

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ramipril Aurovitas 5 mg comprimidos EFG
Ramipril Aurovitas 10 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ramipril Aurovitas 5 mg comprimidos EFG:

Cada comprimido contiene 5 mg de ramipril.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 21,7 mg de lactosa monohidrato.

Ramipril Aurovitas 10 mg comprimidos EFG:

Cada comprimido contiene 10 mg de ramipril.

Excipiente con efecto conocido:

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 Aurovitas 5 mg comprimidos EFG:

Comprimidos sin recubrir de color rosa claro moteado, redondos (6,0 mm de diámetro), planos, biselados, con las marcas “H” y “19” a cada lado de la ranura en una cara y lisos en la otra. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Ramipril Aurovitas 10 mg comprimidos EFG:

Comprimidos sin recubrir de color blanco a blanquecino, redondos (8,0 mm de diámetro), planos, biselados, con las marcas “H” y “20” a cada lado de la ranura en una cara y lisos en la otra. El comprimido se puede dividir en 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 macroproteinuria en pacientes con, como mínimo, un factor de riesgo cardiovascular (ver sección 5.1).

- nefropatía glomerular no diabética manifiesta que está definida por 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 48 horas después del infarto de miocardio agudo.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

Ramipril puede tomarse antes, con o después de las comidas, ya que la ingesta de alimentos no modifica su biodisponibilidad (ver sección 5.2).

Los comprimidos se deben tragar con agua. No se deben masticar o machacar.

Ramipril Aurovitas 5 mg comprimidos:

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

Ramipril Aurovitas 10 mg comprimidos

Esta dosis no es adecuada para dosis menores de 5 mg.

Adultos

Pacientes en tratamiento con diuréticos:

Tras el inicio del tratamiento con ramipril se puede producir hipotensión, que es más probable en los pacientes que estén recibiendo diuréticos de manera concomitante. Por lo tanto, se recomienda precaución, ya que estos pacientes podrían presentar una depleción de volumen y/o sales.

Si es posible, se debe suspender el tratamiento con diuréticos entre dos y tres días antes del comienzo del tratamiento con ramipril (ver sección 4.4).

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

Hipertensión

La dosis se debe individualizar según el perfil del paciente (ver la sección 4.4) y los valores de presión arterial.

Ramipril se puede emplear en monoterapia o en combinación con otros tipos de medicamentos antihipertensivos (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

Dosis inicial:

Ramipril 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 se puede duplicar a intervalos de dos a cuatro semanas hasta alcanzar progresivamente la presión arterial deseada; la dosis máxima permitida de ramipril 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 una vez al día.

Ajuste de la dosis y dosis de mantenimiento:

Dependiendo de la tolerabilidad del paciente al principio activo, se debe aumentar gradualmente la dosis. Se recomienda duplicar la dosis una vez transcurridas una o dos semanas de tratamiento y, transcurridas otras dos a tres semanas, aumentarla hasta la dosis de mantenimiento deseada de 10 mg de ramipril una vez al día.

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

Tratamiento de la enfermedad renal

En los 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 con diabetes y como mínimo un factor de riesgo cardiovascular

Dosis inicial:

La dosis inicial recomendada es de 2,5 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 diaria de ramipril 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 cardiaca sintomática

Dosis inicial:

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

Ajuste de la dosis y dosis de mantenimiento:

Ramipril se debe ajustar duplicando su dosis cada una a dos semanas hasta una dosis diaria máxima de 10 mg. Se recomiendan dos tomas al día.

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

Dosis inicial:

Transcurridas 48 horas del infarto de miocardio en un paciente clínica y hemodinámicamente estable, la dosis inicial recomendada 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, con aumento después 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 se puede elevar la dosis a 2,5 mg dos veces al día, se debe abandonar el tratamiento. Por el momento, no se dispone de experiencia suficiente en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca 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

En los pacientes con insuficiencia renal, su dosis diaria se debe basar en el aclaramiento de creatinina (ver la 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 diaria máxima es de 10 mg;
- si el aclaramiento de creatinina se encuentra entre 30 y 60 ml/min, no es necesario ajustar la dosis inicial (2,5 mg/día); la dosis diaria máxima es de 5 mg;
- si el aclaramiento de creatinina se encuentra entre 10 y 30 ml/min, la dosis inicial será de 1,25 mg/día y la dosis diaria máxima de 5 mg;

- en los pacientes hipertensos en hemodiálisis: el ramipril es escasamente dializable; la dosis inicial será de 1,25 mg/día y la dosis diaria máxima de 5 mg; el medicamento se administrará unas horas después de la hemodiálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2)

En pacientes con insuficiencia hepática, sólo se debe iniciar el tratamiento con ramipril bajo estrecha supervisión médica y con una dosis diaria máxima de 2,5 mg de ramipril.

Pacientes de edad avanzada

Las dosis iniciales deben ser más bajas y su ajuste posterior más gradual, dada la mayor probabilidad de efectos secundarios, en especial en los pacientes de edad muy avanzada y de estado delicado. Se debe considerar 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. Los datos actualmente disponibles se incluyen en las secciones 4.8, 5.1, 5.2 y 5.3, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica específica.

Forma de administración

Vía oral.

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 angiotensina).
- Antecedentes de angioedema (hereditario, idiopático o debido a un angioedema previo con inhibidores de la ECA o ARAII).
- Uso concomitante con el tratamiento con sacubitrilo/valsartán. El tratamiento con ramipril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitrilo/valsartán (ver 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.
- Segundo y tercer trimestres 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 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 Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los inhibidores de la ECA/ARAI, 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, se debe interrumpir

inmediatamente el tratamiento con los inhibidores de la ECA/ARAII 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 corren el riesgo de 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 cardiaca 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 funcional.
- pacientes con depleción de líquidos o sales, real o posible (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 cardiaca se recomienda sopesar cuidadosamente dicha medida correctora frente al riesgo de sobrecarga de volumen).

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). Por lo tanto, 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 la 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 estrecha y frecuente monitorización 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.

Insuficiencia cardiaca pasajera o persistente después de un infarto de miocardio

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

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

Pacientes de edad avanzada

Ver la sección 4.2.

Cirugía

Se recomienda la suspensión del tratamiento con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tales como ramipril cuando sea posible un día antes de la cirugía.

Control de la función renal

Se debe vigilar 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 cardiaca congestiva o después de un trasplante renal.

Hipersensibilidad/Angioedema

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

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitrilo/valsartán está contraindicado debido al riesgo elevado de sufrir angioedema. El tratamiento con sacubitrilo/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 sacubitrilo/valsartán (ver las secciones 4.3 y 4.5).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (p. ej., 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 (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un inhibidor de la ECA.

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

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, incluyendo ramipril (ver sección 4.8). Estos pacientes aquejaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos).

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, se debe considerar la suspensión temporal de ramipril.

Potasio en sangre

Los inhibidores de la ECA pueden producir 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 (incluyendo los sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio, trimetoprim o cotrimoxazol, también conocido como trimetoprim/sulfametoxazol, y en especial antagonistas de la aldosterona o bloqueantes del receptor de la angiotensina, se puede dar hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueantes del receptor de la angiotensina se deben usar con precaución en pacientes que reciben inhibidores de la ECA, y se debe controlar la función renal y el potasio en sangre (ver sección 4.5).

Control de electrolitos: Hiponatremia

En algunos pacientes en tratamiento con ramipril se ha observado síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) y posterior hiponatremia. Se recomienda controlar regularmente los niveles de sodio en suero en pacientes de edad avanzada y en otros pacientes con riesgo de hiponatremia.

Neutropenia/agranulocitosis

Se han observado casos raros de neutropenia/agranulocitosis, así como trombocitopenia y anemia, y también se ha notificado depresión de médula ósea. Se recomienda controlar el recuento leucocitario para poder detectar una posible leucopenia. Se recomienda un control más frecuente en la fase inicial del tratamiento y en los pacientes con deterioro de la función renal, en aquéllos con enfermedad del colágeno concomitante (p.ej., 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.

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. 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

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).

Combinaciones contraindicadas

Los tratamientos extracorpóreos que resultan en el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente, como la diálisis o la hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (p.ej., membranas de poliacrilonitrilo) y la aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano, dado el aumento del riesgo de reacciones anafilactoides graves (ver sección 4.3). Si se precisara un tratamiento de esta clase, se debe considerar la posibilidad de utilizar un tipo diferente de membrana de diálisis o una familia diferente de agentes antihipertensivos.

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema:

El uso de inhibidores de la ECA con sacubitrilo/valsartán está contraindicado debido al aumento del riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.4).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (tales como sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina pueden dar lugar a un aumento del riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

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

Aunque el potasio en sangre generalmente permanece dentro de los límites normales, en algunos pacientes tratados con ramipril se puede producir hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., 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 trimetoprim y cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprim 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 estuviese indicado, se deben utilizar con precaución y con un control frecuente del potasio en sangre.

Ciclosporina:

Durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con ciclosporina se puede producir hiperpotasemia. Se recomienda controlar el potasio en sangre.

Heparina:

Durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con heparina se puede producir hiperpotasemia. Se recomienda controlar el potasio en sangre.

Cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol):

Pacientes en uso concomitante con cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) pueden sufrir un aumento del riesgo de hiperpotasemia (ver sección 4).

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

Cabe esperar un mayor riesgo de hipotensión (para los diuréticos, ver sección 4.2).

Vasopresores simpaticomiméticos y otras sustancias (p.ej., isoproterenol, dobutamina, dopamina, adrenalina), que pueden reducir el efecto antihipertensivo de ramipril:

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 éste. Deben vigilarse los niveles de litio.

Agentes antidiabéticos, incluyendo la insulina:

Pueden producirse reacciones hipoglucémicas. Se recomienda la determinación periódica de la glucemia.

Antiinflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico:

Cabe esperar una disminución del efecto antihipertensivo de ramipril. 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.

Inhibidores de neprilisina (NEP):

Se ha notificado un aumento del riesgo de angioedema por el uso concomitante de inhibidores de la ECA e inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP) como racecadotril (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A menos 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, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con los inhibidores de la ECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

La exposición a tratamientos con inhibidores de la ECA/Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARAI) 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 sección 5.3 “Datos preclínicos sobre 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 recién nacidos 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

No se recomienda el uso de ramipril durante la lactancia debido a la escasa información disponible en relación a su uso durante la misma (ver sección 5.2) y son preferibles los tratamientos alternativos que tengan un perfil de seguridad mejor establecido para su uso durante la lactancia, especialmente si se trata de un recién nacido o un prematuro.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Este efecto adverso 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

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de ramipril incluye tos seca persistente y reacciones derivadas de la hipotensión. Las reacciones adversas graves incluyen angioedema, hiperpotasemia, insuficiencia renal o hepática, pancreatitis, reacciones cutáneas graves y neutropenia/agranulocitosis.

Tabla de reacciones adversas

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	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		Eosinofilia	Disminución del recuento leucocitario (incluyendo neutropenia o agranulocitosis), disminución del recuento eritrocitario, disminución de la hemoglobina, disminución del recuento de plaquetas		Insuficiencia de la médula ósea, pancitopenia, anemia hemolítica
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>					Reacciones anafiláctica o anafilactoide, aumento de anticuerpos monoclonales
<i>Trastornos endocrinos</i>					Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Aumento del potasio en sangre	Anorexia, disminución del apetito			Disminución del sodio en sangre
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Depresión, ansiedad, nerviosismo, intranquilidad, alteración del sueño, incluyendo somnolencia	Estado confusional		Trastorno de la atención

<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea, mareo	Vértigo, parestesia, ageusia, disgeusia	Temblor, trastorno del equilibrio		Isquemia cerebral incluidos ictus isquémico y ataque isquémico transitorio, dificultad en la destreza psicomotora, sensación de quemazón, parosmia
<i>Trastornos oculares</i>		Alteraciones de la visión, incluyendo visión borrosa	Conjuntivitis		
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>			Disminución de la audición, acúfenos		
<i>Trastornos cardiacos</i>		Isquemia miocárdica incluyendo angina de pecho o infarto de miocardio, taquicardia, arritmia, palpitaciones, edema periférico			
<i>Trastornos vasculares</i>	Hipotensión, hipotensión ortostática, síncope	Rubor	Estenosis vascular, hipoperfusión, vasculitis		Fenómeno de Raynaud
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Tos irritativa no productiva, 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 mortal con inhibidores de la ECA), aumento de enzimas pancreáticas, angioedema de intestino delgado, dolor abdominal superior incluyendo gastritis, estreñimiento, sequedad de boca	Glositis		Estomatitis aftosa

<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Aumento de enzimas hepáticas y/o de la bilirrubina conjugada	Ictericia colestásica, lesión hepatocelular		Fallo hepático agudo, hepatitis colestásica o citolítica (en casos muy excepcionales, de desenlace mortal)
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Exantema, en particular maculo-papular	Angioedema; muy excepcionalmente, la obstrucción de la vía aérea como consecuencia del angioedema podría tener un desenlace mortal; prurito; hiperhidrosis	Dermatitis exfoliativa, urticaria, onicolisis	Reacción de fotosensibilidad	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pénfigo, agravamiento de la psoriasis, dermatitis psoriasiforme, exantema o enantema penfigoide o liquenoide, alopecia
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Espasmos musculares, mialgia	Artralgia			
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Insuficiencia renal, incluyendo fallo renal agudo, aumento de la diuresis, 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 ha monitorizado la seguridad de ramipril en 325 niños y adolescentes, de edades comprendidas entre 2 y 16 años, en dos ensayos clínicos. Mientras la naturaleza y la gravedad de los efectos adversos es igual que para los adultos, la frecuencia de los siguientes efectos adversos es mayor en niños:

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

El perfil de seguridad general para ramipril en población pediátrica 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 a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Los síntomas asociados con la sobredosis con inhibidores de la ECA pueden incluir vasodilatación periférica excesiva (con hipotensión marcada, shock), bradicardia, trastornos electrolíticos e insuficiencia renal.

Tratamiento

Se debe vigilar 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, incluyendo la administración de agonistas alfa-1 adrenérgicos o de angiotensina II (angiotensinamida). El ramiprilato, metabolito activo de ramipril, se elimina con dificultad de la circulación general por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la ECA, solos, código ATC: C09A A05.

Mecanismo de acción

El ramiprilato, el metabolito activo del profármaco ramipril, inhibe la enzima dipeptidilcarboxipeptidasa I (sinónimos: enzima convertidora de angiotensina; quininasa 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 una vasodilatación.

Dado que la angiotensina II también estimula la liberación de aldosterona, el ramiprilato reduce la secreción de aldosterona. La respuesta media 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 da lugar a una reducción de la presión arterial en supino y en bipedestación sin un aumento compensador de la frecuencia cardiaca.

En la mayoría de los pacientes, el comienzo del efecto antihipertensivo de una dosis única se observa entre 1 y 2 horas después de la administración oral. El efecto máximo de una dosis única suele alcanzarse entre 3 y 6 horas después de la administración oral. El efecto antihipertensivo de una dosis única dura, por lo general, 24 horas.

El efecto antihipertensivo máximo del tratamiento continuado con ramipril se observa, por lo general, después de 3 a 4 semanas. Se ha demostrado que el efecto antihipertensivo se mantiene en el tratamiento a largo plazo de dos años de duración.

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

Insuficiencia cardiaca

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

Eficacia clínica y seguridad

Prevención cardiovascular/Nefroprotección

Se ha llevado a cabo un estudio preventivo controlado con placebo (estudio HOPE) en el que se añadió ramipril al tratamiento estándar en más de 9.200 pacientes. En dicho ensayo se incluyeron pacientes con aumento del riesgo de 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 estudio 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: resultados principales

	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
Infarto de miocardio	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	<0,001
Muertes por causas cardiovasculares	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	<0,001
Ictus	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	<0,001
Variables secundarias				
Muertes por cualquier causa	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Necesidad de revascularización	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
Hospitalización por angina inestable	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
Hospitalización por insuficiencia cardiaca	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
Complicaciones relacionadas con la diabetes	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 10 mg de ramipril al tratamiento médico que estaban recibiendo los pacientes en comparación con placebo en 3.577 pacientes de, como mínimo, 55 años (sin límite superior de edad), de los que la mayoría presentaba diabetes de tipo 2 (y como mínimo otro factor de riesgo CV), eran normotensos o hipertensos.

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

El estudio REIN, multicéntrico, aleatorizado, 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 o hipertensos (de 18 a 70 años) con proteinuria leve (es decir, excreción urinaria media de proteínas >1 y <3 g/24 h) o 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 como consecuencia del beneficio observado en el grupo de 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, $p=0,038$. Por tanto, la diferencia entre los grupos fue de 0,34 [0,03-0,65] al mes y de unos 4 ml/min/año; el 23,1% de los pacientes del grupo de ramipril alcanzó la 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. al 45,5% en el grupo de placebo ($p=0,02$).

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

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial), 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, insuficiencia renal aguda 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 secundaria tras infarto agudo de miocardio

El estudio 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 del 95% [11-40%]).

Población pediátrica

En un estudio clínico, aleatorizado, doble ciego con 244 pacientes pediátricos con hipertensión (73% hipertensión primaria), en edad comprendida entre 6 y 16 años, los pacientes recibieron una dosis baja, media o alta de ramipril para alcanzar concentraciones plasmáticas de ramiprilato correspondiente a un rango de dosis en el adulto de 1,25 mg, 5 mg y 20 mg según el peso corporal. Al finalizar 4 semanas de tratamiento, ramipril fue ineficaz en el objetivo de disminución de la presión sanguínea sistólica, pero sí disminuyó la presión diastólica con la dosis más alta. A dosis medias y altas de ramipril se observan una reducción significativa de la presión sanguínea sistólica y diastólica en niños con hipertensión confirmada.

Este efecto no se vio después de 4 semanas de un estudio de retirada, doble ciego, aleatorizado, a dosis escalonadas en 218 pacientes pediátricos en edades entre 6 y 16 años (75% de hipertensión primaria), donde se demostró un pequeño efecto rebote tanto de la presión diastólica como de la sistólica pero no con un retorno basal estadísticamente significativo en los tres niveles de dosis analizados (dosis baja (0,625 mg-2,5 mg), dosis media (2,5 mg-10 mg) o dosis altas (5 mg-20 mg) de ramipril según peso. Ramipril no tuvo una respuesta de dosis lineal en estudios de población pediátrica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética y Metabolismo

Absorción

Tras su administración oral, ramipril se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal: las concentraciones plasmáticas máximas de ramipril se alcanzan en 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 de ramiprilato, el único metabolito activo de ramipril, se alcanzan 2-4 horas después de la toma del producto. Las concentraciones plasmáticas de 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 de ramipril es de, aproximadamente, el 73%, y la de ramiprilato del 56%.

Biotransformación

El ramipril se metaboliza casi completamente a ramiprilato, al éster dicetopiperazina, al ácido dicetopiperazina y a 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 una dosis diaria 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 única oral de ramipril produjo niveles indetectables de ramipril y su metabolito en leche materna. Sin embargo, no se conoce el efecto de dosis múltiples.

Pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2)

La eliminación renal de ramiprilato es menor en los pacientes con insuficiencia renal, estando la eliminación de 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.

Lactancia

Una dosis única oral de ramipril produjo niveles indetectables de ramipril y su metabolito en leche materna. Sin embargo, no se conoce el efecto de dosis múltiples.

Población pediátrica

Se ha estudiado el perfil farmacocinético de ramipril en 30 pacientes pediátricos hipertensos, con edades comprendidas entre 2 y 16 años y con un peso mayor a 10 kg. Tras dosis de 0,05 a 0,2 mg/kg, ramipril se metabolizó rápidamente y en gran parte a ramiprilato. La concentración plasmática máxima de ramiprilato se alcanzó entre las 2 y 3 horas. El aclaramiento de ramiprilato está altamente correlacionado con el registro de peso corporal ($p < 0,01$) así como con la dosis ($p < 0,001$). El aclaramiento y el volumen de distribución aumentaron al aumentar la edad del niño, para cada uno de los grupos de dosis.

La dosis de 0,05 mg/kg en niños alcanzó niveles de exposición comparables a los de los adultos tratados con 5 mg de ramipril. La dosis de 0,2 mg/kg en niños dio como resultado niveles de exposición más altos que los correspondientes a la máxima dosis recomendada de 10 mg por 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 ratas, perros y monos. 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 de 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. Las ratas, los perros y los monos 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 ratas machos o hembras.

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 mutagénesis utilizando diversos sistemas de ensayo no han mostrado signo alguno de que ramipril posea propiedades mutagénicas o genotóxicas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Almidón de maíz pregelatinizado
Lactosa monohidrato
Hidrógeno carbonato de sodio (E500)
Croscarmelosa sódica (E468)
Óxido de hierro rojo (E172) (sólo la dosis de 5 mg)
Estearil fumarato de sodio

6.2. Incompatibilidades

No se procede.

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 perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ramipril Aurovitas comprimidos está disponible en:

Blíster (PVC transparente/Aluminio).

Frasco de HDPE redondo opaco blanco con cierre de rosca de PP opaco blanco con lámina de sellado y relleno de rayón.

Tamaños de envase:

Blíster: 14, 28, 30, 56 y 98 comprimidos.

Frasco: 250 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos 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

Aurovitas Spain, S.A.U.

Avda. de Burgos, 16-D

28036 Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ramipril Aurovitas 5 mg comprimidos EFG: 81.444

Ramipril Aurovitas 10 mg comprimidos EFG: 81.445

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

Fecha de la primera autorización: Noviembre de 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).