

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ramipril/Hidroclorotiazida Normon 2,5 mg/12,5 mg comprimidos EFG
Ramipril/Hidroclorotiazida Normon 5 mg/25 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ramipril/Hidroclorotiazida Normon 2,5 mg/12,5 mg comprimidos:
Cada comprimido contiene 2,5 mg de ramipril y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Ramipril/Hidroclorotiazida Normon 5 mg/25 mg comprimidos:
Cada comprimido contiene 5 mg de ramipril y 25 mg de hidroclorotiazida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Ramipril/Hidroclorotiazida Normon 2,5 mg/12,5 mg comprimidos:

Comprimidos de color blanco, elíptico, biconvexo grabados con las letras “R H” con barra de ranura en una cara y anónimo en la otra. El diámetro del comprimido es 8,2 x 4,1 mm ± 10%..

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

Ramipril/Hidroclorotiazida Normon 5 mg/25 mg comprimidos:

Comprimidos de color blanco, elíptico, biconvexo, grabados con las letras “R H” con barra de rotura en una cara y anónimo en la otra. El diámetro del comprimido es 10,2 x 5,1 mm ± 10%..

Los comprimidos se pueden dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de hipertensión. Esta combinación a dosis fijas está indicada en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con ramipril o con hidroclorotiazida en monoterapia.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Se recomienda tomar Ramipril/Hidroclorotiazida Normon una vez al día, a la misma hora, generalmente por la mañana.

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

Ramipril/Hidroclorotiazida Normon debe ingerirse con líquido. No debe masticarse o machacarse.

Adultos:

Debe individualizarse la dosis según el perfil del paciente (ver sección 4.4) y los valores de presión arterial.

Por lo general, se recomienda la administración de la combinación fija de ramipril e hidroclorotiazida tras el intento de ajuste de la dosis de uno de sus componentes individuales.

Ramipril/Hidroclorotiazida Normon debe iniciarse a la dosis más baja posible. Si es necesario, puede aumentarse progresivamente la dosis para alcanzar la presión arterial deseada; las dosis máximas permitidas son de 10 mg de ramipril y 25 mg de hidroclorotiazida al día.

Poblaciones especiales:

Pacientes tratados con diuréticos

Se recomienda precaución en los pacientes que están siendo tratados a la vez con diuréticos, ya que al iniciarse el tratamiento podría producirse hipotensión. Antes de comenzar el tratamiento con Ramipril/Hidroclorotiazida Normon debe considerarse la reducción de la dosis del diurético o la suspensión de éste.

En caso de que la interrupción no sea posible, se recomienda que el tratamiento se inicie con la dosis más baja posible de ramipril (1,25 mg al día) en una combinación libre. Se recomienda que, posteriormente, se cambie a una dosis inicial diaria de no más de 2,5 mg de ramipril/12,5 mg de hidroclorotiazida.

Pacientes con insuficiencia renal

Ramipril/Hidroclorotiazida Normon está contraindicado en la insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) ya que contiene de hidroclorotiazida (ver sección 4.3). Los pacientes que tengan afectada la función renal podrían precisar una reducción de la dosis de Ramipril/Hidroclorotiazida Normon. Los pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min sólo deben recibir tratamiento con la dosis fija más baja de la combinación de ramipril e hidroclorotiazida después de la administración de ramipril en monoterapia. Las dosis permitidas máximas son de 5 mg de ramipril y 25 mg de hidroclorotiazida al día.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de grado leve a moderado, sólo deberá iniciarse el tratamiento con Ramipril/Hidroclorotiazida Normon bajo estrecha supervisión médica y con unas dosis diarias máximas de 2,5 mg de ramipril y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Ramipril/Hidroclorotiazida Normon está contraindicado en la insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Pacientes con edad avanzada

Las dosis iniciales deben ser más bajas y su ajuste posterior más gradual, dada la mayor probabilidad de efectos indeseable, en especial en los pacientes de edad muy avanzada y de estado delicado.

Población pediátrica

Ramipril/Hidroclorotiazida Normon no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

Forma de administración:

Uso oral

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo ramipril o a cualquier otro inhibidor de la ECA (enzima

conversora de la angiotensina), a la hidroclorotiazida, otros diuréticos tiazídicos, sulfonamidas o cualquiera de los excipientes de Ramipril/Hidroclorotiazida Normon (ver sección 6.1)

- Antecedentes de angioedema (hereditario, idiopático o angioedema previo con inhibidores de la ECA o con antagonistas del receptor de la angiotensina II [ARA II])
- Uso concomitante de sacubitril/valsartán (ver secciones 4.4 y 4.5). El tratamiento con ramipril/hidroclorotiazida Normon no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (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
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6)
- Lactancia (ver sección 4.6)
- Insuficiencia renal grave, con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min en pacientes no dializados
- Trastornos electrolíticos clínicamente importantes que pudieran empeorar tras el tratamiento con Ramipril/Hidroclorotiazida Normon (ver sección 4.4)
- Insuficiencia hepática grave,
- Encefalopatía hepática.
- Está contraindicado el uso concomitante de Ramipril/Hidroclorotiazida Normon con medicamentos que contengan aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1)

Uso concomitante de sacubitril/valsartán. El tratamiento con ramipril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.4 y 4.5)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Toxicidad respiratoria aguda

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar ramipril/hidroclorotiazida Normon y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Cáncer de piel no-melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM (ver también sección 4.8).

Poblaciones especiales

Embarazo: No se debe iniciar ningún tratamiento con inhibidores de la ECA, como ramipril, o con antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con los inhibidores de la ECA/ARA II, las pacientes que estén planificando 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/ARA II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

- *Pacientes con un riesgo particular de hipotensión*
- *Pacientes con activación alta del sistema renina-angiotensina-aldosterona*

Pacientes con activación alta del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Los pacientes con activación alta del sistema renina-angiotensina-aldosterona pueden sufrir una disminución aguda pronunciada de la presión arterial y el empeoramiento 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 que funcione
- Pacientes con depleción de líquidos o sales, real o posible (incluidos los pacientes con diuréticos)
- Pacientes con cirrosis hepática y/o ascitis
- Durante 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.

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

La fase inicial de tratamiento requiere supervisión médica especial

- *Hiperaldosteronismo primario*

La combinación de ramipril + hidroclorotiazida no constituye un tratamiento de elección en el hiperaldosteronismo primario. Si se utiliza ramipril en combinación con hidroclorotiazida en un paciente con hiperaldosteronismo primario, se precisa un control cuidadoso de los niveles plasmáticos de potasio.

- *Pacientes de edad avanzada*

Ver sección 4.2.

- *Pacientes con enfermedad hepática*

Los trastornos electrolíticos consecuencia del tratamiento diurético, incluida la hidroclorotiazida, pueden provocar encefalopatía hepática en pacientes con hepatopatía.

Cirugía

Si es posible, se recomienda la suspensión del tratamiento con inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina, como ramipril, el día anterior a la intervención

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.

Insuficiencia renal

En pacientes con nefropatía, las tiazidas pueden empeorar una uremia. En los pacientes con insuficiencia renal puede producirse una acumulación de los efectos del principio activo. Si se observa una insuficiencia renal progresiva, evidenciada por la elevación del nitrógeno no proteico, se recomienda una reevaluación cuidadosa del tratamiento, considerando la suspensión del tratamiento diurético (ver sección 4.3).

Desequilibrio electrolítico

Al igual que sucede con cualquier paciente en tratamiento con diuréticos, deben realizarse determinaciones periódicas de los electrolitos séricos a intervalos adecuados. Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden provocar un desequilibrio hídrico o electrolítico (hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Aunque los diuréticos tiazídicos pueden producir hipopotasemia, la terapia concomitante con ramipril puede reducir la hipopotasemia inducida por el diurético. El riesgo de hipopotasemia es mayor en los pacientes con cirrosis hepática, en los pacientes con aumento rápido de la diuresis, en los pacientes que no están recibiendo los electrolitos adecuados y en los pacientes en tratamiento concomitante con corticoesteroides o con ACTH (ver sección 4.5). La primera determinación de los niveles plasmáticos de potasio deberá efectuarse en la primera semana siguiente al comienzo del tratamiento. Si se observaran unos niveles bajos de potasio, deberán corregirse.

Puede producirse una hiponatremia dilucional. La disminución de los niveles de sodio puede ser inicialmente asintomática, por lo que es esencial la determinación periódica de dichos niveles. Esta determinación debe ser más frecuente en los pacientes de edad avanzada y en los cirróticos.

Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede resultar en hipomagnesemia.

Potasio en sangre

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).

Control de Electrolitos: Hiperpotasemia

Se ha observado hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido Ramipril/Hidroclorotiazida Normon. Entre los pacientes con riesgo de hiperpotasemia se encuentran: pacientes con insuficiencia renal, pacientes mayores de 70 años, pacientes con diabetes mellitus no

controlada o en tratamiento con sales de potasio, diuréticos que retienen potasio y otros principios activos que elevan el potasio plasmático, o en situaciones tales como deshidratación, descompensación cardíaca aguda o acidosis metabólica, o en pacientes que toman otras sustancias asociadas con el aumento de potasio plasmático (p.ej., heparina, cotrimoxazol también conocido como trimetoprim/sulfametoxazol). Si se considera apropiado el uso concomitante de cualquiera de los agentes antes mencionados, se recomienda la determinación periódica del potasio sérico (ver sección 4.5).

Control de electrolitos: Hiponatremia

El síndrome de la secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) y posterior hiponatremia se ha observado en algunos pacientes tratados con ramipril. Se recomienda controlar los niveles séricos de sodio regularmente en los ancianos y en otros pacientes con riesgo de hiponatremia

Encefalopatía hepática

Los trastornos electrolíticos consecuencia del tratamiento diurético, incluida la hidroclorotiazida, pueden provocar encefalopatía hepática en pacientes con hepatopatía. En caso de encefalopatía hepática debe suspenderse de inmediato dicho tratamiento.

Hipercalcemia

La hidroclorotiazida estimula la reabsorción renal de calcio, por lo que puede provocar hipercalcemia. También puede interferir con los exámenes de la función paratiroidea.

Hipersensibilidad/Angioedema

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 hidroclorotiazida. El tratamiento con ramipril hidroclorotiazida 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

En caso de angioedema, se debe suspender el tratamiento con Ramipril/Hidroclorotiazida Normon.

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/Hidroclorotiazida Normon (ver sección 4.8). Estos pacientes presentaron el cuadro con 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 hiposensibilización, deberá considerarse la suspensión temporal de Ramipril/Hidroclorotiazida Normon.

Neutropenia/agranulocitosis

Se han notificado casos raros de neutropenia/agranulocitosis, así como también de 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 puedan alterar el cuadro hemático (ver secciones 4.5 y 4.8).

Derrame coroideo miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrasia, lo que resulta en derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen la aparición aguda de disminución de la agudeza visual o dolor ocular y suelen ocurrir en cuestión de horas a semanas de iniciar el tratamiento. Si no se trata el glaucoma agudo de ángulo cerrado puede conducir a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es dejar de tomar este medicamento lo más rápido posible. Si la presión intraocular se mantiene incontrolada puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos. Los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma de ángulo cerrado pueden incluir una historia de sulfonamida o alergia a la penicilina.

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.

Atletas

La hidroclorotiazida puede ocasionar resultados positivos en el control del dopaje.

Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con tiazidas puede modificar la tolerancia a la glucosa. Por ello, en los pacientes diabéticos puede ser necesario el ajuste de las dosis de insulina o de agentes hipoglucemiantes. Durante la terapia con tiazidas puede manifestarse una diabetes mellitus latente.

Se ha asociado el tratamiento con diuréticos tiazídicos con incrementos de los niveles de colesterol y triglicéridos. En algunos pacientes en tratamiento con tiazidas puede producirse hiperuricemia o empeorarse un ataque de gota.

Tos

Se ha observado 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.

Otros

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad en pacientes con o sin historia de alergia o de asma bronquial. Se ha notificado la posibilidad de empeoramiento o de activación del lupus sistémico eritematoso

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

Hay evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueantes de los receptores de la angiotensina II o aliskiren 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 de la RAAS a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueantes de los receptores de la angiotensina II o aliskiren (ver secciones 4.5 y 5.1) . Si se considera absolutamente necesaria la terapia de bloqueo dual, esto sólo debe ocurrir bajo supervisión de un especialista y bajo una estrecha vigilancia de la función renal , electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y bloqueantes de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

Advertencias sobre excipientes

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 clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina -angiotensina - aldosterona (RAAS) a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueantes de receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de reacciones adversas como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un único agente RAAS (ver secciones 4.3 , 4.4 y 5.1).

Combinaciones contraindicadas

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado debido al riesgo elevado de sufrir angioedema (ver las secciones 4.3 y 4.4). El tratamiento con ramipril no se debe iniciar hasta pasadas 36 horas de la última dosis de sacubitril/valsartán. Sacubitril/valsartán no se debe iniciar hasta pasadas 36 horas de la última dosis de Ramipril/Hidroclorotiazida Normon.

Tratamientos extracorpóreos que implican 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 graves (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.

Precauciones de empleo

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).

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 cilazapril. 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 cilazapril 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 cilazapril con los medicamentos mencionados anteriormente. Si el uso concomitante estuviese indicado, se utilizarán con precaución y con un control frecuente del potasio en sangre.

Sales de potasio, heparina, diuréticos que retienen potasio y otros principios activos que elevan el potasio plasmático (por ejemplo, antagonistas de la angiotensina II, trimetoprima, tacrolimus, ciclosporina): Puede producirse una hiperpotasemia, por lo que se precisa una estrecha vigilancia del potasio sérico.

Agentes antihipertensivos (por ejemplo, diuréticos) y otras sustancias 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 (adrenalina) que pueden reducir el efecto antihipertensivo del 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. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de la toxicidad del litio e incrementar el riesgo ya de por sí mayor de toxicidad del litio con los inhibidores de la ECA. Por tanto, no se recomienda la combinación de ramipril e hidroclorotiazida con litio.

Agentes antidiabéticos, incluida la insulina: Puede producirse hipoglucemia. La hidroclorotiazida puede reducir el efecto de los antidiabéticos. Por tanto, se recomienda un control exhaustivo de la glucemia en la fase inicial de la coadministración.

Antiinflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico: Cabe esperar la disminución del efecto antihipertensivo de Ramipril/Hidroclorotiazida Normon. 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.

Anticoagulantes orales: El uso concomitante de hidroclorotiazida puede reducir el efecto anticoagulante.

Corticoesteroides, ACTH, anfotericina B, carbenoxolona, grandes cantidades de regaliz, laxantes (en caso de uso prolongado) y otros diuréticos eliminadores de potasio o agentes reductores del potasio plasmático: aumento del riesgo de hipopotasemia.

Digitálicos, principios activos que se sabe que prolongan el intervalo QT y antiarrítmicos: en caso de trastornos electrolíticos (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia) puede incrementarse su toxicidad proarrítmica o reducirse su efecto antiarrítmico.

Metildopa: puede producirse hemólisis

Colestiramina y otros intercambiadores iónicos de administración enteral: reducción de la absorción de la hidroclorotiazida. Los diuréticos de tipo sulfamídico deben tomarse como mínimo una hora antes o 4 a 6 horas después de estos medicamentos.

Miorrelajantes de tipo curare: posibilidad de intensificación y prolongación del efecto miorrelajante.

Sales de calcio y medicamentos que aumentan el calcio plasmático: en caso de administración concomitante de hidroclorotiazida cabe esperar el aumento de las concentraciones séricas de calcio; en consecuencia, se precisa un control estrecho del calcio sérico.

Carbamazepina: riesgo de hiponatremia como consecuencia de un efecto aditivo con hidroclorotiazida.

Medios de contraste que contienen yodo: en caso de deshidratación inducida por diuréticos, incluida la hidroclorotiazida, hay un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, en especial si se emplean dosis importantes de medios de contraste que contienen yodo.

Penicilina: la hidroclorotiazida se elimina en el túbulo distal, lo que reduce la eliminación de la penicilina.

Quinina: la hidroclorotiazida reduce la eliminación de la uinina.

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.

Trimetoprim y en combinación de dosis fija con sulfametoxazol (Co-trimoxazol):

Los pacientes que toman cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) de forma concomitante pueden tener un mayor riesgo de hiperkalemia (ver sección 4.4).

Medicamentos que elevan el riesgo de angioedema

Inhibidores de mTOR o vildagliptina: es posible un mayor riesgo de angioedema en pacientes que toman medicamentos concomitantes, como los inhibidores de mTOR (p.ej., temsirolimus, everolimus, sirolimus) o vildagliptina. Debe tenerse precaución al iniciar el tratamiento (ver sección 4.4).

Inhibidores de neprilisina (INEP): se ha informado de la posibilidad de riesgo elevado de angioedema en pacientes en tratamiento concomitante con IECA e INEP como racecadotril (ver sección 4.4).

Sacubitril/valsartán: el uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado ya que eleva el riesgo de angioedema.

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de Ramipril/Hidroclorotiazida Normon 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 planificando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento

antihipertensivos alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse el tratamiento con inhibidores de la ECA y, si procede, iniciar 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 de 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 recién nacidos cuyas madres hayan sido tratadas con inhibidores de la ECA deben ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión, oliguria e hiperpotasemia (ver también las secciones 4.3 y 4.4).

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Hidroclorotiazida puede causar isquemia feto-placentaria y riesgo de retraso de crecimiento en casos de exposición prolongada durante el tercer trimestre de embarazo. Por otra parte, se han notificado casos raros de hipoglucemia y trombocitopenia en recién nacidos con exposición cercana al parto. Hidroclorotiazida puede reducir el volumen de plasma, así como el flujo de sangre uteroplacentario.

Lactancia

El uso de Ramipril/Hidroclorotiazida Normon está contraindicado durante el periodo de lactancia.

Ramipril e hidroclorotiazida son excretados por la leche materna siendo probables los efectos sobre el niño si se administra Ramipril e Hidroclorotiazida en mujeres lactantes.

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

Hidroclorotiazida se excreta por la leche materna. El uso de tiazidas durante la lactancia materna se ha asociado con una disminución o incluso con una supresión de la lactancia. Puede desarrollarse una hipersensibilidad a principios activos derivadas de sulfonamida, hipopotasemia e ictericia nuclear. Dada la posibilidad de sufrir reacciones adversas graves a ambos principios activos, se debe de tomar una decisión en relación a la interrupción de la lactancia o a la interrupción del tratamiento teniendo en cuenta la importancia de esta terapia para la madre.

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 son 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

Resumen del perfil de seguridad

En el perfil de seguridad de ramipril + hidroclorotiazida se han descrito reacciones adversas producidas en el contexto de hipotensión y/o depleción de líquidos como consecuencia del aumento de la diuresis. El

principio activo ramipril puede inducir tos seca persistente, mientras que el principio activo hidroclorotiazida puede conllevar a un deterioro del metabolismo de glucosa, lípidos y ácido úrico. Los dos principios activos ejercen efectos inversos entre sí sobre el potasio plasmático. Como reacciones adversas graves se han descrito angioedema o reacción anafiláctica, 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).

A continuación, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia

	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		Disminución del recuento leucocitario, disminución del recuento eritrocitario, disminución de hemoglobina, anemia hemolítica, disminución del recuento de plaquetas.		Insuficiencia de médula ósea, neutropenia incluyendo agranulocitosis, pancitopenia, eosinofilia. Hemoconcentración en el contexto de depleción de líquidos
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>				Reacciones anafilácticas o anafilactoides a ramipril o reacción anafiláctica a la hidroclorotiazida, elevación de anticuerpos antinucleares.
<i>Trastornos endocrinos</i>				Síndrome de secreción de hormona antidiurética inapropiada (SIADH)

	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Control inadecuado de la diabetes mellitus, disminución de la tolerancia a la glucosa, elevación de la glucemia, elevación del ácido úrico, empeoramiento de la gota, elevación de colesterol y/o triglicéridos y/o por la hidroclorotiazida	Anorexia, disminución del apetito. Disminución del potasio en sangre, sed por la hidroclorotiazida	Elevación del potasio en sangre por el ramipril	Disminución del sodio en sangre. Glucosuria, alcalosis metabólica, hipocloremia, hipomagnesemia, hipercalcemia, deshidratación por la hidroclorotiazida.
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Depresión, apatía, ansiedad, nerviosismo, trastorno del sueño, incluida somnolencia		Estado confusional, intranquilidad, trastorno de la atención
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea, mareos	Vértigo, parestesias, temblor, trastorno del equilibrio, sensación de quemazón, disgeusia, ageusia.		Isquemia cerebral, incluido ictus isquémico y ataque isquémico transitorio, afectación psicomotora, parosmia.
<i>Trastornos oculares</i>		Trastorno de la visión, incluida visión borrosa, conjuntivitis.		Xantopsia, disminución del lagrimeo por la hidroclorotiazida, glaucoma agudo de ángulo cerrado secundario y/o miopía aguda debido a la hidroclorotiazida. Derrame coroideo
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>		Acúfenos		Disminución de la audición

	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos cardiacos</i>		Isquemia miocárdica, incluida angina de pecho, taquicardia, arritmia, palpitaciones, edema periférico		Infarto de miocardio.
Trastornos vasculares		Hipotensión, hipotensión ortostática, síncope, rubor facial.		Trombosis en el contexto de depleción de líquidos grave, estenosis vascular, hipoperfusión, fenómeno de Raynaud, vasculitis.
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Tos irritativa no productiva, bronquitis	Sinusitis, disnea, congestión	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4).	Broncoespasmo, incluyendo agravamiento del asma. Alveolitis alérgica, edema pulmonar no cardiogénico por la hidroclorotiazida.
Trastornos gastrointestinales		Inflamación gastrointestinal, trastornos digestivos, molestias abdominales, dispepsia, gastritis, náuseas, estreñimiento. Gingivitis por la hidroclorotiazida.	Vómitos, estomatitis aftosa, glositis, diarrea, dolor en región abdominal superior, sequedad de boca.	Pancreatitis (en casos muy excepcionales se ha descrito pancreatitis con resultado de muerte con inhibidores de la ECA), elevación de enzimas pancreáticas, angioedema de intestino delgado. Sialoadenitis por la hidroclorotiazida

	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		Hepatitis colestásica o citolítica (en casos muy excepcionales, con resultado de muerte), elevación de enzimas hepáticas y/o de bilirrubina conjugada. Colecistitis litiásica por la hidroclorotiazida.		Insuficiencia hepática aguda, ictericia colestásica, lesión hepatocelular.
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Angioedema; muy excepcionalmente, la obstrucción de la vía aérea como consecuencia del angioedema podría tener un desenlace fatal; dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis, exantema, en particular maculopapular, prurito, alopecia.		Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pénfigo, empeoramiento de la psoriasis, dermatitis exfoliativa, reacción de fotosensibilidad, onicolisis, exantema o enentema penfigoide o liquenoide, urticaria. Lupus eritematoso sistémico por la hidroclorotiazida.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Mialgias		Artralgias, espasmos musculares. Debilidad muscular, rigidez musculoesquelética, tetania por hidroclorotiazida.

	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Insuficiencia renal, incluido fallo renal agudo, aumento de la diuresis, elevación de urea en sangre, elevación de creatinina en sangre.		Agravamiento de una proteinuria preexistente. Nefritis intersticial por la hidroclorotiazida.
<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>	Fatiga, astenia	Dolor torácico, fiebre		
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</i>				Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)

Descripción de determinadas reacciones adversas

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

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 derivados de la sobredosis con inhibidores de la ECA pueden consistir en vasodilatación periférica excesiva (con hipotensión marcada, shock), bradicardia, trastornos electrolíticos, insuficiencia renal, arritmia cardíaca, alteración de la conciencia (incluido coma), convulsiones de origen cerebral, paresias e íleo paralítico.

En pacientes predispuestos (por ejemplo, con hiperplasia prostática), la sobredosis de hidroclorotiazida puede inducir una retención urinaria aguda.

Tratamiento

Debe 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: Ramipril y diuréticos, código ATC: C09BA05

Mecanismo de acción

Ramipril

El ramiprilato, el metabolito activo del profármaco 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 (afrocaribeños, por lo general, población hipertensa con bajo nivel de renina) que en pacientes de raza no negra.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida es un diurético de tipo tiazídico. No está totalmente establecido el mecanismo por el que los diuréticos tiazídicos ejercen su efecto antihipertensivo. Inhibe la reabsorción de sodio y cloro en el túbulo distal. El aumento de la excreción renal de estos iones se acompaña de aumento de la diuresis (por unión osmótica del agua). Aumentan la excreción de potasio y magnesio, mientras que disminuye la del ácido úrico. Los posibles mecanismos de la acción antihipertensiva de la hidroclorotiazida podrían ser: modificación del balance del sodio, reducción del agua extracelular y del volumen plasmático, cambio de la resistencia vascular renal y disminución de la respuesta a la noradrenalina y a la angiotensina II.

Efectos farmacodinámicos

Ramipril

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 repentina del ramipril no conlleva un aumento de rebote rápido y excesivo de la presión

arterial.

Hidroclorotiazida

Con la hidroclorotiazida, el aumento de la diuresis se produce en dos horas, y su efecto máximo en aproximadamente 4 horas, mientras que su acción persiste durante aproximadamente 6 a 12 horas.

El comienzo del efecto antihipertensivo tiene lugar transcurridos tres a cuatro días y puede durar hasta una semana después de la suspensión del tratamiento.

El efecto hipotensor se acompaña de ligeros aumentos de la fracción de filtración, de la resistencia vascular renal y de la actividad de la renina plasmática.

Cáncer de piel no melanoma: con base a los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%:1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,41) para el CCE.

Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles en la población, utilizando una estrategia de muestreo basado en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%:1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg) (ver también sección 4.4).

Eficacia y seguridad clínica

Administración concomitante de ramipril e hidroclorotiazida

En los ensayos clínicos, esta combinación resultó en unas reducciones de la presión arterial mayores que con la administración de cualquiera de sus principios activos por separado. Presumiblemente a través del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la coadministración de ramipril e hidroclorotiazida tiende a revertir la pérdida de potasio que se produce con este tipo de diuréticos. La combinación de un inhibidor de la ECA con un diurético tiazídico produce un efecto sinérgico y también reduce el riesgo de hipopotasemia producido por el diurético solo.

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

Dos ensayos controlados randomizados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)) y VA NEFRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) han examinado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con una angiotensina bloqueante del receptor II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2 acompañada de evidencia de lesión de órganos diana.

VA NEFRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no han demostrado ningún efecto beneficioso significativo sobre los resultados renal y / o cardiovasculares y la mortalidad, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, insuficiencia renal aguda y / o hipotensión, en comparación con la monoterapia. Teniendo en cuenta sus propiedades farmacodinámicas similares, estos resultados también son relevantes para otros inhibidores de la ECA y bloqueantes de los receptores de la angiotensina II.

Inhibidores de la ECA y bloqueantes de los receptores de la angiotensina II tanto, no debe utilizarse de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (El ensayo de Aliskiren en la diabetes tipo 2 usando parámetros de enfermedades cardiovasculares y renales) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de la adición de aliskiren a una terapia estándar de un inhibidor de la ECA o un bloqueante del receptor de la angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad crónica enfermedad, enfermedad cardiovascular, o

ambos. El estudio se terminó antes de tiempo debido a un mayor riesgo de resultados adversos. La muerte cardiovascular y accidente cerebrovascular eran numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo placebo y los efectos adversos y efectos adversos graves de interés (hipertensión, hipotensión y disfunción renal) fueron más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética y Metabolismo

Ramipril

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, su 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 de ramipril. 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%.

Bio transformación

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

Eliminación

La excreción de 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 o de su metabolito en la leche mamaria. No obstante, se desconoce el efecto de dosis repetidas.

Insuficiencia renal (ver sección 4.2)

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

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.

Hidroclorotiazida

Absorción

Tras su administración oral, en el tracto gastrointestinal se absorbe en torno al 70% de la hidroclorotiazida. Las concentraciones plasmáticas máximas de la hidroclorotiazida se alcanzan en el plazo de 1,5 a 5 horas.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de la hidroclorotiazida es del 40%.

Biotransformación

La hidroclorotiazida sufre un metabolismo hepático insignificante.

Eliminación

La hidroclorotiazida se elimina casi completamente (> 95%) de forma inalterada por vía renal; a las 24 horas se ha eliminado del 50 al 70% de una dosis oral única. La semivida de eliminación es de 5 a 6 horas.

Insuficiencia renal (ver sección 4.2)

La excreción renal de la hidroclorotiazida es menor en los pacientes con insuficiencia renal, y el aclaramiento renal de la hidroclorotiazida se encuentra proporcionalmente relacionado con el aclaramiento de creatinina, lo que resulta en unas concentraciones plasmáticas de hidroclorotiazida elevadas, que disminuyen más lentamente que en los sujetos con función renal normal.

Insuficiencia hepática (ver sección 4.2)

En pacientes con cirrosis hepática, la farmacocinética de la hidroclorotiazida no se modificó de manera significativa.

No se ha estudiado la farmacocinética de la hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Ramipril e hidroclorotiazida

La administración conjunta de ramipril e hidroclorotiazida no afecta a su biodisponibilidad. En consecuencia, la asociación puede considerarse como bioequivalente a productos con sus componentes individuales.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En rata y ratón, la combinación de ramipril e hidroclorotiazida careció de actividad tóxica aguda a dosis de hasta 10.000 mg/kg. Los estudios con administración de dosis repetidas practicados en ratas y monos solamente mostraron ligeros trastornos del equilibrio electrolítico.

No se han practicado estudios de mutagénesis y carcinogénesis con la combinación porque los estudios con sus componentes individuales no mostraron riesgo.

Los estudios sobre la reproducción en rata y conejo mostraron que la combinación es algo más tóxica que cualquiera de sus componentes por sí solo, pero ningún estudio reveló un efecto teratogénico de la combinación.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Almidón de maíz pregelatinizado
Hidroxipropilcelulosa poco sustituida
Sílice coloidal anhidra
Hidrogenocarbonato de sodio
Estearato magnésico

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.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase blíster de 28 comprimidos de Aluminio/Poliamida-Aluminio-PVC.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ramipril/Hidroclorotiazida Normon 2,5 mg/12,5 mg comprimidos EFG. 90.450

Ramipril/Hidroclorotiazida Normon 5 mg/25 mg comprimidos EFG. 90.451

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

Julio 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2025

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/>