



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

RAMIPRIL

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la ECA.
Código ATC: C09AA05.

3.1. Farmacodinamia

El ramipril es un inhibidor competitivo y selectivo de la enzima convertidora de la angiotensina I (IECA). Al inhibir la IECA e impedir con ello la transformación de angiotensina I en angiotensina II, se reduce el efecto vasopresor asociado a ésta y su actividad estimulante sobre la corteza suprarrenal, lo cual conduce a supresión de la secreción de aldosterona y de su acción elevadora del volumen sanguíneo. El resultado final será la disminución de la resistencia vascular periférica y, consecuentemente, de la presión arterial.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Tras su administración oral, ramipril se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal: las concentraciones plasmáticas máximas de 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 significativo 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%, mientras que la de ramiprilato se encuentra en torno al 56%.

Biotransformación

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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Insuficiencia renal

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.

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.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones expuestos por 18 y 24 meses, respectivamente, a dosis diarias de ramipril equivalentes a 200 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) resultaron negativos, al igual que las pruebas de mutagenicidad realizadas (ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón, ensayo *in vitro* de síntesis de ADN no programada en celulares humanas, ensayo *in vitro* de mutación genética directa en células ováricas de hámster chino y test de Ames).

En los estudios de reproducción no hubo evidencias de teratogenicidad en ratas y monos con dosis de ramipril 400 veces la DMRH, ni en conejos con dosis 2 veces la DMRH. Tampoco se registraron trastornos de la fertilidad en los ensayos respectivos.

4. INDICACIONES

Tratamiento de hipertensión arterial.

Tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva.

Prevención y tratamiento de la disfunción ventricular progresiva, insuficiencia cardíaca y re-infartos en pacientes post-infartados.

Nefroprotección en pacientes con insuficiencia renal crónica leve a moderada (depuración de creatinina: 20 - 70 mL/min por 1.73 m² de superficie corporal) y en pacientes diabéticos no insulino dependientes normotensos o hipertensos.

Prevención del infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y reducción de la necesidad de procedimientos de revascularización en pacientes con riesgo cardiovascular elevado.

Prevención del infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en pacientes diabéticos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Hipertensión arterial

2,5 - 10 mg/día, como dosis simple diaria o dividida.

Insuficiencia cardíaca congestiva

2,5 - 10 mg/día, como dosis simple diaria o dividida. En pacientes con insuficiencia clases II y III de la NYHA (New York Heart Association) se recomienda una dosis inicial de 1,25 mg/día.

Prevención y tratamiento de la disfunción ventricular progresiva, insuficiencia cardíaca y re-infartos en pacientes post-infartados

2,5 - 10 mg/día, como dosis simple diaria o dividida.

Nefroprotección en pacientes con insuficiencia renal crónica leve a moderada y en pacientes diabéticos no insulino dependientes normotensos o hipertensos

1,25 mg/día (dosis máxima: 5 mg/día).

Prevención del infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y reducción de la necesidad de procedimientos de revascularización en pacientes con riesgo cardiovascular elevado

10 mg/día.

Prevención del infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en pacientes diabéticos

10 mg/día.

5.2. Dosis máxima

10 mg. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal, su dosis diaria se basará en el aclaramiento de creatinina.

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;





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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: 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.

Insuficiencia hepática

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.

Edad avanzada (≥ 65 años)

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.

Deberá considerarse una dosis inicial reducida, de 1.25 mg.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ramipril en pacientes pediátricos.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con medio vaso con agua, con o sin las comidas y a la misma hora del día durante todo el tratamiento.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Eosinofilia.

Raras: Disminución del recuento de leucocitos (incluyendo: neutropenia o agranulocitosis), eritrocitos, hemoglobina y plaquetas.

Frecuencia no conocida: Anemia hemolítica, insuficiencia de la médula ósea, pancitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Angioedema.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica/anafilactoide, aumento de anticuerpos antinucleares.

Trastornos endocrinos

Frecuencia no conocida: Síndrome de inadecuada secreción de hormona antidiurética.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Disminución del apetito, anorexia.

Frecuentes: Hiperpotasemia.

Frecuencia no conocida: Hiponatremia.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Estado de ánimo depresivo, ansiedad, nerviosismo, inquietud, trastornos del sueño (incluyendo somnolencia), disminución de la libido, disfunción eréctil.

Raras: Confusión.

Frecuencia no conocida: Trastornos de atención.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Parestesia, ageusia, disgeusia.

Frecuentes: Cefalea, mareo.

Raras: Temblor, trastornos del equilibrio.

Frecuencia no conocida: Isquemia cerebral (incluyendo accidente cerebrovascular isquémico y ataque isquémico transitorio), trastornos psicomotores, sensación de quemazón, parosmia.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Trastornos visuales (incluyendo visión borrosa).

Raras: Conjuntivitis.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Vértigo.

Raras: Trastornos auditivos, tinnitus.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Arritmias, taquicardia, palpitaciones, isquemia miocárdica (incluyendo angina de pecho o infarto de miocardio).

Raras: Estenosis valvular, hipoperfusión.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Rubor, edema periférico.

Frecuentes: Hipotensión, síncope.

Raras: Vasculitis, estenosis vascular, hipoperfusión.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Frecuencia no conocida: Fenómeno de Raynaud.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Congestión nasal, broncoespasmo (incluyendo empeoramiento del asma).

Frecuentes: Tos irritativa no productiva, sinusitis, bronquitis, disnea.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Sequedad bucal, disgeusia, ageusia, dolor abdominal superior, gastritis, estreñimiento, angioedema intestinal, pancreatitis.

Frecuentes: Náuseas, vómito, dispepsia, malestar abdominal, diarrea.

Raras: Glositis.

Frecuencia no conocida: Estomatitis aftosa.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Aumento de enzimas hepáticas, aumentos de bilirrubina.

Raras: Ictericia colestásica, daño hepatocelular.

Frecuencia no conocida: Insuficiencia hepática aguda, hepatitis colestásica o citolítica (ocasionalmente fatal).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Hiperhidrosis, prurito, angioedema.

Frecuentes: Erupción (incluida erupción maculopapular).

Raras: Dermatitis exfoliativa, urticaria, onicólisis.

Muy raras: Reacciones de fotosensibilidad.

Frecuencia no conocida: Eritema multiforme, pénfigo, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, exantema penfigoide o liquenoide, dermatitis psoriasiforme, agravamiento de psoriasis pre-existente, alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Artralgia.

Frecuentes: Espasmos musculares, mialgia.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Aumento de la producción de orina, empeoramiento de proteinuria pre-existente, falla renal aguda.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuencia no conocida: Ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Dolor de pecho, fatiga.

Poco frecuentes: Pirexia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Raras: Astenia.

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: Aumento de enzimas pancreáticas, aumentos de creatinina, aumentos de urea en sangre.

Frecuentes: Elevación del potasio en sangre, elevación de las enzimas hepáticas y/o de la bilirrubina conjugada.

Frecuencia no conocida: Disminución del sodio en sangre.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La co-administración de ramipril y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), en especial en pacientes con depleción de volumen o deshidratados, ancianos o con función renal comprometida, puede conducir a falla renal aguda. Adicionalmente, se ha descrito que los AINEs pueden disminuir la eficacia antihipertensiva de los inhibidores de la ECA.

El uso simultáneo de ramipril y diuréticos ahorradores de potasio (como: amilorida y espironolactona), suplementos de potasio u otros fármacos que aumentan el potasio sérico (como: trimetoprim, AINEs, ciclosporina o la heparina y sus derivados, entre otros) puede conducir a hiperpotasemia.

En pacientes tratados con litio se han reportado aumentos de sus niveles séricos y riesgos de toxicidad por el uso concomitante de inhibidores de la ECA.

El uso conjunto de ramipril y antagonistas de los receptores de angiotensina II (como: losartán y similares) puede incrementar por sinergismo el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y falla renal aguda.

En pacientes diabéticos que reciben insulina o hipoglicemiantes orales los inhibidores de la ECA aumentan el riesgo de hipoglicemia.

El uso combinado de ramipril y otros agentes con actividad vasodilatadora (incluido el alcohol) o con diuréticos incrementa el efecto hipotensor.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Los vasopresores simpaticomiméticos y otros agentes como isoproterenol, dobutamina, dopamina y adrenalina pueden reducir el efecto antihipertensivo del ramipril.

El uso de ramipril con alopurinol, inmunosupresores, corticosteroides, procainamida, citostáticos y otros fármacos con potencial para alterar el hemograma aumenta riesgo de discrasias sanguíneas.

El uso simultáneo de ramipril e inhibidores de la neprilisina (como: sacubitril y racecadotril), inhibidores de la proteína mTOR (como: sirolimus y everolimus) o vildagliptina incrementa el riesgo de angioedema.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Con el uso de inhibidores de la ECA puede ocurrir hipotensión sintomática en pacientes con depleción de volumen debida a terapia diurética prolongada, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea severa o vómitos intensos. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (con o sin insuficiencia renal concomitante) puede presentarse hipotensión excesiva, ocasionalmente asociada a oliguria, azotemia progresiva y, raras veces, falla renal aguda y muerte. Por ello, el uso de ramipril en estos pacientes debe realizarse bajo estrecha vigilancia médica, en especial durante las primeras 2 semanas del tratamiento o cuando se requieran modificaciones del mismo o ajustes de dosificación. Previo al inicio del tratamiento, así mismo, se debe corregir cualquier desequilibrio hidro-electrolítico pre-existente si lo hubiese.

En tratamientos con otro inhibidor de la ECA (captopril) se han descrito casos de neutropenia y agranulocitosis cuya incidencia parece asociarse a la presencia de insuficiencia renal y/o enfermedades vasculares del colágeno (como lupus eritematoso sistémico o esclerodermia). Por lo tanto, y aun cuando no se conoce de manera concluyente el potencial del ramipril para causar estas reacciones, se debe considerar su posibilidad y, en tal sentido, usar el producto con precaución en pacientes con dichos factores de riesgo y, además, vigilar con frecuencia sus cuentas de glóbulos blancos.

En pacientes cuya función renal depende de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (como el caso de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa o de enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal) el uso de inhibidores de la ECA se ha asociado a deterioro





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

de la función renal con posibilidad de falla renal aguda y muerte. Debido a ello, el uso de ramipril en estos pacientes amerita precaución extrema y control periódico de la función renal. En algunos casos podría resultar necesario reducir la dosis o suspender el tratamiento.

Dado que con ramipril puede ocurrir hiperpotasemia, en especial en pacientes con disfunción renal, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus o que reciben tratamiento con productos que incrementan el potasio sérico (ver: INTERACCIONES), se recomienda usar con precaución en tales casos y controlar periódicamente los niveles de potasio.

En pacientes tratados con inhibidores de la ECA se han descrito casos raros de ictericia colestásica que en ocasiones progresan a necrosis hepática fulminante potencialmente fatal. Por ello, durante el tratamiento con ramipril se debe vigilar con frecuencia la función hepática en todos los pacientes y si se presenta alguna alteración (como ictericia o un aumento importante de transaminasas), suspender de inmediato el uso del producto, realizar las pruebas diagnósticas pertinentes y establecer las medidas terapéuticas que correspondan.

Debido al riesgo de reacciones anafilácticas/anafilactoides y angioedema asociado al uso de inhibidores de la ECA en general, los pacientes que reciben ramipril debe ser advertidos de la importancia de suspender la medicación y notificar de inmediato al médico si durante el tratamiento se presentan manifestaciones que sugieran hipersensibilidad, como: hinchazón de la cara, los párpados, la nariz, la boca, la lengua o la garganta y dificultad para tragar o respirar.

Antes de iniciar un tratamiento con ramipril en mujeres de edad fértil se debe descartar la posibilidad de un embarazo inadvertido y, así mismo, procurar evitarlo durante el uso del producto. Si se detecta un embarazo durante el tratamiento se debe discontinuar de inmediato el ramipril y considerar una terapia alternativa.

En individuos de raza negra el efecto hipotensor de los inhibidores de la ECA puede resultar inferior al observado en pacientes de otras razas.

La eficacia y seguridad del ramipril en menores de 18 años no ha sido establecida.

8.2. Embarazo

Aunque no se ha evidenciado teratogenicidad en los ensayos experimentales con ramipril, existe evidencia clínica de toxicidad fetal (falla renal aguda, oligohidramnios, hipoplasia pulmonar, retrasos de la osificación craneal y muerte) y neonatal (hipoplasia craneana, hipotensión, falla renal, anuria y muerte) asociada al uso en embarazadas de agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el ramipril se excreta en la leche materna, ni se dispone de información sobre su seguridad durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es improbable que ramipril altere la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Al conducir o utilizar maquinaria, se debe tener en cuenta que durante el tratamiento pueden aparecer eventos adversos como mareo, fatiga, temblores, lo que puede alterar la capacidad de reacción.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al ramipril o a otros inhibidores de la ECA y a los excipientes de la formulación.

Antecedentes de angioedema.

Estenosis bilateral importante de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en caso de que funcione un solo riñón.

Ramipril no se debe emplear en pacientes en situaciones de hipotensión o de inestabilidad hemodinámica.

Embarazo.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Las manifestaciones clínicas de una sobredosis de ramipril pueden incluir: hipotensión arterial severa, bradicardia, estupor, trastornos electrolíticos, shock circulatorio y falla renal aguda.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguidas por tratamiento sintomático y de soporte, con vigilancia continua de los signos vitales, los electrolitos séricos, la presión arterial y la función renal. En presencia de hipotensión grave manejar con posición trendelenburg, fluidoterapia IV (solución salina normal) y, en casos extremos, aminas vasopresoras. Se desconoce la utilidad de la hemodiálisis para remover el fármaco circulante y sus metabolitos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: ORAL.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

Antecedentes de angioedema.

Estenosis bilateral importante de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en caso de que funcione un solo riñón.

Hipotensión.

Embarazada.

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

OCTUBRE de 2022



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

