

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ramipril Aristogen 5 mg comprimidos EFG

Ramipril Aristogen 10 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Ramipril Aristogen 5 mg comprimidos EFG

Cada comprimido contiene 5 mg de ramipril.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 21.7 mg de lactosa monohidrato.

Ramipril Aristogen 10 mg comprimidos EFG

Cada comprimido contiene 10 mg de ramipril.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 43.4 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 21,7 mg de lactosa monohidrato.

Cada comprimido contiene 43,4 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Ramipril Aristogen 5 mg comprimidos

Comprimidos no recubiertos de forma oblonga, de color rosa pálido, veteados, con el borde en bisel plano, con una “H” y un “19” grabados a ambos lados de la ranura de uno y otro lado. El comprimido puede dividirse en dos dosis iguales.

Ramipril Aristogen 10 mg comprimidos

Comprimidos no recubiertos de forma oblonga, de color blanco o blanquecino, con el borde en bisel plano, con una “H” y un “20” grabados a ambos lados de la ranura de uno y otro lado. El comprimido puede dividirse en dos dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la hipertensión.
- Prevención cardiovascular: reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con:
 - enfermedad cardiovascular aterotrombótica manifiesta (antecedentes de cardiopatía coronaria,

- ictus o enfermedad vascular periférica), o
- diabetes con como mínimo un factor de riesgo cardiovascular (ver sección 5.1).
- Tratamiento de la enfermedad renal:
 - nefropatía glomerular diabética incipiente que está definida por la presencia de microalbuminuria,
 - nefropatía glomerular diabética manifiesta que está definida por la macroproteinuria en pacientes con como mínimo un factor de riesgo cardiovascular (ver sección 5.1),
 - nefropatía glomerular no diabética manifiesta que está definida por la macroproteinuria ≥ 3 g/día (ver sección 5.1).
- Tratamiento de la insuficiencia cardiaca sintomática.
- Prevención secundaria tras un infarto de miocardio agudo: reducción de la mortalidad en la fase aguda del infarto de miocardio en pacientes con signos clínicos de insuficiencia cardiaca cuando su tratamiento se inicia más de 48 horas después del infarto de miocardio agudo.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Ramipril Aristogen 5 mg comprimidos:

Esta concentración no es adecuada para dosis menores de 2,5mg

Ramipril Aristogen 10 mg comprimidos:

Esta concentración no es adecuada para dosis menores de 5 mg

Adultos

Pacientes tratados con diuréticos

Tras el inicio del tratamiento con Ramipril Aristogen puede producirse hipotensión, que es más probable en los pacientes que estén recibiendo diuréticos de manera concomitante (ver secciones 4.3., 4.4., 4.5. y 5.1.). Por tanto, se recomienda precaución, ya que estos pacientes podrían presentar una depleción de volumen y/o sales.

Si es posible, debe suspenderse el tratamiento con diuréticos entre dos y tres días antes del comienzo del tratamiento con Ramipril Aristogen (ver sección 4.4).

En pacientes hipertensos en los que el diurético no se ha suspendido, el tratamiento con Ramipril Aristogen debe iniciarse con una dosis de 1,25 mg. Deben vigilarse la función renal y el potasio sérico. Las dosis posteriores de Ramipril Aristogen se ajustarán en función de la presión arterial deseada.

Hipertensión

La dosis debe individualizarse según el perfil del paciente (ver sección 4.4) y los valores de presión arterial. Ramipril Aristogen puede emplearse en monoterapia o en combinación con otras clases de medicamentos antihipertensivos (ver secciones 4.3., 4.4., 4.5. y 5.1.).

Dosis inicial:

El tratamiento con Ramipril Aristogen debe comenzarse gradualmente, con una dosis inicial recomendada de 2,5 mg al día.

Los pacientes con el sistema renina-angiotensina-aldosterona altamente activado pueden experimentar una reducción excesiva de la presión arterial tras la dosis inicial. En dichos pacientes se recomienda una dosis inicial de 1,25 mg así como la supervisión médica al comienzo de su tratamiento (ver sección 4.4).

Ajuste de la dosis y dosis de mantenimiento:

La dosis puede duplicarse en intervalos de dos a cuatro semanas para alcanzar progresivamente la tensión arterial deseada, la dosis máxima permitida de Ramipril Aristogen es de 10 mg al día. Normalmente la dosis se administra una vez al día.

Prevención cardiovascular

Dosis inicial:

La dosis inicial recomendada es de 2,5 mg de Ramipril Aristogen una vez al día.

Ajuste de la dosis y dosis de mantenimiento:

Dependiendo de la tolerabilidad del paciente al principio activo, debe aumentarse gradualmente la dosis. Se recomienda duplicar la dosis después de una o dos semanas de tratamiento y –transcurridas otras dos a tres semanas aumentarla hasta la dosis de mantenimiento de 10 mg Ramipril Aristogen una vez al día.

Ver también, anteriormente, la posología en los pacientes en tratamiento con diuréticos.

Tratamiento de enfermedad renal

En pacientes con diabetes y microalbuminuria

Dosis inicial:

La dosis inicial recomendada es de 1,25 mg de Ramipril una vez al día.

Ajuste de la dosis y dosis de mantenimiento:

Dependiendo de la tolerabilidad del paciente al principio activo, se irá aumentando posteriormente la dosis. Se recomienda duplicar la dosis única diaria a 2,5 mg a las dos semanas y, después, a 5 mg tras otras dos semanas.

En pacientes diabéticos y como mínimo un factor de riesgo cardiovascular

Dosis inicial:

La dosis inicial recomendada es de 2,5 mg de Ramipril Aristogen una vez al día.

Ajuste de la dosis y dosis de mantenimiento:

Dependiendo de la tolerabilidad del paciente al principio activo, se irá aumentando posteriormente la dosis. Se recomienda duplicar la dosis diaria de Ramipril Aristogen a 5 mg tras una o dos semanas y, después, a 10 mg tras otras dos o tres semanas. La dosis diaria deseada es de 10 mg.

En pacientes con nefropatía no diabética definida por macroproteinuria ≥ 3 g/día.

Dosis inicial:

La dosis inicial recomendada es de 1,25 mg de Ramipril una vez al día.

Ajuste de la dosis y dosis de mantenimiento:

Dependiendo de la tolerabilidad del paciente al principio activo, se irá aumentando posteriormente la dosis. Se recomienda duplicar la dosis única diaria a 2,5 mg a las dos semanas y, después, a 5 mg tras otras dos semanas.

Insuficiencia cardíaca sintomática

Dosis inicial:

En pacientes estabilizados con tratamiento diurético, la dosis inicial recomendada es de 1,25 mg diarios.

Ajuste de la dosis y dosis de mantenimiento:

Ramipril Aristogen debe ajustarse duplicando la dosis cada una a dos semanas hasta una dosis máxima diaria 10 mg. Se recomiendan dos tomas al día.

Prevención secundaria tras un infarto agudo de miocardio y con insuficiencia cardíaca

Dosis inicial:

Transcurridas 48 horas del infarto de miocardio en un paciente clínica y hemodinámicamente estable, la dosis de inicio es de 2,5 mg dos veces al día durante tres días. Si no se tolera la dosis inicial de 2,5 mg, se administrará una dosis de 1,25 mg dos veces al día durante dos días antes de aumentarla a 2,5 mg y 5 mg dos veces al día. Si no puede elevarse la dosis a 2,5 mg dos veces al día, deberá abandonarse el tratamiento. Ver también, anteriormente, la posología en los pacientes tratados con diuréticos.

Ajuste de la dosis y dosis de mantenimiento:

La dosis diaria se aumentará posteriormente duplicándola a intervalos de uno a tres días hasta la dosis de mantenimiento deseada de 5 mg dos veces al día.

Si es posible, la dosis de mantenimiento se dividirá en dos tomas al día.

Si no puede elevarse la dosis a 2,5 mg dos veces al día, deberá abandonarse el tratamiento. Por el momento, no se dispone de experiencia suficiente en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA) inmediatamente después del infarto de miocardio. Si se decidiera tratar a estos pacientes, se recomienda el comienzo del tratamiento a una dosis de 1,25 mg una vez al día y con especial precaución en todo aumento de la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

La dosis diaria en pacientes con insuficiencia renal debe basarse en el aclaramiento de creatinina (ver sección 5.2):

- si el aclaramiento de creatinina es ≥ 60 ml/min, no es necesario ajustar la dosis inicial (2,5 mg/día); la dosis máxima diaria es de 10 mg;
- si el aclaramiento de creatinina se encuentra entre 30-60 ml/min, no es necesario ajustar la dosis inicial (2,5 mg/día); la dosis máxima diaria es de 5 mg;
- si el aclaramiento de creatinina se encuentra entre 10-30 ml/min, la dosis inicial es 1,25 mg/día y la dosis máxima diaria es de 5 mg;
- en pacientes hipertensos en hemodiálisis: ramipril es escasamente dializable; la dosis inicial es de 1,25 mg/día y la dosis máxima diaria es de 5 mg; el medicamento debe administrarse pocas horas después de la hemodiálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2)

En pacientes con insuficiencia hepática, el tratamiento con Ramipril Aristogen debe iniciarse únicamente bajo estrecha supervisión médica y con una dosis diaria máxima de 2,5 mg de Ramipril Aristogen .

Pacientes de edad avanzada

Las dosis iniciales deben ser menores y su ajuste posterior más gradual dada la mayor probabilidad de efectos adversos en especial en los pacientes de edad muy avanzada y de estado delicado. Deberá considerarse una dosis inicial reducida, de 1,25 mg de ramipril.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ramipril en niños.

En las secciones 4.8, 5.1, 5.2 y 5.3 se incluye la información de ramipril disponible en la actualidad, pero no se puede hacer ninguna recomendación específica respecto a la posología.

Forma de administración

Vía oral.

Se recomienda tomar Ramipril Aristogen cada día a la misma hora.

Ramipril Aristogen puede tomarse antes, con o después de las comidas, ya que la ingesta de alimentos no modifica su biodisponibilidad (ver sección 5.2). Ramipril Aristogen tiene que ingerirse con líquido. No debe masticarse o machacarse.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a cualquier otro inhibidor de la ECA (enzima convertidora de la angiotensina).
- Antecedentes de angioedema (hereditario, idiopático o debido a un angioedema previo con inhibidores de la ECA o ARAS II).
- Uso concomitante de sacubitril/valsartan. El tratamiento con ramipril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartan (ver las secciones 4.4 y 4.5).
- Tratamientos extracorpóreos que lleven al contacto de la sangre con superficies de carga negativa (ver sección 4.5).
- Estenosis bilateral importante de la arteria renal o estenosis de arteria renal en caso de que funcione un solo riñón.
- 2º y 3er trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Ramipril no debe emplearse en pacientes en situaciones de hipotensión o de inestabilidad hemodinámica.
- El uso concomitante de Ramipril Aristogen con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Poblaciones especiales

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con inhibidores de la ECA como ramipril, o con antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los inhibidores de la ECA/ARAs II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los inhibidores de la ECA/ARAs II, y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6)

Pacientes con un riesgo particular de hipotensión

Pacientes con alta activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Los pacientes con alta activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona pueden sufrir una disminución aguda pronunciada de la presión arterial y el deterioro de la función renal como consecuencia de la inhibición de la ECA, en especial en la administración por primera vez de un inhibidor de la ECA o de un diurético concomitante o en su primer aumento de la dosis.

Cabe esperar una importante activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, por lo que se precisa supervisión médica, que deberá incluir la vigilancia de la presión arterial, por ejemplo, en:

- pacientes con hipertensión grave;
- pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva descompensada;
- pacientes con impedimento al flujo de llenado o vaciado ventricular izquierdo; hemodinámicamente relevante (por ejemplo, estenosis aórtica o mitral);
- pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal con un segundo riñón funcionando;
- pacientes en los que existe o puede desarrollarse depleción de líquidos o sales (incluidos los pacientes con diuréticos);
- pacientes con cirrosis hepática y/o ascitis;
- pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión.

Por lo general, se recomienda corregir la deshidratación, la hipovolemia o la depleción salina antes de iniciar el tratamiento (no obstante, en los pacientes con insuficiencia cardíaca se recomienda sopesar cuidadosamente dicha medida correctora frente al riesgo de sobrecarga de volumen).

Insuficiencia cardíaca pasajera o persistente después de un infarto de miocardio

Pacientes con riesgo de isquemia cardíaca o cerebral en caso de hipotensión aguda

La fase inicial de su tratamiento requiere una supervisión médica especial.

Pacientes de edad avanzada

Ver sección 4.2.

Cirugía

Se recomienda la suspensión del tratamiento con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tales como ramipril en cuanto sea posible o al menos un día antes de la cirugía.

Control de la función renal

Debe vigilarse la función renal antes y durante el tratamiento, con ajuste de la dosis, en especial en las primeras semanas de tratamiento. Se precisa un control especialmente cuidadoso en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2). Hay un riesgo de insuficiencia renal, en especial en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o después de un trasplante renal.

Hipersensibilidad/angioedema

Se han notificado casos de angioedema en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido el ramipril (ver sección 4.8).

En caso de angioedema, se debe suspender el tratamiento con Ramipril Aristogen.

Se debe instaurar rápidamente el tratamiento de urgencia. Debe mantenerse al paciente bajo observación durante 12-24 horas como mínimo, siendo dado de alta una vez resueltos completamente los síntomas.

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido Ramipril Aristogen (ver sección 4.8). Estos pacientes aquejaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos).

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado debido al riesgo elevado de sufrir angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de ramipril. El tratamiento con ramipril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.3 y 4.5).

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (por ejemplo, hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) (ver sección 4.5). Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un IECA.

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización

La probabilidad y la gravedad de reacciones anafilácticas y anafilactoides al veneno de insectos y a otros alérgenos son mayores bajo inhibición de la ECA. Antes de la desensibilización, deberá considerarse la suspensión temporal de Ramipril Aristogen.

Potasio en sangre

Se ha observado hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido Ramipril Aristogen. Los pacientes con riesgo a desarrollar hiperpotasemia se incluyen la edad (>70 años), aquellos con diabetes mellitus no controlada o en condiciones tales como deshidratación, descompensación cardíaca aguda y acidosis metabólica. Los IECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal y/o en pacientes que toman suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio, trimetoprima o cotrimoxazol, también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol y en especial antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina, se puede dar hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina se deben usar con precaución en pacientes que reciben IECA, y se debe controlar la función renal y el potasio en sangre (ver sección 4.5).

Neutropenia/agranulocitosis

En raros casos, se han notificado casos raros de neutropenia/agranulocitosis, así como trombocitopenia y anemia, y también se ha notificado depresión de médula ósea. Se recomienda la determinación con frecuencia del recuento leucocitario, a fin de poder detectar una posible leucopenia. Se recomienda un control más repetido en la fase inicial del tratamiento y en los pacientes con afectación de la función renal, en aquellos otros con enfermedad del colágeno concomitante (por ejemplo, lupus eritematoso o esclerodermia) y en los tratados con medicamentos que pueden alterar el cuadro hemático (ver secciones 4.5 y 4.8).

Diferencias étnicas

Los inhibidores de la ECA pueden provocar angioedema con mayor frecuencia en los pacientes de raza negra que en los de otras razas.

Al igual que con otros inhibidores de la ECA, la eficacia hipotensora del ramipril puede ser menor en las personas de raza negra que en las de otras razas, posiblemente por la mayor prevalencia de hipertensión con un bajo nivel de renina en la población negra hipertensa.

Tos

Se ha notificado la aparición de tos con el uso de inhibidores de la ECA. La tos es característicamente no productiva, persistente y se resuelve espontáneamente al interrumpir el tratamiento. La tos inducida por los inhibidores de la ECA debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Ramipril Aristogen comprimidos contiene lactosa y sodio

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Combinaciones contraindicadas

Tratamientos de extracorpórea que resultan en el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente, como la hemodiálisis o la hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (por ejemplo, membranas de poliacrilonitrilo) y la aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano, dado el aumento del riesgo de reacciones anafilactoides severas (ver sección 4.3). Si se precisara un tratamiento de esta clase, deberá considerarse la posibilidad de utilizar un tipo diferente de membrana de diálisis o una familia diferente de agentes antihipertensivos.

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema

El uso concomitante de IECA con sacubitrilo/valsartán está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.4).

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

Precauciones de empleo

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio

Aunque el potasio en sangre, en general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con ramipril. Los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio pueden dar lugar a aumentos significativos en el potasio en sangre. Además, se debe

tener cuidado cuando ramipril se administra de forma conjunta con otros medicamentos que aumentan el potasio en sangre, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de ramipril con los medicamentos mencionados anteriormente. Si el uso concomitante estuviere indicado, se utilizarán con precaución y con controles frecuentes del potasio en sangre.

Ciclosporina

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con ciclosporina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Heparina

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con heparina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Agentes antihipertensivos (por ejemplo, diuréticos) y otros medicamentos que puedan reducir la presión arterial (por ejemplo, nitratos, antidepresivos tricíclicos, anestésicos, ingesta aguda de alcohol, baclofeno, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina)

Cabe esperar un mayor riesgo de hipotensión (en cuanto a los diuréticos, ver sección 4.2)

Vasopresores simpaticomiméticos y otras sustancias (por ejemplo, isoproterenol, dobutamina, dopamina, adrenalina), que pueden reducir el efecto antihipertensivo de Ramipril Aristogen

Se recomienda la medición periódica de la presión arterial.

Alopurinol, inmunosupresores, corticosteroides, procainamida, citostáticos y otras sustancias que puedan alterar el hemograma

Aumento de la probabilidad de reacciones hematológicas (ver sección 4.4).

Sales de litio

Los inhibidores de la ECA pueden reducir la excreción de litio, por lo que puede aumentar la toxicidad de este. Deben vigilarse los niveles de litio.

Agentes antidiabéticos, incluida la insulina

Pueden producirse reacciones de hipoglucemia. Se recomienda la monitorización periódica de la glucemia.

Antiinflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico

Cabe esperar una disminución del efecto antihipertensivo de Ramipril Aristogen. Además, el tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA y AINES puede resultar en un aumento del riesgo de deterioro de la función renal y en elevación del potasio en sangre.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No se recomienda el uso de Ramipril Aristogen durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo (ver sección 4.3).

Embarazo

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; no obstante no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Por ello, salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un

tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los inhibidores de la ECA, y, si procede, iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a inhibidores de la ECA/antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) durante el segundo y tercer trimestres del embarazo, induce fetotoxicidad humana (disminución en la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia). (Ver también 5.3 "Datos preclínicos de seguridad"). Si se produce una exposición al inhibidor de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los neonatos cuyas madres han sido tratadas con inhibidores de la ECA deben ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión, oliguria e hiperpotasemia (ver también secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Dado que la información acerca del uso del ramipril durante el periodo de lactancia no es suficiente (ver sección 5.2), no se recomienda este medicamento, siendo preferibles tratamientos alternativos con unos perfiles de seguridad durante el periodo de lactancia mejor demostrados, en especial si se trata de un recién nacido o un prematuro.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunos efectos adversos (por ejemplo, síntomas derivados de la disminución de la presión arterial, como mareo) pueden reducir la capacidad de concentración y reacción de los pacientes y, en consecuencia, suponer un riesgo en situaciones en las que dichas capacidades sean especialmente importantes (por ejemplo, conduciendo un vehículo o utilizando máquinas).

Esto puede tener lugar especialmente al comienzo del tratamiento o al cambiar desde otro medicamento. Después de la primera dosis o de aumentos posteriores de la dosis no se recomienda conducir o utilizar máquinas durante unas horas.

4.8. Reacciones adversas

En el perfil de seguridad del ramipril se han observado tos seca persistente y reacciones derivadas de la hipotensión. Como reacciones adversas graves se han descrito angioedema, hiperpotasemia, insuficiencia renal o hepática, pancreatitis, reacciones cutáneas severas y neutropenia/agranulocitosis.

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy raros	No conocida
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		Eosinofilia	Disminución del recuento leucocitario (incluyendo neutropenia o agranulocitosis), disminución		Fallo de la médula ósea, pancitopenia, anemia hemolítica

			del recuento eritrocitario, disminución de hemoglobina, disminución en el recuento plaquetario		
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>					Reacciones anafilácticas o anafilactoides, aumento de los anticuerpos antinucleares
<i>Trastornos endocrinos</i>					Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Elevación del potasio en sangre	Anorexia, disminución del apetito			Disminución del sodio en sangre
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Depresión, ansiedad, nerviosismo, inquietud, trastornos del sueño incluyendo somnolencia	Estado de confusión		Trastorno de atención
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea, mareo	Vértigo, parestesia, ageusia, disgeusia,	Temblor, alteraciones en el equilibrio		Isquemia cerebral incluidos ictus y ataque isquémico transitorio, dificultades en las destrezas psicomotoras sensación de quemazón, parosmia
<i>Trastornos oculares</i>		Trastorno de la visión incluida visión borrosa	Conjuntivitis		
<i>Trastornos del</i>			Disminución		

<i>oído y del laberinto</i>			de la audición, acúfenos		
<i>Trastornos cardíacos</i>		Isquemia miocárdica, incluidos angina de pecho o infarto de miocardio, taquicardia, arritmia, palpitaciones, edema periférico			
<i>Trastornos vasculares</i>	Hipotensión, disminución de la presión sanguínea ortostática, síncope	Rubor facial	Estenosis vascular, hipoperfusión, vasculitis		Fenómeno de Raynaud's
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Tos no productiva con cosquilleo, bronquitis, sinusitis, disnea	Broncoespasmo incluyendo agravamiento del asma, congestión nasal			
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Inflamación gastrointestinal, trastornos digestivos, malestar abdominal, dispepsia, diarrea, náuseas vómitos	Pancreatitis (en casos muy excepcionales se ha descrito pancreatitis fatal con inhibidores de la ECA), elevación de las enzimas pancreáticas, angioedema en el intestino delgado, dolor abdominal superior incluyendo gastritis, estreñimiento, sequedad de boca	Glositis		Estomatitis aftosa
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Elevación de las enzimas hepáticas y/o	Ictericia colestática, lesión		Fallo agudo hepático, hepatitis

		bilirrubina conjugada	hepatocelular		colestásica o citolítica (en casos muy excepcionales de desenlace fatal).
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Exantema en particular maculopapular	Angioedema; muy excepcionalmente, la obstrucción de la vía aérea como consecuencia del angioedema puede tener un desenlace mortal; prurito, hiperhidrosis	Dermatitis exfoliativa, urticaria, onicolisis	Reacción de fotosensibilización	Necrólisis tóxica epidérmica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pénfigo, empeoramiento de la psoriasis, dermatitis psoriasiforme, exantema penfigoideo o liquenoideo o enantema, alopecia
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Espalmos musculares, mialgia	Artralgia			
<i>Trastornos endocrinos</i>					Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH)
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Alteración renal incluidos fallo renal agudo, aumento de la cantidad de orina, agravamiento de proteinuria preexistente, elevación de urea en sangre, elevación de creatinina en			

		sangre			
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		Impotencia eréctil transitoria, disminución de la libido			Ginecomastia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Dolor torácico, fatiga	Pirexia	Astenia		

Población pediátrica

Se monitorizó la seguridad de ramipril en 325 niños y adolescentes, de edades entre 2 y 16 años durante 2 ensayos clínicos. Mientras que la naturaleza y gravedad de las reacciones adversas es similar a la de los adultos, la frecuencia de las siguientes es más alta en niños:

- Taquicardia, congestión nasal y rinitis, “frecuente” ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en población pediátrica y “poco frecuente” ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) en población adulta.
- Conjuntivitis, “frecuente” ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) en población pediátrica mientras que en población adulta la frecuencia es “rara” ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).
- Temblor y urticaria, “poco frecuente” ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) en población pediátrica mientras que en población adulta la frecuencia es “rara” ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

El perfil general de seguridad de ramipril en pacientes pediátricos no difiere significativamente del perfil de seguridad en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas vía Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Los síntomas derivados de la sobredosis con inhibidores de la ECA pueden consistir en vasodilatación periférica excesiva (con hipotensión marcada, shock), bradicardia, trastornos electrolíticos e insuficiencia renal. Deberá vigilarse estrechamente al paciente y administrársele tratamiento sintomático y de mantenimiento. Como medidas se sugieren en primer lugar la desintoxicación (lavado gástrico, administración de adsorbentes) y la restauración de la estabilidad hemodinámica, lo que podría incluir la administración de agonistas alfa 1 adrenérgicos o de angiotensina II (angiotensinamida). El ramiprilato, metabolito activo del ramipril se elimina con dificultad de la circulación general por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la ECA, simples, código ATC: C09AA05

Mecanismo de acción

El ramiprilato, el metabolito activo del fármaco ramipril, inhibe la enzima dipeptidilcarboxipeptidasa I (sinónimos: enzima convertidora de la angiotensina; cininasa II). En plasma y tejidos, esta enzima cataliza la conversión de la angiotensina I en angiotensina II, la sustancia vasoconstrictora activa, así como la degradación de la bradiquinina, la sustancia vasodilatadora activa. La reducción de la formación de angiotensina II y la inhibición de la degradación de la bradiquinina resultan en vasodilatación. Dado que la angiotensina II también estimula la liberación de aldosterona, el ramiprilato reduce la secreción de aldosterona. La respuesta promedio a la monoterapia con un inhibidor de la ECA fue menor en pacientes hipertensos de raza negra (afro-caribeños, población hipertensa por lo general con renina baja) que en pacientes de raza no negra.

Efectos farmacodinámicos

Propiedades antihipertensivas

La administración de ramipril provoca una marcada reducción de la resistencia arterial periférica. Por lo general, no se producen grandes cambios en el flujo plasmático renal ni en la tasa de filtración glomerular. La administración de ramipril a pacientes con hipertensión resulta en la reducción de la presión arterial en supino y en bipedestación sin un aumento compensador de la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de los pacientes, el comienzo del efecto antihipertensivo de una sola dosis se observa entre una y dos horas después de la administración oral. El efecto máximo de una sola dosis suele alcanzarse entre tres y seis horas después de la administración oral. El efecto antihipertensivo de una sola dosis dura por lo general 24 horas. El efecto antihipertensivo máximo del tratamiento continuado con ramipril se observa por lo general transcurridas entre tres y cuatro semanas. Se ha demostrado que el efecto antihipertensivo se mantiene en el tratamiento a largo plazo de dos años de duración.

La suspensión abrupta del ramipril no conlleva un aumento de rebote rápido y excesivo de la presión arterial.

Insuficiencia cardíaca

Además del tratamiento convencional con diuréticos y glucósidos cardíacos opcionales, se ha demostrado que ramipril es eficaz en pacientes con insuficiencia cardíaca de clases II-IV de la New-York Heart Association. El fármaco tuvo efectos beneficiosos sobre la hemodinámica cardíaca (disminución de las presiones de llenado de ventrículos izquierdo y derecho, reducción de la resistencia vascular periférica total, aumento del gasto cardíaco y mejora del índice cardíaco). También redujo la activación neuroendocrina.

Eficacia clínica y seguridad

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia.

Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

Prevención cardiovascular /Nefroprotección

Se realizó un ensayo preventivo controlado con placebo (estudio HOPE), en el que se añadió ramipril al tratamiento estándar en más de 9200 pacientes. En dicho ensayo se incluyeron pacientes con aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular tras enfermedad cardiovascular aterotrombótica (antecedentes de cardiopatía coronaria, ictus o vasculopatía periférica) o diabetes mellitus con al menos un factor de riesgo adicional (microalbuminuria documentada, hipertensión, aumento del colesterol total, disminución de las lipoproteínas de alta densidad o hábito tabáquico).

El ensayo mostró que el ramipril, tanto en monoterapia como en combinación, redujo significativamente la incidencia de infarto de miocardio, muerte por causas cardiovasculares e ictus (eventos principales combinados).

Estudio HOPE: Principales resultados

	Ramipril	Placebo	Riesgo relativo (intervalo de confianza del 95%)	Valor de p
	%	%		
Todos los pacientes	n=4,645	N=4,652		
Eventos principales combinados	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	<0,001
<i>Infarto de miocardio</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
<i>Muerte por causas cardiovasculares</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
<i>Derrame cerebral</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
VARIABLES SECUNDARIAS				
<i>Muerte por cualquier causa</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
<i>Necesidad de revascularización</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
<i>Hospitalización por angina inestable</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
<i>Hospitalización por insuficiencia cardíaca</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
<i>Complicaciones relacionadas con la diabetes</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

El estudio MICRO-HOPE, un subestudio previamente definido dentro de HOPE, investigó el efecto de la adición de ramipril 10 mg al tratamiento médico que estaban recibiendo los pacientes en comparación con placebo en 3.577 pacientes de cómo mínimo ≥ 55 años (sin límite superior de edad), en la mayoría con diabetes de tipo 2 (y al menos otro factor de riesgo cardiovascular), normotensos o hipertensos.

El análisis principal mostró que 117 (6,5 %) participantes que estaban siendo tratados con ramipril y 149 (8,4 %) tratados con placebo desarrollaron una nefropatía franca, equivale a una reducción del RR del 24%; 95 % CI [3-40], $p = 0,027$.

El estudio REIN, un estudio multicéntrico aleatorizado, en doble ciego de grupos paralelos y controlado con placebo tuvo como objetivo evaluar el efecto del tratamiento con ramipril sobre el ritmo de reducción de la tasa de filtración glomerular (TFG) en 352 pacientes normotensos e hipertensos (de 18 a 70 años) con proteinuria leve (es decir excreción urinaria media de proteínas de > 1 y < 3 g/24 h) o proteinuria grave (≥ 3 g/24 h) por nefropatía no diabética crónica. Ambas subpoblaciones se estratificaron prospectivamente.

El análisis principal de los pacientes con la proteinuria de grado más grave (estrato prematuramente suspendido debido al beneficio observado en el grupo con ramipril) mostró que el ritmo medio de reducción de la TFG al mes era menor con ramipril que con placebo; -0,54 (0,66) vs. -0,88 (1,03) ml/min/mes, $p = 0,038$. Esta diferencia entre grupos fue por tanto 0,34 [0,03-0,65] al mes, y alrededor de 4 ml/min/año; 23,1 % de los pacientes en el grupo tratado con ramipril alcanzó variable combinada secundaria de una duplicación de la concentración sérica basal de creatinina y/o nefropatía en fase terminal (necesidad de diálisis o de trasplante renal), vs. el 45,5 % en el grupo de placebo ($p = 0,02$).

Prevención secundaria después de infarto agudo de miocardio

El ensayo AIRE incluyó más de 2.000 pacientes con signos clínicos pasajeros/persistentes de insuficiencia cardiaca tras un infarto de miocardio documentado. El tratamiento con ramipril se inició de 3 a 10 días después del infarto de miocardio agudo. Tras un período de seguimiento medio de 15 meses, el ensayo mostró que la mortalidad en los pacientes tratados con ramipril era del 16,9%, mientras que en los pacientes tratados con placebo era del 22,6%, lo que significa una reducción de la mortalidad absoluta del 5,7% y una reducción del riesgo relativo del 27% (IC al 95 % [11-40 %]).

Población pediátrica

En un estudio clínico aleatorizado doble ciego que incluía a 244 pacientes pediátricos con hipertensión (73% hipertensión primaria), con edades de entre 6 y 16 años, los pacientes recibieron dosis baja, media y alta de ramipril para lograr concentraciones plasmáticas de ramiprilato correspondientes al rango de dosis de adulto de 1,25 mg, 5 mg y 20 mg en base al peso corporal. Al final de las 4 semanas, ramipril no fue eficaz disminuyendo la presión arterial sistólica pero sí disminuyó la presión arterial diastólica a la dosis más alta. Las dosis, media y alta mostraron una reducción significativa de la presión arterial tanto sistólica como diastólica en niños con hipertensión confirmada.

No se observó este efecto en un estudio de retirada de 4 semanas de escalada de dosis, aleatorizado, doble ciego en 218 pacientes pediátricos de edades entre 6 y 16 años (75% de hipertensión primaria) donde ambas, presión diastólica y sistólica mostraron un efecto rebote moderado pero no se produjo una vuelta estadísticamente significativa a los valores basales en los tres niveles de dosis estudiados de ramipril en base al peso, dosis baja (0,625 mg-2,5 mg), dosis media (2,5 mg-10 mg) o dosis alta (5 mg-20 mg). Ramipril no tuvo una respuesta lineal con la dosis en la población pediátrica estudiada.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras su administración oral, el ramipril se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal: las concentraciones plasmáticas máximas del ramipril se alcanzan en el plazo de una hora. De acuerdo a los datos de su recuperación urinaria, el grado de absorción es de como mínimo el 56% y no se ve influido de manera significativa por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad del metabolito activo, ramiprilato, tras la administración oral de 2,5 mg y 5 mg de ramipril es del 45%. Las concentraciones plasmáticas máximas del ramiprilato, el único metabolito activo del ramipril, se alcanzan 2-4 horas después de la toma del producto. Las concentraciones plasmáticas del ramiprilato en estado estacionario tras la administración una vez al día de las dosis habituales de ramipril se alcanzan aproximadamente el cuarto día de tratamiento.

Distribución

La unión a proteínas séricas del ramipril es de aproximadamente el 73%, mientras que la del ramiprilato se encuentra en torno al 56%.

Metabolismo o Biotransformación

El ramipril se metaboliza casi completamente a ramiprilato, al éster dicetopiperazina, el ácido dicetopiperazina, y los glucurónidos de ramipril y de ramiprilato.

Eliminación

La eliminación de los metabolitos es fundamentalmente renal.

Las concentraciones plasmáticas de ramiprilato se reducen de manera polifásica. Como consecuencia de su unión potente y saturable a la ECA y de su lenta disociación de la enzima, el ramiprilato muestra una fase de eliminación terminal prolongada a concentraciones plasmáticas muy bajas.

Tras la administración repetida de dosis únicas diarias de ramipril, la semivida efectiva de las concentraciones de ramiprilato fue de 13-17 horas con dosis de 5-10 mg y más prolongada con dosis más bajas, de 1,25-2,5 mg. Esta diferencia se debe a la capacidad saturable de la enzima que se une al ramiprilato.

Una dosis oral única de ramipril no resultó en niveles detectables de ramipril y de su metabolito en la leche mamaria. No obstante, se desconoce el efecto de dosis repetidas.

Pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2)

La eliminación renal del ramiprilato es menor en los pacientes con insuficiencia renal, estando la eliminación del ramiprilato proporcionalmente relacionada con el aclaramiento de creatinina. Ello resulta en la elevación de las concentraciones de ramiprilato, que disminuyen más lentamente que en los sujetos con función renal normal.

Pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2)

En pacientes con insuficiencia hepática, la conversión metabólica de ramipril a ramiprilato fue más lenta, debido a la disminución de la actividad de las esterasas hepáticas, por lo que los niveles plasmáticos de ramipril en estos pacientes estuvieron aumentados. No obstante, las concentraciones máximas de ramiprilato en estos pacientes no son diferentes de las observadas en sujetos con función hepática normal.

Población pediátrica

Se estudió el perfil farmacocinético de ramipril en 30 pacientes pediátricos hipertensos, de entre 2 y 16 años, con un peso > 10 kg. Tras la administración de dosis de 0,05 a 0,2 mg/kg, ramipril se metabolizó rápidamente y en gran parte a ramiprilato. Las concentraciones plasmáticas máximas de ramiprilato se alcanzaron a las 2-3 horas. El aclaramiento de ramiprilato está relacionado con el logaritmo del peso corporal ($p < 0,01$) así como con la dosis ($p < 0,001$). El aclaramiento y el volumen de distribución aumentaron cuando aumentó la edad de los niños en cada grupo de dosis.

La dosis de 0,05 mg/kg en niños logró niveles de exposición similares a los alcanzados en adultos tratados con ramipril 5 mg. La dosis de 0,2 mg/kg en niños dio como resultado niveles de exposición más altos que la dosis máxima recomendada de 10 mg al día en adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha observado que la administración oral de ramipril carece de toxicidad aguda en roedores y en perros. Se han llevado a cabo estudios con administración oral crónica del producto en la rata, el perro y el mono. En estas tres especies se observaron signos de alteración de los niveles de electrolitos en plasma y del hemograma.

Como expresión de la actividad farmacodinámica del ramipril, se ha observado un marcado aumento del aparato yuxtaglomerular en el perro y el mono a partir de dosis diarias de 250 mg/kg/día. La rata, el perro y el mono toleraron dosis diarias de 2, 2,5 y 8 mg/kg/día, respectivamente, sin efectos nocivos.

Los estudios de toxicología para la reproducción llevados a cabo en ratas, conejos y monos no evidenciaron propiedades teratogénicas.

No se afectó la fertilidad en la rata macho o hembra.

La administración de dosis diarias iguales o superiores a 50 mg/kg de peso corporal de ramipril a ratas hembras durante el periodo fetal y el periodo de lactancia produjo una lesión renal irreversible (dilatación de la pelvis renal) en las crías.

Amplios estudios de mutagenia utilizando diversos sistemas de ensayo no han mostrado signo alguno de que el ramipril posea propiedades mutagénicas o genotóxicas.

Se ha observado daño irreversible en el riñón en ratas muy jóvenes con una dosis única de ramipril.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ramipril Aristogen 5mg comprimidos

Almidón pregelatinizado (de maíz)

Lactosa monohidrato

Carbonato de hidrógeno sódico (E500)

Croscarmelosa sódica (E468)

Óxido de hierro rojo (E172)

Estearil fumarato de sodio

Ramipril Aristogen 10 mg comprimidos

Almidón pregelatinizado (de maíz)

Lactosa monohidrato

Carbonato de hidrógeno sódico (E500)

Croscarmelosa sódica (E468)

Estearil fumarato de sodio

6.2. Incompatibilidades

No aplicable

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Mantener el frasco de HDPE bien cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ramipril Aristogen comprimidos se encuentra disponible en:

- Blister (PVC transparente-Aluminio).
- Envases blancos opacos de HDPE con cierre de rosca PP.

Tamaños de envase:

Ramipril Aristogen 5 mg comprimidos:

Blister: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98 y 100 comprimidos

Botellas: 30 y 1000 comprimidos (envase clínico)

Ramipril Aristogen 10 mg comprimidos:

Blister: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 y 100 comprimidos

Botellas: 30 y 1000 comprimidos (envase clínico)

Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlín
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ramipril Aristogen 5 mg comprimidos EFG: 72474

Ramipril Aristogen 10 mg comprimidos EFG: 72473

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Julio 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/ 2019