



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Regiam 2,5 mg/1,25 mg capsule rigide
Regiam 2,5 mg/2,5 mg capsule rigide
Regiam 5 mg/2,5 mg capsule rigide
Regiam 5 mg/5 mg capsule rigide
Regiam 10 mg/5 mg capsule rigide
Regiam 10 mg/10 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Regiam 2,5 mg/1,25 mg capsule rigide
Ogni capsula rigida contiene 2,5 mg di ramipril e 1,25 mg di bisoprololo fumarato

Regiam 2,5 mg/2,5 mg capsule rigide
Ogni capsula rigida contiene 2,5 mg di ramipril e 2,5 mg di bisoprololo fumarato

Regiam 5 mg/2,5 mg capsule rigide
Ogni capsula rigida contiene 5 mg di ramipril e 2,5 mg di bisoprololo fumarato

Regiam 5 mg/5 mg capsule rigide
Ogni capsula rigida contiene 5 mg di ramipril e 5 mg di bisoprololo fumarato

Regiam 10 mg/5 mg capsule rigide
Ogni capsula rigida contiene 10 mg di ramipril e 5 mg di bisoprololo fumarato

Regiam 10 mg/10 mg capsule rigide
Ogni capsula rigida contiene 10 mg di ramipril e 10 mg di bisoprololo fumarato

Eccipienti con effetti noti

Regiam 2,5 mg/1,25 mg capsule rigide
Ogni capsula rigida contiene 40,97 mg di lattosio (come monoidrato).

Regiam 2,5 mg/2,5 mg capsule rigide
Ogni capsula rigida contiene 40,97 mg di lattosio (come monoidrato).

Regiam 5 mg/2,5 mg capsule rigide
Ogni capsula rigida contiene 81,94 mg di lattosio (come monoidrato).

Regiam 5 mg/5 mg capsule rigide
Ogni capsula rigida contiene 81,94 mg di lattosio (come monoidrato).

Regiam 10 mg/5 mg capsule rigide
Ogni capsula rigida contiene 163,88 mg di lattosio (come monoidrato).

Regiam 10 mg/10 mg capsule rigide
Ogni capsula rigida contiene 163,88 mg di lattosio (come monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Regiam 2,5 mg/1,25 mg capsule rigide
La capsula ha una testa gialla con '2.5 mg' stampato in nero e un corpo bianco con '1.25 mg' stampato in nero.

Il formato della capsula è 'Formato 2' (dimensioni 18,0 x 6,4 mm).

Contenuto della capsula da 2,5 mg/1,25 mg: polvere bianca o quasi bianca di ramipril e una compressa gialla rotonda biconvessa rivestita di bisoprololo fumarato.

Regiam 2,5 mg/2,5 mg capsule rigide

La capsula ha una testa gialla con '2.5 mg' stampato in nero e un corpo giallo con '2.5 mg' stampato in nero.

Il formato della capsula è 'Formato 2' (dimensioni 18,0 x 6,4 mm).

Contenuto della capsula da 2,5 mg/2,5 mg: polvere bianca o quasi bianca di ramipril e una compressa gialla rotonda biconvessa rivestita di bisoprololo fumarato.

Regiam 5 mg/2,5 mg capsule rigide

La capsula ha una testa arancione con '5 mg' stampato in nero e un corpo giallo con '2.5 mg' stampato in nero.

Il formato della capsula è 'Formato 2' (dimensioni 18,0 x 6,4 mm).

Contenuto della capsula da 5 mg/2,5 mg: polvere bianca o quasi bianca di ramipril e una compressa gialla rotonda biconvessa rivestita di bisoprololo fumarato.

Regiam 5 mg/5 mg capsule rigide

La capsula ha una testa arancione con '5 mg' stampato in nero e un corpo arancione con '5 mg' stampato in nero.

Il formato della capsula è 'Formato 0' (dimensioni 21,7 x 7,6 mm).

Contenuto della capsula da 5 mg/5 mg: polvere bianca o quasi bianca di ramipril e una compressa gialla rotonda biconvessa rivestita di bisoprololo fumarato.

Regiam 10 mg/5 mg capsule rigide

La capsula ha una testa marrone-rossiccio con '10 mg' stampato in nero e un corpo arancione con '5 mg' stampato in nero.

Il formato della capsula è 'Formato 0' (dimensioni 21,7 x 7,6 mm).

Contenuto della capsula da 10 mg/5 mg: polvere bianca o quasi bianca di ramipril e una compressa gialla rotonda biconvessa rivestita di bisoprololo fumarato.

Regiam 10 mg/10 mg capsule rigide

La capsula ha una testa marrone-rossiccio con '10 mg' stampato in nero e un corpo marrone-rossiccio con '10 mg' stampato in nero.

Il formato della capsula è 'Formato 0' (dimensioni 21,7 x 7,6 mm).

Contenuto della capsula da 10 mg/10 mg: polvere bianca o quasi bianca di ramipril e due compresse gialle rotonde biconvesse rivestite di bisoprololo fumarato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dosaggi: 2,5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 2,5 mg; 5 mg + 5 mg; 10 mg + 5 mg; 10 mg + 10 mg

Regiam è indicato come terapia sostitutiva per il trattamento dell'ipertensione e/o dell'ipertensione con sindrome coronarica cronica concomitante:

- in pazienti con malattia cardiovascolare aterotrombotica manifesta (storia di coronopatia o ictus o malattia vascolare periferica) oppure
- diabete con almeno un fattore di rischio cardiovascolare e/o scompenso cardiaco cronico con ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra (prevenzione secondaria dopo infarto miocardico acuto: riduzione della mortalità dalla fase acuta di infarto miocardico in pazienti con segni clinici di scompenso cardiaco, quando iniziato dopo 48 ore dall'insorgenza dell'infarto miocardico acuto).

In pazienti adulti adeguatamente controllati con ramipril e bisoprololo somministrati contemporaneamente allo stesso livello di dose.

Dosaggio: 2,5 mg + 1,25 mg

Regiam è indicato come terapia sostitutiva nella sindrome coronarica cronica (in pazienti con anamnesi di infarto del miocardio e/o rivascularizzazione) e/o insufficienza cardiaca cronica con ridotta funzione ventricolare sinistra sistolica in pazienti adulti adeguatamente controllati con ramipril e bisoprololo somministrati contemporaneamente allo stesso livello di dose.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La posologia abituale è di una capsula una volta al giorno.

I pazienti devono essere stabilizzati con ramipril e bisoprololo allo stesso livello di dose per almeno 4 settimane. La dose a combinazione fissa non è adatta per la terapia iniziale.

Nel caso sia necessario modificare la posologia, deve essere eseguita la titolazione con i singoli componenti.

Popolazioni particolari

Compromissione renale (vedere paragrafo 4.4 e 5.2)

Al fine di identificare la dose iniziale e di mantenimento ottimali in pazienti con compromissione renale, la dose del paziente deve essere adattata individualmente con una titolazione separata delle dosi dei componenti ramipril e bisoprololo.

La dose giornaliera di ramipril in pazienti con compromissione renale deve essere basata sulla clearance della creatinina, come indicato di seguito:

Clearance della creatinina (ml/min)	Dosa giornaliera raccomandata
Cl _{CR} ≥ 60	Non è necessario adattare la dose iniziale (2,5 mg/die), la dose giornaliera massima di ramipril è 10 mg
Cl _{CR} 30-60	Non è necessario adattare la dose iniziale (2,5 mg/die), la dose giornaliera massima di ramipril è 5 mg
Cl _{CR} 10-30	Non adatto. Si raccomanda la titolazione individuale della dose con i monocomponenti

Compromissione epatica (vedere paragrafo 4.4 e 5.2)

In pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, il trattamento con ramipril/bisoprololo deve essere iniziato solo sotto attenta supervisione medica e la dose massima giornaliera di ramipril è pari a 2,5 mg.

Ramipril/bisoprololo è raccomandato solo nei pazienti che sono stati passati a 2,5 mg di ramipril come dose di mantenimento ottimale durante la titolazione della dose di ramipril.

Anziani

La dose iniziale di ramipril deve essere più bassa e la successiva titolazione della dose deve essere più graduale a causa di una maggiore possibilità di effetti indesiderati in particolare in pazienti molto anziani o debilitati.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Regiam in bambini e adolescenti non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. Pertanto, non è raccomandato l'uso in bambini e adolescenti.

Modo di somministrazione

Regiam deve essere assunto come dose singola una volta al giorno al mattino prima di un pasto.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o ad uno qualsiasi degli ACE-inibitori (inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina)
- insufficienza cardiaca acuta o durante episodi di scompenso cardiaco, che richiede una terapia inotropica per via endovenosa
- shock cardiogeno
- blocco atrio-ventricolare (AV) di secondo o terzo grado (senza un pacemaker)
- sindrome del seno malato
- blocco seno atriale
- bradicardia sintomatica
- ipotensione sintomatica
- asma bronchiale grave o malattia polmonare ostruttiva cronica grave
- forme gravi di malattia occlusiva arteriosa periferica o forme gravi della sindrome di Raynaud
- feocromocitoma non trattato (vedere paragrafo 4.4)
- acidosi metabolica
- anamnesi di angioedema associato ad una precedente terapia con ACE-inibitori (vedere paragrafo 4.4),
- angioedema ereditario o idiopatico
- secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- l'uso concomitante di Regiam con medicinali contenenti aliskiren nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1)
- uso concomitante di terapia con sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)
- trattamenti extracorporei che portano il sangue a contatto con superfici caricate negativamente (vedere paragrafo 4.5)

- stenosi bilaterale significativa dell'arteria renale o stenosi unilaterale in pazienti con rene unico funzionante (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tutte le avvertenze e le precauzioni di impiego connesse ad ogni singola componente è applicabile a Regiam .

Popolazioni particolari

Gravidanza

La terapia con ACE-inibitori, come ramipril, o antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRAs) 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/ AIIRAs. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori/AIIRAs 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 arteriosa 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 salina o di fluidi (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 salina prima di iniziare il trattamento (tuttavia nei pazienti con insufficienza cardiaca tale azione correttiva deve essere attentamente valutata rispetto al rischio di un sovraccarico di volume).

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperkaliemia 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 arteriosa. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Insufficienza cardiaca transitoria o persistente post infarto miocardico

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

La fase iniziale del trattamento richiede un attento controllo medico.

Popolazione anziana

Vedere paragrafo 4.2.

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 compromissione renale è richiesto un monitoraggio particolarmente attento (vedere paragrafo 4.2). C'è il rischio di compromissione della funzionalità 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).

L'uso concomitante di ACE-inibitori con sacubitril/valsartan è controindicato a causa dell'aumento del rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima di 36 ore dall'ultima dose di ramipril. Il

trattamento con ramipril non deve essere iniziato prima di 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di ACE-inibitori con racecadotril, inibitori di mTOR (ad es. temsirolimus, everolimus, sirolimus) e vildagliptin può comportare un aumento del rischio di angioedema (ad es. gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5). Si deve prestare cautela all'inizio del trattamento con racecadotril, inibitori di mTOR (ad es. temsirolimus, everolimus, sirolimus) e vildagliptin in pazienti che assumono già un ACE-inibitore.

Nei pazienti trattati con ACE-inibitori, incluso ramipril, è stato segnalato angioedema intestinale (vedere paragrafo 4.8). Questi pazienti hanno presentato dolore addominale (con o senza nausea o vomito). In caso di angioedema il trattamento con ramipril 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.

Reazioni anafilattiche durante la desensibilizzazione

La probabilità e la gravità di reazioni anafilattiche e anafilattoidi al veleno di insetti o ad altri allergeni sono aumentate durante la terapia con ACE-inibitori. Prima della desensibilizzazione deve essere presa in considerazione una temporanea sospensione di ramipril.

Monitoraggio elettrolitico: iperkaliemia

È stata osservata iperkaliemia in alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori incluso ramipril. Gli ACE-inibitori possono causare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Questo effetto solitamente non è significativo nei pazienti con normale funzionalità renale. Tuttavia, nei pazienti con funzionalità renale compromessa, età (> 70 anni), diabete mellito non controllato, condizioni come disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica e/o in pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi i sostituti salini), diuretici risparmiatori di potassio, trimetoprim o cotrimossazolo anche noto come trimetoprim/sulfametossazolo e specialmente antagonisti dell'aldosterone o inibitori del recettore dell'angiotensina, si può verificare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori di potassio e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti che prendono ACE-inibitori, e si devono monitorare il potassio sierico e la funzionalità renale (vedere paragrafo 4.5).

Monitoraggio elettrolitico: iponatriemia

È stata osservata la sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) e la conseguente iponatriemia in alcuni pazienti trattati con ramipril. Si raccomanda di monitorare regolarmente i livelli sierici di sodio nei pazienti anziani e in altri pazienti a rischio di iponatriemia.

Neutropenia/agranulocitosi

Sono state osservate raramente neutropenia/agranulocitosi, così come trombocitopenia e anemia, ed è stata inoltre segnalata 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 nei pazienti con compromessa funzionalità renale, nei pazienti con concomitanti patologie del collagene (ad es. lupus eritematoso o sclerodermia) e in quelli trattati con medicinali che possono causare alterazioni del quadro ematico (vedere paragrafo 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 arteriosa nelle persone nere rispetto a quelle non nere, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di ipertensione con un basso livello di renina nella popolazione nera ipertesa.

Tosse

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

Combinazione con calcio antagonisti, farmaci antiaritmici di classe I e farmaci antipertensivi ad azione centrale

Non è generalmente raccomandata la combinazione di bisoprololo con calcio antagonisti tipo verapamil o diltiazem, farmaci antiaritmici di Classe I e farmaci antipertensivi ad azione centrale (vedere paragrafo 4.5).

Interruzione del trattamento

Si deve evitare la brusca interruzione della terapia con un beta-bloccante, specialmente nei pazienti con cardiopatia ischemica, in quanto può portare ad un peggioramento transitorio della condizione cardiaca. La posologia deve essere ridotta gradualmente, usando i componenti singoli, idealmente entro un periodo di due settimane e iniziando contemporaneamente la terapia sostitutiva se necessario.

Bradycardia

Se, durante il trattamento, la frequenza cardiaca a riposo scende sotto i 50 – 55 battiti al minuto e il paziente avverte o manifesta sintomi correlati alla bradicardia, la dose di Regiam deve essere ridotta titolando i singoli componenti con una dose appropriata di bisoprololo.

Blocco atrio-ventricolare (AV) di primo grado

Dato il loro effetto dromotropo negativo, i beta-bloccanti devono essere somministrati con cautela ai pazienti con blocco AV di primo grado.

Angina di Prinzmetal

I beta-bloccanti possono aumentare il numero e la durata degli episodi di angina nei pazienti con angina di Prinzmetal. L'uso di bloccanti selettivo del recettore beta-1 adrenergici è possibile in casi lievi e solo in combinazione con vasodilatatori.

Broncospasmo (asma bronchiale, malattie ostruttive delle vie aeree)

Nell'asma bronchiale o altre malattie ostruttive del polmone, che possono causare sintomi, si deve somministrare una terapia concomitante broncodilatatrice. Occasionalmente, si può verificare un aumento della resistenza delle vie aeree quando i beta-bloccanti sono usati in pazienti con asma, pertanto la dose di farmaci stimolanti del recettore beta-2 adrenergico può dover essere aumentata.

Pazienti diabetici

Si consiglia cautela quando Regiam è usato in pazienti con diabete mellito con ampie fluttuazioni dei valori di glucosio ematico. I sintomi dell'ipoglicemia possono essere mascherati dai beta-bloccanti.

Digiuno rigoroso

Si consiglia cautela nei pazienti a digiuno rigoroso.

Malattia occlusiva delle arterie periferiche

Può verificarsi un peggioramento dei sintomi con i beta-bloccanti, specialmente all'inizio della terapia.

Anestesia

In pazienti che si sottopongono ad anestesia generale, il blocco dei recettori beta adrenergici riduce l'incidenza di aritmie e ischemia miocardica durante l'induzione dell'anestesia e l'intubazione, così come nel periodo post-operatorio. È attualmente raccomandato il mantenimento del blocco dei recettori beta adrenergici nel periodo peri-operatorio. L'anestesista deve essere a conoscenza del blocco dei recettori beta adrenergici a causa della potenziale interazione con altri farmaci, che può comportare bradiaritmie, un'attenuazione della tachicardia riflessa e una ridotta capacità riflessa di compensare la perdita di sangue. Se si ritiene necessario interrompere la terapia con beta-bloccanti prima dell'operazione, questa deve essere effettuata gradualmente e completata circa 48 ore prima dell'anestesia.

Nei pazienti che si sottopongono ad un intervento chirurgico maggiore o durante anestesia con agenti che inducono ipotensione, ramipril può bloccare la formazione di angiotensina II a seguito di un rilascio compensativo di renina. Se si verifica ipotensione ed è considerata dovuta a questo meccanismo, si può prendere in considerazione una correzione tramite espansione del volume.

Psoriasi

In pazienti con psoriasi o con una storia di psoriasi si devono somministrare beta-bloccanti solo dopo attenta valutazione dei benefici contro i rischi.

Feocromocitoma

Nei pazienti con noto o sospetto feocromocitoma si deve somministrare bisoprololo sempre in combinazione con un bloccante del recettore alfa-adrenergico.

Tireotossicosi

Il trattamento con bisoprololo può mascherare i sintomi della tireotossicosi.

Insufficienza cardiaca

Non c'è esperienza terapeutica con bisoprololo nel trattamento dell'insufficienza cardiaca in pazienti con le seguenti patologie e condizioni:

- diabete mellito insulino-dipendente (tipo I),
- grave compromissione della funzionalità renale,
- grave compromissione della funzionalità epatica,
- cardiomiopatia restrittiva,
- cardiomiopatia congenita,
- malattia valvolare organica emodinamicamente significativa,
- infarto miocardico negli ultimi 3 mesi.

Lattosio

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

Sodio

Regiam contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperkaliemia 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).

Sacubitril/Valsartan

L'uso concomitante di ACE-inibitori con sacubitril/valsartan è controindicato in quanto aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Il trattamento con ramipril non deve essere iniziato fino a 36 ore dopo aver preso l'ultima dose di sacubitril/valsartan. Sacubitril/valsartan non deve essere iniziato fino a 36 ore dopo aver assunto l'ultima dose di ramipril.

Trattamenti extracorporei

Trattamenti extracorporei che portano il sangue a contatto con superfici che hanno carica negativa come dialisi o emofiltrazione con membrane ad alto flusso (ad es. membrane di poliacrilonitrile), oppure aferesi delle lipoproteine a bassa densità per mezzo di destrano solfato, sono controindicati a causa dell'aumentato 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 diversa classe di farmaci antipertensivi.

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, o sostituti salini contenenti potassio

Sebbene di solito il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, si può verificare iperkaliemia in alcuni pazienti trattati con ramipril. I diuretici risparmiatori di potassio (ad es. spironolattone, triamterene, o amiloride), gli integratori a base di potassio, o sostituti salini contenenti potassio possono comportare un incremento significativo del potassio sierico. Si deve inoltre prestare attenzione quando ramipril è co-somministrato con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimossazolo (trimetoprim/ sulfametossazolo), poiché è noto che il trimetoprim agisce come un diuretico risparmiatore di potassio come l'amiloride. Pertanto, la combinazione di ramipril con i farmaci sopra citati non è raccomandata. Se è comunque indicato l'uso concomitante, devono essere usati con cautela e monitorando frequentemente il potassio sierico.

Ciclosporina

Si può verificare iperkaliemia durante l'uso concomitante di ACE-inibitori con ciclosporina. Si raccomanda di monitorare il potassio sierico.

Eparina

Si può verificare iperkaliemia durante l'uso concomitante di ACE-inibitori con eparina. Si raccomanda di monitorare il potassio sierico.

Farmaci antipertensivi (ad es. diuretici) ed altre sostanze che possono ridurre la pressione arteriosa (ad es. nitrati, antidepressivi triciclici, anestetici, assunzione acuta di alcol, baclofene, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina)

Si deve prevedere un possibile potenziamento del rischio di ipotensione.

Allopurinolo, immunosoppressori, corticosteroidi, procainamide, citostatici e altri farmaci che possono alterare il quadro ematico

È aumentato il rischio di reazioni ematologiche.

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 monitorati.

Farmaci antidiabetici inclusa insulina

La somministrazione concomitante di ACE-inibitori e medicinali antidiabetici può causare un aumento dell'effetto di riduzione del glucosio ematico con il rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno sembra essere più probabile durante le prime settimane del trattamento combinato e in pazienti con compromissione renale.

La somministrazione concomitante di bisoprololo con insulina e farmaci antidiabetici orali può aumentare l'effetto di riduzione del glucosio ematico. Il blocco dei recettori beta-adrenergici può mascherare i sintomi di ipoglicemia. Si raccomanda il monitoraggio del glucosio ematico.

Farmaci antinfiammatori non steroidei ed acido acetilsalicilico

La somministrazione simultanea di Regiam con farmaci antinfiammatori non steroidei (per es. acido acetil salicilico a dosaggi antinfiammatori, inibitori selettivi della COX-2 e FANS non selettivi) può attenuare l'effetto antipertensivo di bisoprololo e di ramipril. Inoltre, il trattamento concomitante di ACE-inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzionalità renale e ad un aumento del potassio sierico. L'associazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve considerare il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia di associazione, e periodicamente da lì in avanti.

Racecadotril: inibitori di mTOR

L'uso concomitante di ACE-inibitori con racecadotril, inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Anestetici

La somministrazione concomitante di ACE-inibitori con certi medicinali anestetici, antidepressivi triciclici e antipsicotici può comportare una ulteriore riduzione della pressione arteriosa. La somministrazione concomitante di bisoprololo con anestetici può portare ad un'attenuazione della tachicardia riflessa e ad un aumento del rischio di ipotensione.

Simpaticomimetici

Farmaci beta-simpaticomimetici (ad es. isoprenalina, dobutamina): l'associazione con bisoprololo può ridurre l'effetto di entrambi i farmaci.

Farmaci simpaticomimetici che attivano sia i recettori beta-adrenergici che i recettori alfa-adrenergici (ad es. norepinefrina, epinefrina): l'associazione con bisoprololo può rivelare l'effetto vasocostrittore di questi agenti mediato dall'alfa-adrenocettore, portando ad un aumento della pressione arteriosa e ad una esacerbazione della claudicatio intermittens. Tali interazioni sono considerate più probabili con beta-bloccanti non selettivi.

I farmaci simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antipertensivi degli ACE-inibitori.

Antipertensivi ad azione centrale come clonidina e altri (ad ed. metildopa, moxonidina, rilmenidina)

L'uso concomitante di antipertensivi ad azione centrale può peggiorare l'insufficienza cardiaca diminuendo il tono simpatico centrale (ridotta frequenza cardiaca e gittata cardiaca, vasodilatazione). L'interruzione improvvisa del trattamento, specialmente prima della riduzione della dose del beta-bloccante, può aumentare il rischio di ipertensione di rimbalzo.

Farmaci antiaritmici di classe I (ad es. chinidina, disopiramide; lidocaina, fenitoina; flecainide, propafenone)

L'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare può essere potenziato e l'effetto inotropo negativo aumentato.

Calcio antagonisti del tipo verapamil e in misura minore del tipo diltiazem

Influenzano negativamente la contrattilità e la conduzione atrio-ventricolare. La somministrazione endovenosa di verapamil nei pazienti in trattamento con beta-bloccanti può comportare una profonda ipotensione e un blocco atrio-ventricolare.

Calcio antagonisti del tipo diidropiridinici come felodipina e amlodipina

L'uso concomitante può aumentare il rischio di ipotensione, e non si può escludere un incremento del rischio di un ulteriore deterioramento della funzione della pompa ventricolare nei pazienti con insufficienza cardiaca.

Farmaci antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone)

L'effetto sul tempo di conduzione atrio-ventricolare può essere potenziato.

Farmaci parasimpaticomimetici

L'uso concomitante può aumentare il tempo di conduzione atrio-ventricolare e il rischio di bradicardia.

Agenti beta-bloccanti per uso topico (ad es. colliri per il trattamento del glaucoma)

L'uso concomitante può potenziare gli effetti sistemici di bisoprololo.

Glicosidi digitalici

È ridotta la frequenza cardiaca, è aumentato il tempo di conduzione atrio-ventricolare.

Meflochina

È aumentato il rischio di bradicardia.

Inibitori delle monoamminossidasi (tranne gli inibitori MAO-B)

È potenziato l'effetto ipotensivo dei beta-bloccanti ma anche rischio di crisi ipertensive.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Sulla base dei dati disponibili sui monocomponenti, Regiam non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza ed è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza.

Bisoprololo

Il bisoprololo manifesta effetti farmacologici che possono provocare effetti dannosi sulla gravidanza e/o sul feto/neonato (possono verificarsi una ridotta perfusione placentare associata con ritardo della crescita, morte intrauterina, aborto o parto prematuro e effetti avversi (ad es. ipoglicemia e bradicardia) nel feto e nel neonato). Se è necessaria la terapia con bloccanti del recettore beta-adrenergico, sono preferibili i bloccanti selettivi del recettore beta1-adrenergico.

Bisoprololo non deve essere usato durante la gravidanza se non strettamente necessario. Se il trattamento con bisoprololo è considerato necessario, devono essere monitorati sia il flusso ematico utero-placentare e la crescita fetale. In caso di effetti nocivi sulla gravidanza o sul feto si deve considerare l'impiego di un trattamento alternativo. Il neonato deve essere attentamente monitorato.

In genere i sintomi di ipoglicemia e bradicardia si manifestano entro i primi 3 giorni.

Ramipril

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 la gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione ad ACE-inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE-inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico del cranio e della funzionalità renale. I neonati le cui madri abbiano assunto ACE-inibitori devono essere attentamente osservati per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Regiam non è raccomandato durante l'allattamento.

Non è noto se il bisoprololo sia escreto nel latte materno umano. Pertanto, l'allattamento al seno non è raccomandato durante la somministrazione di bisoprololo.

Siccome non sono disponibili informazioni sull'uso di ramipril durante l'allattamento al seno, ramipril non è raccomandato e sono preferibili trattamenti alternativi con profili di sicurezza più consolidati durante l'allattamento al seno, specialmente nel caso di un neonato o di un nato prematuro.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sulla fertilità con l'uso di Regiam .

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

Regiam non influenza direttamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, ma possono verificarsi reazioni individuali correlate alla bassa pressione arteriosa, specialmente all'inizio del trattamento o al cambio del medicinale così come in concomitanza con alcol. Ne risulta che può essere compromessa la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni al bisoprololo includono mal di testa, capogiro, peggioramento dell'insufficienza cardiaca, ipotensione, estremità fredde, nausea, vomito, dolore addominale, diarrea, stipsi, astenia e stanchezza.

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

Tabella delle reazioni avverse

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante gli studi clinici e/o l'utilizzo dopo la commercializzazione con bisoprololo o ramipril somministrati separatamente ed elencati usando la classificazione per sistemi e organi secondo MeDRA e secondo la seguente frequenza:

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

MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza	
		Bisoprololo	Ramipril
Classificazione per sistemi e organi			
Infezioni ed infestazioni	Rinite	Rara	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Eosinofilia	-	Non comune
	Agranulocitosi (vedere paragrafo 4.4)	-	Rara
	Pancitopenia	-	Non nota
	Leucopenia	-	Rara

MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza	
	Neutropenia (vedere paragrafo 4.4)	-	Rara
	Trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4)	-	Rara
	Anemia emolitica in pazienti con deficit congenito di G-6PDH	-	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.5)	-	Non nota
	Iperkaliemia, reversibile con l'interruzione del trattamento	-	Comune
	Iponatriemia	-	Non nota
	Anoressia, diminuzione dell'appetito	-	Non comune
Disturbi psichiatrici	Umore alterato	-	Non comune
	Disturbo del sonno	Non comune	Non comune
	Depressione	Non comune	-
	Incubi, allucinazioni	Rara	-
	Confusione	-	Molto rara
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa	Comune	Comune
	Capogiro	Comune	Comune
	Vertigine	-	Non comune
	Disgeusia	-	Non comune
	Parestesia	-	Non comune
	Sonnolenza	-	Non comune
	Ischemia cerebrale inclusi ictus ischemico e attacco ischemico transitorio	-	Non nota
	Sincope	Rara	Comune
Patologie dell'occhio	Compromissione della visione	-	Non comune
	Ridotto flusso lacrimale (da considerare se il paziente porta le lenti a contatto).	Rara	-
	Congiuntivite	Molto rara	Rara
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito	-	Rara
	Disturbi dell'udito	Rara	Rara
Patologie cardiache	Palpitazioni	-	Non comune
	Tachicardia	-	Non comune
	Bradicardia	Molto comune	-
	Peggioramento dell'insufficienza cardiaca	Comune	-
	Disturbi della conduzione AV	Non comune	-
	Aritmia	-	Non comune
	Angina pectoris	-	Non comune

MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza	
	Infarto miocardico probabilmente secondario ad eccessiva ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4)	-	Non comune
Patologie vascolari	Ipotensione ed effetti correlati all'ipotensione	Comune	Comune
	Sensazione di freddo o intorpidimento delle estremità	Comune	-
	Ipotensione ortostatica	Non comune	Comune
	Vasculite	-	Rara
	Rossore	-	Non comune
	Fenomeno di Raynaud	-	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	-	Comune
	Dispnea	-	Comune
	Broncospasmo incluso peggioramento dell'asma	Non comune	Non comune
	Bronchite	-	Comune
	Sinusite	-	Comune
	Congestione nasale	-	Non comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Comune	Comune
	Stipsi	Comune	Non comune
	Diarrea	Comune	Comune
	Nausea	Comune	Comune
	Vomito	Comune	Comune
	Dispepsia	-	Comune
	Bocca secca	-	Non comune
	Pancreatite	-	Molto rara
	Stomatite aftosa	-	Non nota
	Glossite	-	Rara
Patologie epatobiliari	Epatite sia citolitica o colestatica	Rara	Non nota
	Aumento degli enzimi epatici e/o della bilirubina coniugata	-	Non comune
	Icttero colestatico	-	Rara
	Danno epatocellulare	-	Rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	-	Comune
	Prurito	-	Non comune

MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza	
	Angioedema della faccia, dell'estremità, delle labbra, delle membrane mucose, della lingua, della glottide e/o laringe (vedere paragrafo 4.4)	-	Non comune
	Orticaria	-	Rara
	Reazione di fotosensibilità	-	Molto rara
	Iperidrosi	-	Non comune
	Reazioni di ipersensibilità (prurito, arrossamento, eruzione)	Rara	-
	Aggravamento della psoriasi	-	Non nota
	Eritema multiforme	-	Non nota
	Necrolisi epidermica tossica Sindrome di Stevens Johnson	-	Non nota
	Psoriasi, esantema pemfigoide o lichenoido o enantema, alopecia	Molto rara	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari	Non comune	Comune
	Debolezza muscolare	Non comune	-
	Artralgia	-	Non comune
	Mialgia	-	Comune
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale	-	Non comune
	Insufficienza renale acuta	-	Non comune
	Aumento della produzione di urina	-	Non comune
	Peggioramento della proteinuria preesistente	-	Non comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile	-	Non comune
	Disturbi della potenza	Rara	-
	Diminuzione della libido	-	Non comune
	Ginecomastia	-	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Comune	Comune
	Stanchezza	Comune	Comune
	Dolore al petto	-	Comune
	Edema periferico	-	Non comune
	Piressia	-	Non comune
Esami diagnostici	Aumento dell'urea ematica	-	Non comune
	Aumento della creatinina ematica	-	Non comune
	Aumento degli enzimi epatici	Rara	Non comune
	Aumento della bilirubina ematica	-	Non comune
	Aumento dei trigliceridi	Rara	-

MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza	
	Diminuzione dell'emoglobina e dell'ematocrito (vedere paragrafo 4.4)	-	Rara
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni anafilattiche o anafilattoidi, aumento degli anticorpi antinucleo.	-	Non nota
Patologie endocrine	Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)	-	Non nota

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 web <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono informazioni sul sovradosaggio con Regiam nell'uomo.

Bisoprololo

Sintomi

In generale i segni attesi più comuni in caso di sovradosaggio di un beta-bloccante sono bradicardia, ipotensione, broncospasmo, insufficienza cardiaca acuta e ipoglicemia. Ad oggi sono stati segnalati solo pochi casi di sovradosaggio (massimo: 2000 mg) con bisoprololo in pazienti che soffrivano di ipertensione e/o malattia coronarica che hanno mostrato bradicardia e/o ipotensione; tutti i pazienti si sono ristabiliti. È presente un'ampia variabilità interindividuale nella sensibilità ad una singola dose elevata di bisoprololo e i pazienti affetti da insufficienza cardiaca sono probabilmente molto sensibili.

Trattamento

In caso di sovradosaggio, il trattamento con bisoprololo deve essere interrotto e deve essere somministrata una terapia di supporto e sintomatica. Dati limitati suggeriscono che bisoprololo è difficilmente dializzabile. Sulla base delle azioni farmacologiche attese e delle raccomandazioni per altri beta-bloccanti, devono essere prese in considerazione le seguenti misure generali, quando giustificato clinicamente.

Bradicardia: somministrare atropina per via endovenosa. Se la risposta è inadeguata, può essere somministrata con cautela isoprenalina o un altro farmaco con proprietà cronotrope positive. In alcune circostanze può essere necessario l'inserimento di un pacemaker transvenoso.

Ipotensione: devono essere somministrati liquidi e vasopressori per via endovenosa. Può essere utile la somministrazione di glucagone per via endovenosa.

Blocco atrio-ventricolare (di secondo o terzo grado): i pazienti devono essere attentamente monitorati e trattati con isoprenalina per infusione o sottoposti ad applicazione transvenosa di pacemaker.

Peggioramento acuto dell'insufficienza cardiaca: somministrare per via endovenosa diuretici, farmaci inotropi, vasodilatatori.

Broncospasmo: somministrare una terapia broncodilatatoria come isoprenalina, farmaci beta2-simpaticomimetici e/o aminofillina.

Ipoglicemia: somministrare glucosio per via endovenosa.

Ramipril

Sintomi

I sintomi associati al sovradosaggio di ACE-inibitori possono includere vasodilatazione periferica eccessiva (con marcata ipotensione, shock), bradicardia, alterazioni elettrolitiche, e insufficienza renale.

Trattamento

I pazienti devono essere attentamente monitorati e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Le principali misure suggerite includono detossificazione primaria (lavaggio gastrico, somministrazione di adsorbenti) e misure per ripristinare la stabilità emodinamica, inclusa la somministrazione di farmaci agonisti del recettore alfa1-adrenergico o

angiotensina II (angiotensinamide). Il ramiprilato, metabolita attivo di ramipril è scarsamente rimosso dalla circolazione generale con l'emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori, altre associazioni, codice ATC: C09BX05

Meccanismo d'azione

Bisoprololo

Il bisoprololo è un potente beta-bloccante altamente selettivo per il recettore beta1-adrenergico, privo di attività intrinseca stimolante e di rilevante attività stabilizzante della membrana. Presenta soltanto una bassa affinità verso i recettori beta2-adrenergici della muscolatura liscia bronchiale e vasale, così come verso i recettori beta2-adrenergici che regolano il metabolismo. Di conseguenza, generalmente non si prevede che il bisoprololo influenzi la resistenza delle vie aeree e gli effetti metabolici mediati dai recettori beta2-adrenergici. La selettività di bisoprololo verso i recettori beta1-adrenergici si estende oltre l'intervallo di dosaggio terapeutico.

Ramipril

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

Poiché l'angiotensina II stimola anche il rilascio di aldosterone, il ramiprilato causa una riduzione nella secrezione dell'aldosterone. La risposta media alla monoterapia con ACE-inibitori da parte dei pazienti neri (afro-caribici) 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

Bisoprololo

Bisoprololo non ha significativi effetti inotropi negativi.

Bisoprololo raggiunge il suo massimo effetto dopo 3-4 ore dalla somministrazione. Grazie all'emivita di 10-12 ore, il bisoprololo agisce per 24 ore.

Il massimo effetto di riduzione della pressione arteriosa da parte di bisoprololo è generalmente raggiunto entro le 2 settimane.

La somministrazione in fase acuta di bisoprololo nei pazienti con cardiopatia coronarica senza insufficienza cardiaca cronica riduce la frequenza cardiaca, la gittata sistolica e di conseguenza la portata cardiaca ed il consumo di ossigeno. Nella somministrazione cronica diminuisce l'elevata resistenza periferica iniziale. Si ipotizza che la diminuzione dell'attività della renina nel plasma sia un meccanismo d'azione alla base dell'effetto antipertensivo dei beta-bloccanti.

Il bisoprololo riduce la risposta simpatico-adrenergica bloccando i recettori cardiaci beta-adrenergici. Questo porta ad una riduzione della frequenza cardiaca e della contrattilità, causando una riduzione del consumo di ossigeno da parte del miocardio, che è l'effetto desiderato in caso di angina associata ad una cardiopatia coronarica sottostante.

Ramipril

Ipertensione

La somministrazione di ramipril determina una marcata riduzione delle resistenze arteriose periferiche. Generalmente non subiscono notevoli modifiche né il flusso plasmatico renale, né la velocità di filtrazione glomerulare. La somministrazione di ramipril a pazienti ipertesi provoca riduzione della pressione arteriosa sia in posizione eretta che in posizione supina, senza aumento compensatorio della frequenza cardiaca.

A seguito della somministrazione di una singola dose orale, nella maggior parte dei pazienti l'azione antiipertensiva si manifesta dopo 1 o 2 ore dall'assunzione. Il massimo effetto è raggiunto solitamente dopo 3-6 ore dalla singola somministrazione orale. L'effetto antipertensivo di una dose singola di solito si protrae per almeno 24 ore.

L'effetto antiipertensivo massimo del trattamento continuato con ramipril si ottiene generalmente dopo 3-4 settimane di trattamento. È stato dimostrato che l'effetto antiipertensivo si mantiene anche per terapie protratte fino a 2 anni.

L'interruzione brusca della terapia con ramipril non provoca un aumento rapido ed un eccessivo rimbalzo della pressione arteriosa.

Insufficienza cardiaca

Ramipril ha dimostrato di essere efficace, in aggiunta alla terapia convenzionale con diuretici e glucosidi cardiaci opzionali, in pazienti con classi funzionali II-IV definite dalla New-York Heart Association. Il farmaco ha avuto effetti benefici sulle emodinamiche cardiache (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

Bisoprololo

Un totale di 2.647 pazienti è stato incluso nello studio CIBIS II. L'83% (n = 2.202) era in classe III NYHA e il 17% (n = 445) era in classe IV NYHA. Questi pazienti erano affetti da insufficienza cardiaca sistolica sintomatica (frazione di eiezione <35%, basata su ecocardiografia). La mortalità totale è risultata ridotta dal 17,3% all'11,8% (riduzione relativa del 34%). Sono stati osservati una diminuzione dei decessi improvvisi (3,6% vs 6,3%, riduzione relativa del 44%) e un numero ridotto di episodi di insufficienza cardiaca per i quali è stata necessaria l'ospedalizzazione (12% vs 17,6%, riduzione relativa del 36%). Infine, è stato dimostrato un miglioramento significativo dello stato funzionale in base alla classificazione NYHA. Durante la fase iniziale e di aggiustamento graduale del dosaggio di bisoprololo sono stati riportati ricoveri ospedalieri per bradicardia (0,53%), ipotensione (0,23%) e scompenso acuto (4,97%), ma non sono risultati più frequenti rispetto al gruppo trattato con placebo (0%, 0,3% e 6,74%). Il numero degli ictus fatali e invalidanti durante il periodo totale dello studio è stato di 20 nel gruppo trattato con bisoprololo e 15 nel gruppo trattato con placebo.

Lo studio CIBIS III ha esaminato 1.010 pazienti di età ≥ 65 anni, con insufficienza cardiaca cronica da lieve a moderata (CHF; NYHA classe II o III) e frazione di eiezione ventricolare sinistra ≤ 35%, che non erano stati precedentemente trattati con ACE-inibitori, beta-bloccanti o bloccanti del recettore dell'angiotensina. I pazienti sono stati trattati con un'associazione di bisoprololo ed enalapril per un periodo da 6 a 24 mesi dopo un periodo iniziale di trattamento con bisoprololo o enalapril.

È stata registrata la tendenza verso una maggiore frequenza di peggioramento dell'insufficienza cardiaca cronica quando il bisoprololo è stato utilizzato come terapia iniziale per 6 mesi. Non è stata dimostrata la non inferiorità del trattamento iniziale con bisoprololo rispetto a quello con enalapril nell'analisi per-protocol, sebbene le due strategie per l'inizio del trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica abbiano dimostrato per l'endpoint primario combinato un tasso simile di decessi e ospedalizzazioni al termine dello studio (32,4% nel gruppo trattato prima con bisoprololo rispetto a 33,1% nel gruppo trattato prima con enalapril, nella popolazione per-protocol (PPP)). Lo studio dimostra che il bisoprololo può anche essere utilizzato nei pazienti anziani affetti da insufficienza cardiaca cronica di grado da lieve a moderato.

Ramipril

Ipertensione

L'efficacia antipertensiva del ramipril è stata confermata in studi non comparativi su larga scala condotti sia in medicina generale che più rigorosamente in studi clinici controllati. Circa l'85% dei pazienti con ipertensione essenziale da lieve a moderata ha risposto positivamente al trattamento con ramipril 2,5 mg o 5 mg al giorno. La percentuale di risposta alla monoterapia con ramipril è più bassa nei pazienti con ipertensione grave (circa 40%), sebbene l'effetto di riduzione della pressione arteriosa possa essere aumentato con l'aggiunta di un diuretico. Inoltre, la combinazione di un ACE-inibitore con un diuretico tiazidico diminuisce il rischio di ipokaliemia indotta dal trattamento con il diuretico.

Quando somministrata a pazienti con ipertensione essenziale, una singola dose di ramipril da 2,5 mg fino a 20 mg ha ridotto la pressione arteriosa sistolica e diastolica in maniera dose-dipendente senza modificare la normale variazione circadiana della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca. La risposta antipertensiva era massima tra le 4 e le 8 ore ed era ancora presente a 24 dopo l'assunzione della dose.

L'efficacia antipertensiva del ramipril si mantiene in pazienti con diabete mellito e i dati indicano che il farmaco ha un effetto positivo nel diminuire l'escrezione urinaria dell'albumina nei pazienti diabetici con nefropatia.

Ramipril riduce l'ipertrofia ventricolare sinistra.

Ramipril è ben tollerato in medicina generale, con il 5% o meno di pazienti che interrompono il trattamento a causa dell'intolleranza al farmaco.

Insufficienza cardiaca

Gli effetti benefici di ramipril nell'insufficienza cardiaca includono:

- riduzione del postcarico, che aumenta la gittata sistolica ventricolare e migliora la frazione di eiezione,
- riduzione del precarico, che diminuisce l'edema e la congestione polmonare e sistemica,
- miglioramento del rapporto apporto/richiesta di ossigeno, principalmente attraverso la diminuzione della richiesta tramite le riduzioni nel postcarico e precarico,
- prevenzione del rimodellamento cardiaco deleterio innescato dall'angiotensina II.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia da moderata a grave, una singola dose orale di ramipril da 5 mg o da 10 mg ha avuto l'effetto benefico di diminuire il precarico e il postcarico con aumento riflesso della gittata cardiaca.

Ramipril si è dimostrato efficace nei pazienti dopo infarto del miocardio poiché aiuta a ridurre il rimodellamento deleterio che si verifica dopo l'infarto. Lo studio su vasta scala AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) ha dimostrato che ramipril 5 mg/die o 10 mg/die ha significativamente ridotto del 27% il rischio di mortalità per tutte le cause nei pazienti con evidenza clinica di insufficienza cardiaca a seguito di infarto acuto del miocardio. L'effetto benefico di ramipril era evidente entro 30 giorni dal trattamento e sembrava maggiore nei pazienti con un danno ventricolare più grave dopo l'infarto.

Prevenzione cardiovascolare/nefroprotezione:

È 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 dimostrato che 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).

Duplica blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS):

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 iperkaliemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono attinenti 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 con ACE-inibitore o con 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 esiti 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 (iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Popolazione pediatrica

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco e placebo-controllato, che ha coinvolto 244 pazienti pediatriche con ipertensione (73% con ipertensione primaria), di età compresa tra i 6 ed i 16 anni di età, i pazienti hanno ricevuto una dose bassa, media o alta di ramipril tali da raggiungere concentrazioni plasmatiche di ramiprilato corrispondenti negli adulti all'intervallo di dose di 1,25 mg, 5 mg e 20 mg sulla base del peso corporeo. Al termine di 4 settimane, il ramipril era inefficace nel soddisfare l'end-point di riduzione della pressione arteriosa sistolica mentre risultava efficace nel ridurre la pressione arteriosa diastolica alla dose più alta. Sia le dosi medie che le alte dosi di ramipril hanno dimostrato una significativa riduzione della pressione arteriosa sia sistolica che diastolica nei bambini con ipertensione confermata. Questo effetto non era stato osservato in uno studio clinico randomizzato e in doppio cieco con aumento scalare del dosaggio interrotto dopo 4 settimane, condotto su 218 pazienti pediatriche di età compresa tra i 6 e i 16 anni (75% con ipertensione primaria), in cui sia la pressione arteriosa diastolica che sistolica ha dimostrato un modesto effetto rebound ma non un ritorno al valore basale statisticamente significativo, per tutti e tre i livelli di dose di ramipril valutati, bassa dose (0,625 mg – 2,5 mg), dose media (2,5 mg – 10 mg) o alta dose (5 mg – 20 mg) sulla base del peso corporeo. Ramipril non ha mostrato una risposta lineare dose-dipendente nella popolazione pediatrica studiata.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Bisoprololo

Assorbimento

Il bisoprololo viene assorbito quasi completamente (>90%) dal tratto gastrointestinale e, grazie al ridotto effetto di primo passaggio epatico (approssimativamente 10% - 15%), ha un'elevata biodisponibilità di circa l'85% - 90% dopo somministrazione orale. La biodisponibilità non è influenzata dal cibo. Le concentrazioni plasmatiche di picco si verificano entro le 2-3 ore. Tuttavia è stato anche segnalato che l'entità dell'assorbimento intestinale del bisoprololo è fortemente pH-dipendente e può essere variabile.

A seguito della somministrazione orale di bisoprololo fumarato 10 mg in soggetti sani e in condizioni di digiuno, è stata ottenuta una concentrazione di picco plasmatica (C_{max}) di bisoprololo di circa 31,86 ng/ml approssimativamente entro 2 ore (T_{max}).

Distribuzione

Il volume di distribuzione è 3,2 l/Kg. Il legame di bisoprololo con le proteine plasmatiche è di circa il 30%, con un rapporto di 1:1 tra metabolismo epatico ed escrezione renale.

Studi nell'animale indicano che bisoprololo è rapidamente ed ampiamente distribuito, ma si verifica un piccolo trasferimento placentare e il farmaco penetra la barriera emato-encefalica in grado minore rispetto a metoprololo e propranololo.

Biotrasformazione

Il bisoprololo è moderatamente liposolubile. È soggetto solo ad un moderato metabolismo epatico. Nel metabolismo di bisoprololo sono stati identificati meccanismi di solo tipo ossidativo, senza successiva coniugazione. È metabolizzato principalmente dal CYP3A4 a metaboliti inattivi ed è anche metabolizzato dal CYP2D6, che non sembra essere clinicamente significativo. L' O-dealchilazione è seguita dall'ossidazione a 3 metaboliti carbossilici acidi. I 3 metaboliti sono privi dell'attività antagonista β -adrenergica nell'uomo. Il farmaco non viene metabolizzato in modo stereoselettivo nell'uomo e non è soggetto a polimorfismo genetico ossidativo come per la debrisoquina. Approssimativamente il 50% di una dose di bisoprololo è escreta nelle urine immodificata e una porzione uguale è metabolizzata nel fegato; inoltre, poiché non è un farmaco altamente eliminato tramite il fegato, mostra solo una moderata eliminazione epatica e pertanto mostra anche un piccolo effetto epatico di primo passaggio ($\leq 10\%$) dopo somministrazione orale.

Eliminazione

Bisoprololo è eliminato dall'organismo tramite due vie. Il 50% è metabolizzato dal fegato in metaboliti inattivi che sono poi escreti per via renale. Il rimanente 50% è escreto dai reni in forma immodificata. Nelle feci è stata rilevato meno del 2% della dose. La clearance totale è di circa 15 l/h. L'emivita plasmatica pari a 10-12 ore consente 24 ore di efficacia terapeutica dopo una monosomministrazione giornaliera. L'emivita plasmatica di eliminazione è aumentata a circa 18 ore nei pazienti con compromissione renale o a circa 13 ore nei pazienti con cirrosi epatica.

Linearità/non linearità

Le cinetiche di bisoprololo sono lineari e indipendenti dall'età. Le concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alla dose somministrata in un intervallo da 5 a 20 mg.

Popolazioni particolari

Pazienti con compromissione epatica

Sono stati esaminati i parametri farmacocinetici in 18 pazienti con compromissione della funzionalità epatica, inclusa cirrosi. L'emivita di eliminazione ($T_{1/2}$) dopo 7 giorni di trattamento con bisoprololo 10 mg al giorno era di 13,5 ore, e il picco di concentrazione sierica era 62 g/l (nei volontari sani 36 g/l) che non ha portato a modificazioni clinicamente significative nei parametri farmacodinamici.

Pazienti con compromissione renale

In uno studio di 12 settimane sono stati controllati pazienti in dialisi che ricevevano 2,5 mg o 5 mg al giorno di bisoprololo per l'ipertensione. I parametri farmacocinetici sono stati confrontati con un gruppo di controllo di volontari sani. L'emivita di eliminazione $T_{1/2}$ del farmaco era significativamente prolungata nei giorni senza dialisi, rispetto al un gruppo di volontari. La C_{max} in pazienti che ricevevano la dose di 2,5 mg di bisoprololo era quasi uguale alla C_{max} dei volontari sani che ricevevano la dose da 5mg.

La clearance orale (CL/F) del bisoprololo è correlata positivamente con la clearance della creatinina (CLcr), indicando che la funzione renale è parzialmente responsabile per la variabilità interindividuale delle farmacocinetiche di bisoprololo.

Anziani

La farmacocinetica di bisoprololo non cambia ad un livello clinicamente significativo nell'anziano. Non è richiesta alcuna modifica della dose in funzione dell'età del paziente.

Pazienti con insufficienza cardiaca

Nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica (classe III NYHA) i livelli plasmatici di bisoprololo sono più elevati e l'emivita è prolungata rispetto ai volontari sani. La massima concentrazione plasmatica allo steady state è di 64 ± 21 ng/ml ad una dose giornaliera di 10 mg e l'emivita è di 17 ± 5 ore.

Ramipril

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 circa entro il quarto giorno di trattamento.

Distribuzione

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

Ramiprilato si lega all'enzima di conversione dell'angiotensina con elevata affinità a concentrazioni simili a quell'enzima e raggiunge lentamente l'equilibrio. Ramipril è rapidamente rimosso dal sangue e distribuito ai vari tessuti del corpo, con concentrazioni di ramipril marcatamente più elevate in fegato, reni e polmoni rispetto al sangue. Il volume di distribuzione è di circa 90 l, il volume di distribuzione relativo di ramiprilato è circa 500 l.

Biotrasformazione

Ramipril è quasi completamente metabolizzato nel metabolita attivo ramiprilato tramite carbossilesterasi e nell'estere della dichetopiperazina, la forma acida della dichetopiperazina, e a glucuronidi del ramipril e del ramiprilato, che sono tutti inattivi.

Eliminazione

Dopo somministrazione orale di ramipril, circa il 60% del farmaco originario e dei suoi metaboliti è escreto nelle urine, e circa il 40% è ritrovato nelle feci. Il farmaco ritrovato nelle feci può rappresentare sia l'escrezione biliare dei metaboliti e/o il farmaco non assorbito. Meno del 2% della dose somministrata di ramipril è recuperata nelle urine come ramipril immodificato.

L'escrezione dei metaboliti è principalmente per via renale. Le concentrazioni plasmatiche del ramiprilato diminuiscono in maniera trifasica. Il rapido declino iniziale, che rappresenta la distribuzione del farmaco, ha un'emivita di 2-4 ore. A causa del suo forte legame all'ACE e della lenta dissociazione dall'enzima, il ramiprilato mostra due fasi di eliminazione. La fase di eliminazione apparente ha un'emivita di 9-18 ore, e la fase di eliminazione terminale ha un'emivita prolungata superiore alle 50 ore. L'emivita del ramiprilato, dopo somministrazione di una dose singola di ramipril 10 mg in volontari

sani è stata stimata essere compresa tra le 1,1 e le 4,5 ore durante la rapida fase iniziale di distribuzione e di circa 110 ore durante la lenta fase di eliminazione.

Dopo somministrazioni multiple di singole dosi giornaliere, l'emivita effettiva delle concentrazioni di ramiprilato era di 13-17 ore per le dosi da 5-10 mg e più lunga per le dosi inferiori da 1,25 mg e 2,5 mg. Questa differenza è correlata alla saturazione della capacità del sito attivo dell'enzima di legare il ramiprilato. Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario di ramipril e di ramiprilato dopo una dose singola giornaliera con la dose usuale di ramipril sono raggiunte circa tra il secondo e quarto giorno di trattamento. Non è atteso alcun accumulo significativo di ramiprilato con dosi ripetute giornaliere in pazienti con funzione renale normale.

Linearità/non linearità

Gli studi hanno dimostrato che la massima concentrazione sierica di ramiprilato è direttamente correlata alla dose. Il grado di assorbimento di ramipril e dell'idrolisi a ramiprilato sembra essere simile in un range di dose da 5 a 50 mg, in quanto la massima concentrazione plasmatica di ramiprilato era correlata linearmente alla dose di ramipril su questo intervallo. Una leggera non linearità nella correlazione tra la dose e le concentrazioni di ramipril e ramiprilato, a seguito di dosi da 10 mg e 20 mg in volontari sani, era troppo piccola per indicare una qualsiasi probabile rilevanza clinica.

Popolazioni particolari

Pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2)

In pazienti con funzione epatica compromessa, la metabolizzazione del ramipril a ramiprilato è ritardata, a causa della diminuzione dall'attività delle esterasi epatiche e 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.

Pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.2)

L'escrezione renale di ramiprilato è ridotta nei pazienti con funzionalità renale compromessa e la clearance renale di 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. Nei pazienti con compromissione renale sono raccomandati gli aggiustamenti del dosaggio basati sulla clearance della creatinina.

Allattamento

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

Anziani

Uno studio di farmacocinetica a dose singola condotto in un numero limitato di pazienti anziani ha indicato che i livelli di picco di ramiprilato e l'AUC di ramiprilato sono più alti nei pazienti anziani. La concentrazione di picco media e l'emivita plasmatica di ramipril erano leggermente superiori negli anziani rispetto ai volontari più giovani. Inoltre il recupero urinario non sembrava essere diverso dai volontari più giovani. Pertanto, i dati farmacocinetici di ramipril e ramiprilato nei pazienti geriatrici (65 - 76 anni di età) erano simili ai corrispondenti risultati nei soggetti sani più giovani. Tuttavia, sono state segnalate concentrazioni circolanti di ramiprilato più elevate nei volontari più anziani (età media 77 anni, compresa tra 61 e 84 anni), nonostante funzionalità renale apparentemente normale, rispetto a volontari più giovani (età compresa tra 21 e 30 anni).

Popolazione pediatrica

Il profilo farmacocinetico di ramipril è stato studiato in 30 pazienti pediatrici ipertesi, di età compresa tra i 2 ed i 16 anni, di peso ≥ 10 kg. Dopo somministrazione di dosi da 0,05 a 0,2 mg/kg, il ramipril è stato rapidamente e intensamente metabolizzato a ramiprilato. Il picco della concentrazione plasmatica di ramiprilato si è presentato entro 2-3 ore. La clearance di ramiprilato è altamente correlata al logaritmo del peso corporeo ($p < 0,01$) così come della dose ($p < 0,001$). La clearance ed il volume di distribuzione è aumentato all'aumentare dell'età dei bambini per ogni gruppo di dose. La dose di 0,05 mg/kg nei bambini ha consentito di raggiungere livelli di esposizione comparabili a quelli riscontrati negli adulti trattati con 5 mg di ramipril. La dose di 0,2 mg/kg nei bambini si è tradotta in livelli di esposizione maggiori rispetto alla massima dose raccomandata pari a 10 mg al giorno per gli adulti.

Pazienti con insufficienza cardiaca

Le farmacocinetiche di ramipril sono state studiate in pazienti con grave insufficienza cardiaca (classe III-IV NYHA) dopo una singola dose orale di 5 mg. Il livello plasmatico massimo di ramipril era $57,0 \pm 26,8$ ng/ml dopo 1,4 ore; il $T_{1/2}$ era $2,4 \pm 1,2$ h. La concentrazione di picco di ramiprilato era $27,9 \pm 24$ ng/ml dopo 4,6 h; $T_{1/2}$ per il composto attivo era $6 \pm 4,2$ h. Il recupero totale di ramipril e dei metaboliti nelle urine era in media del $39 \pm 17,5\%$ nelle 96 ore. Il 95% dell'inibizione dell'attività dell'ACE è stata osservata in tutti i pazienti e l'80% dell'inibizione enzimatica è durata 24 ore. I livelli plasmatici del farmaco e del metabolita attivo erano più elevati e rimanevano misurabili più a lungo, con un'inibizione più sostenuta dell'attività dell'enzima ACE di quanto registrato nei volontari sani. La formazione del metabolita attivo ramiprilato non era ridotta, ma ritardata. Questi risultati indicano che un basso dosaggio, può essere più appropriato per questi pazienti, usando una titolazione individuale, con dosi più basse (1,25-2,5 mg) inizialmente e che raramente dosi superiori a 5 mg possono essere necessarie.

Razza

L'effetto antipertensivo degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina è generalmente inferiore nei pazienti di colore che in quelli non di colore (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Bisoprololo

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Negli studi di tossicologia riproduttiva, il bisoprololo non ha mostrato effetti sulla fertilità o altri risultati in generale sulla riproduzione.

Come altri beta-bloccanti, il bisoprololo ha provocato tossicità materna (diminuzione dell'assunzione di cibo e riduzione del peso corporeo) e tossicità embrio-fetale (aumento dell'incidenza di riassorbimento, diminuzione del peso alla nascita e ritardo nello sviluppo fisico) ad alte dosi, ma non è risultato teratogeno.

Ramipril

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 di ramipril, è stato evidenziato un ingrandimento pronunciato dell'apparato iuxtaglomerulare 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. Un danno renale irreversibile è stato osservato nei ratti molto giovani trattati con una singola dose di ramipril.

Studi di tossicologia riproduttiva nel ratto, nel coniglio e nella scimmia non hanno rilevato 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 delle pelvi renali) nella prole.

Test di mutagenicità estensivi, condotti utilizzando vari sistemi di prova, non ha fornito evidenze che ramipril possieda proprietà mutagene o genotossiche.

Valutazione del rischio ambientale

Regiam contiene sostanze attive note, bisoprololo e ramipril.

Regiam verrà prescritto come terapia di sostituzione per le dosi individuali di bisoprololo e ramipril, pertanto non ci sarà un aumento dell'esposizione ambientale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

Lattosio monoidrato
Alcol polivinilico
Croscarmellosa sodica (E468)
Sodio stearil fumarato
Cellulosa microcristallina
Calcio fosfato dibasico anidro
Crosprovidone tipo A
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento con film - AquaPolish P giallo:

Ipromellosa (E464)
Idrossipropilcellulosa (E463)
Trigliceridi a media catena
Talco (E553b)
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)

Involucro della capsula:

Titanio diossido (E171)
Gelatina
Ossido di ferro rosso (E172) [nelle capsule da 10mg/10mg, 10mg/5mg, 5mg/5mg, 5mg/2,5mg]
Ossido di ferro giallo (E172) [nelle capsule da 10mg/5mg, 5mg/5mg, 5mg/2,5mg, 2,5mg/2,5mg, 2,5mg/1,25mg]
Giallo di chinolina (E104) [nelle capsule da 5mg/2,5mg, 2,5mg/2,5mg, 2,5mg/1,25mg]

Inchiostro di stampa:

Gommalacca (E904)
Ossido di ferro nero (E172)
Glicole propilenico
Soluzione di ammoniacca concentrata
Idrossido di potassio.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Capsule da 5 mg/2,5 mg, 2,5 mg/2,5 mg, 2,5 mg/1,25 mg
24 mesi

Capsule da 10 mg/10 mg, 10 mg/5 mg, 5 mg/5 mg
30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Non refrigerare o congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bliester di laminato BOPA/ALU/PVC e foglio di alluminio.
I bliester e il foglio illustrativo sono confezionati in una scatola di cartone.

Confezioni da 10, 30, 60 o 100 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bruno Farmaceutici S.P.A.
Via delle Ande, 15
00144 Roma (RM),
Italia

Concessionario per la vendita: DOC Generici S.r.l. – Via Turati 40 – 20121 Milano – Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

049995018 - "2,5 Mg/1,25 Mg Capsule Rigide" 10 Capsule In Bliester Bopa/Al/Pvc-Al
049995020 - "2,5 Mg/1,25 Mg Capsule Rigide" 30 Capsule In Bliester Bopa/Al/Pvc-Al
049995032 - "2,5 Mg/1,25 Mg Capsule Rigide" 60 Capsule In Bliester Bopa/Al/Pvc-Al
049995044 - "2,5 Mg/1,25 Mg Capsule Rigide" 100 Capsule In Bliester Bopa/Al/Pvc-Al
049995057 - "2,5 Mg/2,5 Mg Capsule Rigide" 10 Capsule In Bliester Bopa/Al/Pvc-Al
049995069 - "2,5 Mg/2,5 Mg Capsule Rigide" 30 Capsule In Bliester Bopa/Al/Pvc-Al
049995071 - "2,5 Mg/2,5 Mg Capsule Rigide" 60 Capsule In Bliester Bopa/Al/Pvc-Al
049995083 - "2,5 Mg/2,5 Mg Capsule Rigide" 100 Capsule In Bliester Bopa/Al/Pvc-Al
049995095 - "5 Mg/2,5 Mg Capsule Rigide" 10 Capsule In Bliester Bopa/Al/Pvc-Al
049995107 - "5 Mg/2,5 Mg Capsule Rigide" 30 Capsule In Bliester Bopa/Al/Pvc-Al
049995119 - "5 Mg/2,5 Mg Capsule Rigide" 60 Capsule In Bliester Bopa/Al/Pvc-Al
049995121 - "5 Mg/2,5 Mg Capsule Rigide" 100 Capsule In Bliester Bopa/Al/Pvc-Al
049995133 - "5 Mg/5 Mg Capsule Rigide" 10 Capsule In Bliester Bopa/Al/Pvc-Al
049995145 - "5 Mg/5 Mg Capsule Rigide" 30 Capsule In Bliester Bopa/Al/Pvc-Al
049995158 - "5 Mg/5 Mg Capsule Rigide" 60 Capsule In Bliester Bopa/Al/Pvc-Al
049995160 - "5 Mg/5 Mg Capsule Rigide" 100 Capsule In Bliester Bopa/Al/Pvc-Al
049995172 - "10 Mg/5 Mg Capsule Rigide" 10 Capsule In Bliester Bopa/Al/Pvc-Al
049995184 - "10 Mg/5 Mg Capsule Rigide" 30 Capsule In Bliester Bopa/Al/Pvc-Al
049995196 - "10 Mg/5 Mg Capsule Rigide" 60 Capsule In Bliester Bopa/Al/Pvc-Al
049995208 - "10 Mg/5 Mg Capsule Rigide" 100 Capsule In Bliester Bopa/Al/Pvc-Al
049995210 - "10 Mg/10 Mg Capsule Rigide" 10 Capsule In Bliester Bopa/Al/Pvc-Al
049995222 - "10 Mg/10 Mg Capsule Rigide" 30 Capsule In Bliester Bopa/Al/Pvc-Al
049995234 - "10 Mg/10 Mg Capsule Rigide" 60 Capsule In Bliester Bopa/Al/Pvc-Al
049995246 - "10 Mg/10 Mg Capsule Rigide" 100 Capsule In Bliester Bopa/Al/Pvc-Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02.09.2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2023