
Tutti i pazienti	n = 4,645	n = 4,652		
Evento primario combinato	14.0	17.8	0.78 (0.70 - 0.86)	<0.001
<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
Endpoint secondari				
<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 3.577 pazienti con età ≥ 55 anni (senza limite superiore di età), la maggioranza con diabete di tipo 2 (e almeno un altro fattore di rischio CV) normotesi o ipertesi.

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

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

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

Prevenzione secondaria dopo infarto miocardico acuto

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica e Metabolismo

Assorbimento

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

Le concentrazioni plasmatiche di picco del ramiprilato, unico metabolita attivo del ramipril, vengono raggiunte 2-4 ore dopo l'assunzione di ramipril. Le concentrazioni plasmatiche del ramiprilato allo stato stazionario dopo somministrazione una volta al giorno delle consuete dosi giornaliere di ramipril vengono raggiunte entro il quarto giorno di trattamento circa.

Distribuzione

Il legame di ramipril con le proteine sieriche è di circa il 73% e quello del ramiprilato è di circa il 56%.

Metabolismo

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

Eliminazione

L'escrezione dei metaboliti è principalmente per via renale.

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

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

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

Pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2)

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

Pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2)

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione orale del ramipril si è rivelata priva di tossicità acuta nei roditori e nei cani. Sono stati condotti studi che prevedevano la somministrazione orale cronica in ratti, cani e scimmie. Sono state rilevate alterazioni degli elettroliti plasmatici nelle tre specie. Come espressione dell'attività farmacodinamica del ramipril, è stato evidenziato un ingrandimento pronunciato dell'apparato juxtaglomerulare nel cane e nella scimmia a partire da dosi giornaliere di 250 mg/kg. Ratti, cani e scimmie hanno tollerato dosi giornaliere di 2, 2,5 e 8 mg/kg rispettivamente senza effetti nocivi.

Studi di tossicologia riproduttiva nel ratto, nel coniglio e nella scimmia non hanno rivelato proprietà teratogene. La fertilità non è stata modificata nei ratti maschi o femmine.

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Unipril 1,25 mg compresse

ipromellosa, amido di mais pregelatinizzato, cellulosa microcristallina, sodio stearilfumarato.

Unipril 2,5 mg compresse

ipromellosa, amido di mais pregelatinizzato, cellulosa microcristallina, sodio stearilfumarato, ossido di ferro giallo E172.

Unipril 5 mg compresse

ipromellosa, amido di mais pregelatinizzato, cellulosa microcristallina, sodio stearilfumarato, ossido di ferro rosso E 172.

Unipril 10 mg compresse

ipromellosa, amido di mais pregelatinizzato, cellulosa microcristallina, sodio stearilfumarato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non sono previste

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC bianco opaco e alluminio, termosaldati.

Unipril 1,25 mg compresse, 28 compresse

Unipril 2,5 mg compresse, 28 compresse divisibili

Unipril 5 mg compresse, 14 compresse divisibili

Unipril 10 mg compresse; 28 compresse divisibili

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca S.p.A.

Palazzo Volta, Via F. Sforza 20080 Basiglio – Milano

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Unipril 1,25 mg compresse – 28 compresse	A.I.C. n.: 027166040
Unipril 2,5 mg compresse – 28 compresse	A.I.C. n.: 027166053
Unipril 5 mg compresse – 14 compresse	A.I.C. n.: 027166065
Unipril 10 mg compresse – 28 compresse	A.I.C. N.: 027166077

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data prima Autorizzazione:	1 Marzo 1990	Unipril 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg.
	23 Febbraio 2004	Unipril 10 mg
Data ultimo rinnovo:	31 Maggio 2005	

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Determinazione AIFA del Maggio 2009 – GU del Giugno 2009