

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rabidux 2,5 mg/1,25 mg cápsulas duras
Rabidux 2,5 mg/2,5 mg cápsulas duras
Rabidux 5 mg/2,5 mg cápsulas duras
Rabidux 5 mg/5 mg cápsulas duras
Rabidux 10 mg/5 mg cápsulas duras
Rabidux 10 mg/10 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rabidux 2,5 mg/1,25 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 2,5 mg de ramipril y 1,25 mg de bisoprolol fumarato.

Rabidux 2,5 mg/2,5 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 2,5 mg de ramipril y 2,5 mg de bisoprolol fumarato.

Rabidux 5 mg/2,5 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 5 mg de ramipril y 2,5 mg de bisoprolol fumarato.

Rabidux 5 mg/5 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 5 mg de ramipril y 5 mg de bisoprolol fumarato.

Rabidux 10 mg/5 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 10 mg de ramipril y 5 mg de bisoprolol fumarato.

Rabidux 10 mg/10 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 10 mg de ramipril y 10 mg de bisoprolol fumarato.

Excipiente(s) con efecto conocido

Rabidux 2,5 mg/1,25 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 40,97 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Rabidux 2,5 mg/2,5 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 40,97 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Rabidux 5 mg/2,5 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 81,94 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Rabidux 5 mg/5 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 81,94 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Rabidux 10 mg/5 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 163,88 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Rabidux 10 mg/10 mg cápsulas duras
Cada cápsula contiene 163,88 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Rabidux 2,5 mg/1,25 mg cápsulas duras

La cápsula tiene una tapa de color amarillo con la impresión en negro "2,5 mg" y un cuerpo de color blanco con la impresión en negro "1,25 mg".

El tamaño de la cápsula es 'Tamaño 2' (dimensiones 18,0 x 6,4 mm).

Contenido de la cápsula de 2,5 mg/1,25 mg: polvo de ramipril blanco o casi blanco y un comprimido redondo biconvexo amarillo de fumarato de bisoprolol .

Rabidux 2,5 mg/2,5 mg cápsulas duras

La cápsula tiene una tapa de color amarillo con la impresión en negro "2,5 mg" y un cuerpo de color amarillo con la impresión en negro "2,5 mg".

El tamaño de la cápsula es 'Tamaño 2' (dimensiones 18,0 x 6,4 mm).

Contenido de la cápsula de 2,5 mg/2,5 mg: polvo de ramipril blanco o casi blanco y un comprimido redondo biconvexo amarillo de fumarato de bisoprolol.

Rabidux 5 mg/2,5 mg cápsulas duras

La cápsula tiene una tapa de color naranja con la impresión en negro "5 mg" y un cuerpo de color amarillo con la impresión en negro "2,5 mg".

El tamaño de la cápsula es 'Tamaño 2' (dimensiones 18,0 x 6,4 mm).

Contenido de la cápsula 5 mg/2,5 mg: polvo de ramipril blanco o casi blanco y un comprimido redondo biconvexo amarillo de fumarato de bisoprolol.

Rabidux 5 mg/5 mg cápsulas duras

La cápsula tiene una tapa de color naranja con la impresión en negro "5 mg" y un cuerpo de color naranja con la impresión en negro "5 mg".

El tamaño de la cápsula es 'Tamaño 0' (dimensiones 21,7 x 7,6 mm).

Contenido de la cápsula 5 mg/5 mg: polvo de ramipril blanco o casi blanco y un comprimido redondo biconvexo amarillo de fumarato de bisoprolol.

Rabidux 10 mg/5 mg cápsulas duras

La cápsula tiene una tapa de color marrón-rojizo con la impresión en negro "10 mg" y un cuerpo de color naranja con la impresión en negro "5 mg".

El tamaño de la cápsula es 'Tamaño 0' (dimensiones 21,7 x 7,6 mm).

Contenido de la cápsula de 10 mg/5 mg: polvo de ramipril blanco o casi blanco y un comprimido redondo biconvexo amarillo de fumarato de bisoprolol.

Rabidux 10 mg/10 mg cápsulas duras

La cápsula tiene una tapa de color marrón-rojizo con la impresión en negro "10 mg" y un cuerpo de color marrón-rojizo con la impresión en negro "10 mg".

El tamaño de la cápsula es 'Tamaño 0' (dimensiones 21,7 x 7,6 mm).

Contenido de la cápsula de 10 mg/10 mg: polvo de ramipril blanco o casi blanco y dos comprimidos redondos biconvexos amarillos de fumarato de bisoprolol.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Rabidux 2,5 mg/2,5 mg, 5 mg/2,5 mg, 5 mg/5 mg, 10 mg/5 mg y 10 mg/ 10 mg está indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión, y/o hipertensión con síndrome coronario crónico coexistente:

- en pacientes con enfermedad cardiovascular aterotrombótica manifiesta (antecedentes de cardiopatía coronaria o ictus, o enfermedad vascular periférica) o

- diabetes con al menos un factor de riesgo cardiovascular, y/o insuficiencia cardíaca crónica con función sistólica ventricular izquierda reducida (prevención secundaria tras infarto agudo de miocardio: reducción de la mortalidad de la fase aguda del infarto de miocardio en pacientes con signos clínicos de insuficiencia cardíaca cuando se inicia >48 horas después del infarto agudo de miocardio).

En pacientes adultos adecuadamente controlados con ramipril y bisoprolol administrados simultáneamente al mismo nivel de dosis.

Rabidux 2,5 mg/1,25 mg está indicado como terapia de sustitución en el síndrome coronario crónico (en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y/o revascularización) y/o insuficiencia cardíaca crónica con función sistólica ventricular izquierda reducida en pacientes adultos adecuadamente controlados con ramipril y bisoprolol administrados simultáneamente al mismo nivel de dosis.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de una cápsula al día.

Los pacientes deben estabilizarse con ramipril y bisoprolol utilizados simultáneamente a la misma dosis durante al menos 4 semanas. La combinación de dosis fija no es adecuada para la terapia inicial.

Si se requiere un cambio de dosis, el régimen de dosificación debe determinarse individualmente utilizando primero los componentes individuales.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2)

Para encontrar la dosis óptima inicial y de mantenimiento en pacientes con insuficiencia renal, la dosis de los pacientes debe ajustarse individualmente mediante la valoración de las dosis de ramipril y bisoprolol por separado.

La dosis diaria de ramipril en pacientes con insuficiencia renal debe basarse en el aclaramiento de creatinina, como se describe a continuación:

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis diaria recomendada
$Cl_{CR} \geq 60$	No es necesario ajustar la dosis inicial (2,5 mg/día), la dosis máxima diaria de ramipril es 10 mg
$Cl_{CR} 30-60$	No es necesario ajustar la dosis inicial (2,5 mg/día), la dosis máxima diaria de ramipril es de 5 mg
$Cl_{CR} 10-30$	No adecuado. Se recomienda que el régimen de dosificación debe determinarse individualmente utilizando primero los componentes individuales

Insuficiencia hepática (ver secciones 4.4 y 5.2)

En pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, el tratamiento con ramipril/bisoprolol debe iniciarse únicamente bajo estrecha supervisión médica y la dosis diaria máxima es de 2,5 mg de ramipril. Ramipril/bisoprolol se recomienda solo para pacientes que cambiaron a 2,5 mg de ramipril como dosis de mantenimiento óptima durante el ajuste de la dosis de ramipril.

Pacientes de edad avanzada

Las dosis iniciales de ramipril deben ser más bajas y el régimen de dosificación a dosis más altas debe ser más gradual debido a la mayor posibilidad de efectos indeseables, especialmente en pacientes de edad avanzada y frágiles.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños y adolescentes. No hay datos disponibles. Por lo tanto, no se recomienda su uso en niños y adolescentes.

Forma de administración

Este medicamento se debe tomar una vez al día por la mañana antes de una comida.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, o a cualquier otro inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

- Insuficiencia cardíaca aguda o durante episodios de descompensación de insuficiencia cardíaca que requieran tratamiento inotrópico intravenoso.
- Shock cardiogénico.
- Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado (sin marcapasos).
- Síndrome del seno enfermo.
- Bloqueo sinoauricular.
- Bradicardia sintomática.
- Hipotensión sintomática.
- Asma bronquial grave o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Formas graves de enfermedad oclusiva arterial periférica o formas graves del síndrome de Raynaud.
- Feocromocitoma no tratado (ver sección 4.4).
- Acidosis metabólica.
- Antecedentes de angioedema asociado con el tratamiento previo con inhibidores de la ECA (ver sección 4.4).
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Uso concomitante de este medicamento con productos que contienen aliskirén en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 mL/min/1,73 m²) (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1).
- Uso concomitante con sacubitrilo/valsartán (ver secciones 4.4 y 4.5).
- Tratamientos extracorpóreos que provocan el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente (ver sección 4.5).
- Estenosis significativa de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria de un único riñón funcional (ver sección 4.4).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Todas las advertencias y precauciones de uso relacionadas con cada componente son aplicables a este medicamento.

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 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/ARAI 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 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 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 cardíaca 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). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una 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 cardíaca pasajera o persistente después de un infarto de miocardio
- Pacientes con riesgo de isquemia cardíaca o cerebral en caso de hipotensión aguda

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

- Pacientes de edad avanzada

Ver la sección 4.2.

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.

Angioedema

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

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitrilo/valsartán está contraindicado debido al aumento del riesgo de angioedema. El tratamiento con sacubitrilo/valsartán no debe iniciarse antes de las 36 horas posteriores a la última dosis de ramipril. El tratamiento con ramipril no debe iniciarse antes de las 36 horas posteriores a la última dosis de sacubitrilo/valsartán (ver 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., inflamación 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 toma un inhibidor de la ECA.

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

En caso de angioedema, ramipril debe suspenderse.

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.

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización

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

Control de electrolitos: hiperpotasemia

Se ha observado hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido ramipril. Los inhibidores de la ECA 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, mayores de 70 años, con diabetes mellitus no controlada, o en condiciones tales como deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y/o en pacientes que toman suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio, trimetoprim o cotrimoxazol, también conocidos como trimetoprim/sulfametoxazol, y especialmente antagonistas de la aldosterona o bloqueadores de los receptores de angiotensina, puede producirse hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina se deben utilizar con precaución en pacientes que reciben inhibidores de la ECA y se debe controlar el potasio sérico y la función renal (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 consecuentemente hiponatremia. Se recomienda que los niveles de sodio en suero sean controlados regularmente en pacientes de edad avanzada y en otros pacientes con riesgo de hiponatremia.

Neutropenia/agranulocitosis

En raras ocasiones, se han notificado neutropenia/agranulocitosis, así como trombocitopenia y anemia, y también se ha notificado depresión de médula ósea. Se recomienda la determinación 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 (p. ej., lupus eritematoso o esclerodermia) y en los tratados con medicamentos que pueden alterar el cuadro hemático (ver sección 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.

Combinación con antagonistas del calcio, medicamentos antiarrítmicos de Clase I y medicamentos antihipertensivos de acción central

En general, no se recomienda la combinación de bisoprolol con antagonistas del calcio del tipo verapamilo o diltiazem, con antiarrítmicos de Clase I y con antihipertensivos de acción central, para detalles ver sección 4.5.

Suspensión del tratamiento

Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento con un betabloqueante, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica, ya que esto puede conducir a un empeoramiento transitorio de la afección cardíaca. La dosis debe reducirse gradualmente, utilizando los componentes individuales, idealmente durante un período de dos semanas, al mismo tiempo que se inicia la terapia de reemplazo si es necesario.

Bradicardia

Si, durante el tratamiento, la frecuencia cardíaca en reposo baja de 50-55 latidos por minuto y el paciente experimenta síntomas relacionados con la bradicardia, se debe reducir la dosis de este medicamento utilizando los componentes individuales con una dosis adecuada de bisoprolol.

Bloqueo auriculoventricular (AV) de primer grado

Dado su efecto dromotrópico negativo, los betabloqueantes deben administrarse con precaución en pacientes con bloqueo AV de primer grado.

Angina de Prinzmetal

Los betabloqueantes pueden aumentar el número y la duración de los episodios de angina en pacientes con angina de Prinzmetal. El uso de bloqueadores selectivos de los receptores adrenérgicos β_1 es posible en casos leves y solo en combinación con vasodilatadores.

Broncoespasmo (asma bronquial, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias)

En el asma bronquial u otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, que pueden causar síntomas, se debe administrar de forma concomitante una terapia broncodilatadora. Ocasionalmente puede producirse un aumento de la resistencia de las vías respiratorias cuando se utilizan betabloqueantes en pacientes con asma, por lo que puede ser necesario aumentar la dosis de estimulantes β_2 .

Pacientes diabéticos

Se recomienda precaución cuando se utiliza este medicamento en pacientes con diabetes mellitus con grandes fluctuaciones en los valores de glucosa en sangre. Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de la hipoglucemia.

Ayuno estricto

Se recomienda precaución en pacientes con ayuno estricto.

Enfermedad oclusiva arterial periférica

Puede ocurrir un agravamiento de los síntomas con los betabloqueantes, especialmente al iniciar la terapia.

Anestesia

En pacientes sometidos a anestesia general, los betabloqueantes reducen la incidencia de aparición de arritmias e isquemia miocárdica durante la inducción, la intubación, y el período post-operatorio. Actualmente se recomienda mantener el tratamiento con betabloqueantes durante el período perioperatorio. El anestesista debe estar informado del tratamiento con betabloqueantes debido a la posibilidad de interacción con otros fármacos que pudiera provocar bradiarritmias, disminución de la taquicardia refleja y disminución de la capacidad refleja para compensar pérdidas de sangre. Si se considera necesario suspender el tratamiento con betabloqueante antes de la cirugía, esto se realizará de forma gradual y completa antes de las 48 horas previas a la anestesia.

En pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, ramipril puede bloquear la formación de angiotensina II debido a la liberación compensatoria de renina. El tratamiento debe suspenderse un día antes de la cirugía. Si se produce hipotensión y se considera que se debe a este mecanismo, puede corregirse mediante expansión de volumen.

Psoriasis

En pacientes con psoriasis o con antecedentes de psoriasis, la administración de betabloqueantes se realizará tras evaluar cuidadosamente su relación riesgo-beneficio.

Feocromocitoma

En pacientes con feocromocitoma conocido o sospechado, bisoprolol siempre debe administrarse en combinación con un bloqueador de los receptores alfa.

Tirotoxicosis

En tratamiento con bisoprolol, los síntomas de una tirotoxicosis pueden estar enmascarados.

Insuficiencia cardíaca

No hay experiencia terapéutica del tratamiento con bisoprolol de la insuficiencia cardíaca en pacientes con las siguientes enfermedades y afecciones:

- *diabetes mellitus insulino dependiente (tipo I),*
- *insuficiencia renal grave,*
- *insuficiencia hepática grave,*
- *miocardiopatía restrictiva,*
- *cardiopatía congénita,*
- *enfermedad valvular orgánica hemodinámicamente significativa,*
- *infarto de miocardio en los últimos 3 meses.*

Rabidux contiene lactosa y sodio

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los datos de los ensayos clínicos han demostrado que el bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de eventos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente que actúa sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Sacubitrilo/valsartán

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitrilo/valsartán está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.4). El tratamiento con ramipril no debe iniciarse hasta 36 horas después de tomar la última dosis de sacubitrilo/valsartán. Sacubitrilo/valsartán no se debe comenzar hasta 36 horas después de la última dosis de ramipril.

Tratamientos extracorpóreos

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

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

Aunque el potasio sérico suele permanecer dentro de los límites normales, puede producirse hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con ramipril. Los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno o amilorida), los suplementos de potasio o los sustitutos de la sal que contienen potasio pueden provocar aumentos significativos del potasio sérico. También se debe tener cuidado cuando se coadministra ramipril con otros agentes que aumentan el potasio sérico, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que la trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio, como la amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de ramipril con los medicamentos mencionados anteriormente. Si está indicado el uso concomitante, deben usarse con precaución y con un control frecuente del potasio sérico.

Ciclosporina

Puede producirse hiperpotasemia durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con ciclosporina, por lo que se recomienda una estrecha vigilancia del potasio sérico.

Heparina

Puede producirse hiperpotasemia durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con heparina. Se recomienda una estrecha vigilancia del potasio sérico.

Agentes antihipertensivos (por ejemplo, diuréticos) y otras sustancias que pueden 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.

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

Aumento de la probabilidad de reacciones hematológicas.

Sales de litio

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

Agentes antidiabéticos, incluida la insulina

La administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos puede aumentar el efecto hipoglucemiante con riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno parece ocurrir con más frecuencia durante las primeras semanas de tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.

La administración concomitante de bisoprolol con insulina y antidiabéticos orales puede aumentar el efecto hipoglucemiante. El bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos puede enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

Se recomienda monitorizar los niveles de glucosa en sangre.

Antiinflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico

La administración de este medicamento simultáneamente con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (es decir, ácido acetilsalicílico en regímenes de dosificación antiinflamatorios, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) puede atenuar el efecto antihipertensivo de bisoprolol y 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. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en personas de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal después del inicio de la terapia concomitante y periódicamente a partir de entonces.

Racecadotril: inhibidores de mTOR

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

Antidepresivos tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con ciertos medicamentos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos puede provocar una mayor reducción de la presión arterial.

El uso concomitante de bisoprolol con anestésicos puede reducir la taquicardia refleja y aumentar el riesgo de hipotensión.

Simpaticomiméticos

Agentes β -simpaticomiméticos (p. ej. isoprenalina, dobutamina): combinados con bisoprolol, pueden reducir el efecto de las dos sustancias.

Simpaticomiméticos con efecto estimulante sobre los receptores beta- y alfa- adrenérgicos (p. ej. norepinefrina, epinefrina): en combinación con bisoprolol pueden desenmascarar los efectos vasoconstrictores mediados por receptores alfa-adrenérgicos producidos por estos fármacos con un aumento de la presión arterial y exacerbación de la claudicación intermitente. Estas interacciones son más probables cuando se utilizan betabloqueantes no selectivos.

Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA.

Fármacos antihipertensivos de acción central como la clonidina y otros (p. ej. metildopa, moxonidina, rilmenidina)

El uso concomitante de fármacos antihipertensivos de acción central puede empeorar el fallo cardíaco al disminuir el tono simpático central (disminución de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco,

vasodilatación). Su retirada brusca, especialmente si se ha interrumpido previamente el betabloqueante, puede aumentar el riesgo de “hipertensión de rebote”.

Fármacos antiarrítmicos de clase I (p. ej. quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona)

Pueden potenciar los efectos sobre el tiempo de conducción auriculoventricular y aumentar el efecto inotrópico negativo.

Antagonistas del calcio del tipo verapamil y en menor medida del tipo diltiazem

Efectos negativos sobre la contractilidad y la conducción auriculoventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes en tratamiento con betabloqueantes puede provocar una profunda hipotensión y bloqueo auriculoventricular.

Antagonistas del calcio del tipo dihidropiridina como felodipino y amlodipino

No puede descartarse que su utilización concomitante en pacientes con insuficiencia cardíaca pueda aumentar el riesgo de hipotensión y de un posterior deterioro de la función de bomba ventricular.

Fármacos antiarrítmicos de clase III (p. ej. amiodarona)

Puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción auriculoventricular.

Fármacos parasimpaticomiméticos

Su utilización concomitante puede aumentar el tiempo de conducción auriculoventricular y el riesgo de bradicardia.

Betabloqueantes tópicos (p. ej. gotas para los ojos para el tratamiento del glaucoma)

Su utilización concomitante puede sumar a los efectos sistémicos de bisoprolol.

Glucósidos digitálicos

Disminución de la frecuencia cardíaca, aumento del tiempo de conducción auriculoventricular.

Mefloquina

Incrementa el riesgo de bradicardia.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (excepto los inhibidores de la MAO-B)

Aumento del efecto hipotensor de los betabloqueantes, pero también del riesgo de crisis hipertensivas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Según los datos existentes sobre los monocomponentes, este medicamento no se recomienda durante el primer trimestre del embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo.

Bisoprolol

Bisoprolol tiene acciones farmacológicas que pueden causar efectos perjudiciales en el embarazo y/o feto/recién nacido (disminuyen la perfusión placentaria asociada con retraso en el crecimiento, muerte intrauterina, aborto o parto prematuro y en alguna ocasión pueden aparecer reacciones adversas (p. ej.

hipoglucemia y bradicardia) en el feto o en el recién nacido). Si el tratamiento con bloqueantes beta-adrenérgicos es necesario, entonces es preferible que sean bloqueantes adrenérgicos beta-1-selectivos. Bisoprolol no debe administrarse durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario. Si se considera necesario seguir el tratamiento con bisoprolol, deberá monitorizarse el flujo sanguíneo uteroplacentario y el crecimiento fetal. Si se producen efectos perjudiciales durante el embarazo o en el feto, debe considerarse la posibilidad de seguir un tratamiento alternativo. El recién nacido deberá estar estrechamente monitorizado.

Generalmente son de esperar síntomas de hipoglucemia y bradicardia durante los primeros 3 días.

Ramipril

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; no obstante, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Por ello, salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los inhibidores de la ECA, y, si procede, iniciarse un tratamiento alternativo.

La exposición a tratamientos con inhibidores de la ECA 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). 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 monitorizados de cerca por si padecen hipotensión (ver también secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Este medicamento no se recomienda durante la lactancia.

Se desconoce si bisoprolol se excreta en la leche humana. Por ello, no se recomienda la lactancia mientras se sigue tratamiento con bisoprolol.

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

Fertilidad

No existen datos clínicos sobre fertilidad con el uso de este medicamento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este medicamento no tiene una influencia directa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, pero en algunos pacientes pueden producirse reacciones individuales relacionadas con la tensión arterial baja, especialmente al comienzo del tratamiento o al cambiar de medicación, así como junto con el alcohol. Como resultado, la capacidad para conducir o utilizar máquinas puede verse afectada.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes al bisoprolol incluyen dolor de cabeza, mareos, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, hipotensión, extremidades frías, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, astenia y fatiga.

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

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se han observado durante los ensayos clínicos y/o el uso posterior a la comercialización con bisoprolol o ramipril administrados por separado y clasificados según la clasificación MedDRA por sistema corporal y con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

MedDRA Clasificación por Órganos del Sistema	Reacción adversa	Frecuencia	
		Bisoprolol	Ramipril
Infecciones e infestaciones	Rinitis	Rara	Poco frecuente
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Eosinofilia	-	Poco frecuente
	Agranulocitosis (ver sección 4.4)	-	Rara
	Pancitopenia	-	Frecuencia no conocida
	Leucopenia	-	Rara
	Neutropenia (ver sección 4.4)	-	Rara
	Trombocitopenia (ver sección 4.4)	-	Rara
	Anemia hemolítica en pacientes con deficiencia congénita de G-6PDH	-	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia (ver sección 4.5)	-	Frecuencia no conocida
	Hiperpotasemia, reversible al suspender el tratamiento	-	Frecuente
	Hiponatremia	-	Frecuencia no conocida
	Anorexia, disminución del apetito	-	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Alteración del estado de ánimo	-	Poco frecuente
	Trastornos del sueño	Poco frecuente	Poco frecuente
	Depresión	Poco frecuente	-
	Pesadillas, alucinaciones	Rara	-
	Confusión	-	Muy rara
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente	Frecuente
	Mareos	Frecuente	Frecuente
	Vértigo	-	Poco frecuente
	Disgeusia	-	Poco frecuente
	Parestesias	-	Poco frecuente
	Somnolencia	-	Poco frecuente
	Isquemia cerebral, incluyendo accidente cerebrovascular isquémico y ataque isquémico transitorio	-	Frecuencia no conocida
	Síncope	Rara	Frecuente
Trastornos oculares	Trastorno de la visión	-	Poco frecuente
	Disminución de la producción de	Rara	-

	lágrimas (a tener en cuenta si el paciente utiliza lentes de contacto)		
	Conjuntivitis	Muy rara	Rara
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus	-	Rara
	Disminución de la audición	Rara	Rara
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	-	Poco frecuente
	Taquicardia	-	Poco frecuente
	Bradicardia	Muy frecuente	-
	Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca	Frecuente	-
	Alteraciones de la conducción auriculoventricular (AV)	Poco frecuente	-
	Arritmia	-	Poco frecuente
	Angina de pecho	-	Poco frecuente
	Infarto de miocardio posiblemente secundario a hipotensión excesiva en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4)	-	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión y efectos relacionados con la hipotensión	Frecuente	Frecuente
	Sensación de frío o entumecimiento en las extremidades	Frecuente	-
	Hipotensión ortostática	Poco frecuente	Frecuente
	Vasculitis	-	Rara
	Rubor facial	-	Poco frecuente
	Fenómeno de Raynaud	-	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	-	Frecuente
	Disnea	-	Frecuente
	Broncoespasmo, incluyendo agravamiento del asma	Poco frecuente	Poco frecuente
	Bronquitis	-	Frecuente
	Sinusitis	-	Frecuente
	Congestión nasal	-	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	Frecuente	Frecuente
	Estreñimiento	Frecuente	Poco frecuente
	Diarrea	Frecuente	Frecuente
	Naúseas	Frecuente	Frecuente
	Vómitos	Frecuente	Frecuente
	Dispepsia	-	Frecuente
	Sequedad de boca	-	Poco frecuente
	Pancreatitis	-	Muy rara
Estomatitis aftosa	-	Frecuencia no conocida	

	Glositis	-	Rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis colestásica o citolítica	Rara	Frecuencia no conocida
	Elevación de las enzimas hepáticas y/o de la bilirrubina conjugada	-	Poco frecuente
	Ictericia colestásica	-	Rara
	Daño hepatocelular	-	Rara
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	-	Frecuente
	Prurito	-	Poco frecuente
	Angioedema de la cara, extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe (ver sección 4.4)	-	Poco frecuente
	Urticaria	-	Rara
	Reacción de fotosensibilidad	-	Muy rara
	Hiperhidrosis	-	Poco frecuente
	Reacciones de hipersensibilidad (prurito, rubefacción, erupción cutánea)	Rara	-
	Empeoramiento de la psoriasis	-	Frecuencia no conocida
	Eritema multiforme	-	Frecuencia no conocida
	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson	-	Frecuencia no conocida
Psoriasis, exantema penfigoide o liquenoide, alopecia	Muy rara	Frecuencia no conocida	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Calambres	Poco frecuente	Frecuente
	Debilidad muscular	Poco frecuente	-
	Artralgia	-	Poco frecuente
	Mialgia	-	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal	-	Poco frecuente
	Fallo renal agudo	-	Poco frecuente
	Aumento de la diuresis	-	Poco frecuente
	Agravamiento de proteinuria preexistente	-	Poco frecuente
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil	-	Poco frecuente
	Trastornos de potencia	Rara	-
	Disminución de la libido	-	Poco frecuente
	Ginecomastia	-	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de	Astenia	Frecuente	Frecuente
	Fatiga	Frecuente	Frecuente
	Dolor torácico	-	Frecuente

administración	Edema periférico	-	Poco frecuente
	Fiebre	-	Poco frecuente
Hallazgos clínicos	Elevación de urea en sangre	-	Poco frecuente
	Elevación de creatina en sangre	-	Poco frecuente
	Elevación de las enzimas hepáticas	Rara	Poco frecuente
	Elevación de la bilirrubina	-	Poco frecuente
	Aumento de triglicéridos	Rara	-
	Disminución de la hemoglobina y del hematocrito (ver sección 4.4)	-	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones anafilácticas o anafilactoides, elevación de anticuerpos antinucleares	-	Frecuencia no conocida
Trastornos endocrinos	Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH)	-	Frecuencia no conocida

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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

No hay información sobre la sobredosificación con este medicamento en humanos.

Bisoprolol

Síntomas

En general, los síntomas esperados con mayor frecuencia en la sobredosificación de betabloqueantes son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca aguda e hipoglucemia. Hasta la fecha se han comunicado únicamente algunos casos de sobredosis (máximo 2.000 mg) con bisoprolol en pacientes que sufren hipertensión y/o enfermedad coronaria, apareciendo bradicardia y/o hipotensión, recuperándose todos los pacientes. Después de la administración de una dosis única elevada de bisoprolol, existe una gran variabilidad interindividual y parece ser que los pacientes con insuficiencia cardíaca son probablemente muy sensibles.

Manejo

Si se diera una sobredosis, se debería interrumpir el tratamiento con bisoprolol e instaurar tratamiento sintomático y de apoyo. Los pocos datos disponibles indican que bisoprolol es prácticamente no dializable. En base a los efectos farmacológicos esperados y a las recomendaciones para otros betabloqueantes, se tomarán las siguientes medidas cuando se justifique clínicamente.

Bradycardia: Administración intravenosa de atropina. Si la respuesta es inapropiada podrá utilizarse con precaución isoprenalina o cualquier otro fármaco con actividad cronotrópica positiva. En algunos casos puede ser necesaria la colocación de un marcapasos transvenoso.

Hipotensión: Se administrarán líquidos intravenosos y vasopresores. Puede ser útil la administración de glucagón intravenoso.

Bloqueo AV (segundo o tercer grado): Los pacientes deberán ser cuidadosamente monitorizados, administrándoles isoprenalina en perfusión o mediante la colocación de un marcapasos transvenoso.

Empeoramiento agudo de la insuficiencia cardíaca: Administración intravenosa de diuréticos, fármacos inotrópicos y vasodilatadores.

Broncoespasmo: Administrar tratamiento broncodilatador como isoprenalina, simpaticomiméticos beta-2 y/o aminofilina.

Hipoglucemia: Administración de glucosa intravenosa.

Ramipril

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 e insuficiencia renal.

Manejo

Deberá vigilarse estrechamente al paciente y administrársele tratamiento sintomático y de mantenimiento. Como medidas se sugieren en primer lugar la desintoxicación (lavado gástrico, administración de adsorbentes) y la restauración de la estabilidad hemodinámica, lo que podría incluir la administración de agonistas alfa 1 adrenérgicos o de angiotensina II (angiotensinamida). El ramiprilato, metabolito activo del ramipril se elimina con dificultad de la circulación general por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la ECA, otras combinaciones, código ATC: C09BX05.

Mecanismo de acción

Bisoprolol

Bisoprolol es un bloqueante de los receptores beta 1 adrenérgicos altamente selectivo, desprovisto de actividad estimuladora y de efecto estabilizador de membrana relevante. Presenta una escasa afinidad por los receptores beta 2 de la musculatura lisa bronquial y vascular, así como por los receptores beta 2 implicados en la regulación metabólica. Por ello no es de esperar que bisoprolol afecte a las resistencias aéreas ni a los efectos metabólicos mediados por receptores beta 2. La selectividad beta 1 del bisoprolol se mantiene a dosis superiores de las terapéuticamente recomendadas.

Ramipril

El ramiprilato, el metabolito activo del profármaco ramipril, inhibe la enzima dipeptidilcarboxipeptidasa I (sinónimos: enzima convertora de la angiotensina; cininasa II). En plasma y tejidos, esta enzima cataliza la conversión de la angiotensina I en angiotensina II, la sustancia vasoconstrictora activa, así como la degradación de la bradiquinina, la sustancia vasodilatadora activa. La reducción de la formación de angiotensina II y la inhibición de la degradación de la bradiquinina resultan en vasodilatación.

Dado que la angiotensina II también estimula la liberación de aldosterona, el ramiprilato reduce la secreción de aldosterona. La respuesta promedio a la monoterapia con un inhibidor de la ECA fue menor en pacientes hipertensos de raza negra (afro-caribeños), población hipertensa (por lo general con renina baja) que en pacientes de raza no negra.

Efectos farmacodinámicos

Bisoprolol

Bisoprolol no tiene efectos inotrópicos negativos significativos.

Bisoprolol alcanza su efecto máximo 3-4 horas después de la administración. La vida media plasmática es de 10-12 horas, lo que proporciona un efecto de 24 horas tras dosis única diaria.

Los efectos hipotensores máximos de bisoprolol se alcanzan generalmente después de 2 semanas.

En la administración aguda en pacientes con enfermedad coronaria sin insuficiencia cardíaca crónica, bisoprolol reduce la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico y, por lo tanto, el gasto cardíaco y el consumo de oxígeno. En la administración crónica, la resistencia periférica inicialmente elevada disminuye. La disminución de la actividad de la renina plasmática se propone como un mecanismo de acción subyacente al efecto antihipertensivo de los betabloqueantes.

Bisoprolol reduce la respuesta simpático-adrenérgica al bloquear los receptores beta-adrenérgicos cardíacos. Esto da como resultado una disminución de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad, lo que provoca una reducción del consumo de oxígeno por parte del miocardio, que es el efecto deseado en el caso de angina asociada a una enfermedad coronaria subyacente.

Ramipril

Hipertensión

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 1 y 2 horas después de la administración oral. El efecto máximo de una sola dosis suele alcanzarse entre 3 y 6 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 3 y 4 semanas. Se ha demostrado que el efecto antihipertensivo se mantiene en el tratamiento a largo plazo de dos años de duración.

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

Insuficiencia cardíaca

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

Eficacia clínica y seguridad

Bisoprolol

En el estudio CIBIS II se incluyeron 2.647 pacientes en total. El 83% (n=2202) pertenecían a la clase III de la NYHA y un 17% (n=445) a la clase IV de la NYHA. Todos ellos sufrían insuficiencia cardíaca sistólica estable y sintomática (fracción de eyección <35%, valorada mediante ecocardiografía). La mortalidad total se redujo del 17,3% al 11,8% (reducción relativa 34%). Se observó una disminución en la incidencia de muerte súbita (3,6% vs 6,3%, reducción relativa del 44%) y un número menor de episodios de insuficiencia cardíaca que precisaron hospitalización (12% vs 17,6%, reducción relativa del 36%). Finalmente, se ha demostrado una mejora significativa del estatus funcional de acuerdo con la clasificación NYHA. Durante el inicio y ajuste de dosificación del tratamiento con bisoprolol, se observaron hospitalizaciones debido a

bradicardia (0,53%), hipotensión (0,23%) y descompensación aguda (4,97%) pero que no fueron más frecuentes que en el grupo placebo (0%, 0,3% y 6,74%). Durante todo el estudio, el número de accidentes vasculares fatales e incapacitantes fue de 20 en el grupo tratado con bisoprolol y 15 en el grupo placebo.

El estudio CIBIS III investigó a 1.010 pacientes con edad ≥ 65 años y con insuficiencia cardíaca crónica de leve a moderada (ICC; clasificación NYHA II o III) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 35\%$, que no habían sido tratados previamente con inhibidores ECA, betabloqueantes, o bloqueantes del receptor de angiotensina. Los pacientes fueron tratados con una combinación de bisoprolol y enalapril durante un periodo de 6 a 24 meses tras un tratamiento inicial de 6 meses con bisoprolol o enalapril.

Hubo una tendencia hacia una frecuencia más elevada de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca crónica cuando se utilizaba bisoprolol en el tratamiento inicial de 6 meses. La no inferioridad de bisoprolol en primer lugar frente a enalapril en primer lugar no se demostró en los análisis por protocolos, aunque las dos estrategias para el inicio del tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva mostraron un índice similar de la variable final primaria combinada de muerte y hospitalización combinadas al final del estudio (32,4% en el grupo de bisoprolol en primer lugar frente a 33,1% en el grupo de enalapril en primer lugar). El estudio muestra que bisoprolol puede utilizarse también en pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca crónica con enfermedad de leve a moderada.

Ramipril

Hipertensión

La eficacia antihipertensiva de ramipril se ha confirmado en estudios no comparativos a gran escala realizados en la práctica general, así como en ensayos clínicos controlados más rigurosamente.

Aproximadamente el 85% de los pacientes con hipertensión esencial de leve a moderada han respondido con éxito al tratamiento con 2,5 o 5 mg/día de ramipril. La tasa de respuesta a la monoterapia con ramipril es menor en pacientes con hipertensión grave (alrededor del 40%), aunque el efecto hipotensor puede potenciarse con la adición de un diurético. La combinación de un inhibidor de la ECA y una tiazida también disminuye el riesgo de hipopotasemia inducida por el tratamiento diurético.

Cuando se administró a pacientes con hipertensión esencial, una dosis oral única de 2,5 a 20 mg de ramipril disminuyó la presión arterial sistólica y diastólica de manera dependiente de la dosis sin afectar la variación circadiana normal de la presión arterial o la frecuencia cardíaca. La respuesta antihipertensiva fue máxima a las 4 a 8 horas y aún era evidente 24 horas después de la dosificación.

La eficacia antihipertensiva de ramipril se mantiene en pacientes con diabetes mellitus y los datos indican que el fármaco tiene el efecto beneficioso de disminuir la excreción urinaria de albúmina en pacientes diabéticos con nefropatía.

Ramipril reduce la hipertrofia ventricular izquierda.

El ramipril es bien tolerado en la práctica general, con un 5% o menos de pacientes que interrumpen el tratamiento debido a la intolerancia al fármaco.

Insuficiencia cardíaca

Los efectos beneficiosos del ramipril en la insuficiencia cardíaca incluyen:

- poscarga reducida, que aumenta el volumen sistólico ventricular y mejora la fracción de eyección,
- precarga reducida, lo que disminuye la congestión y el edema pulmonar y sistémico,
- mejora la relación suministro/demanda de oxígeno principalmente mediante la disminución de la demanda a través de reducciones en la poscarga y la precarga,
- previene de sufrir una remodelación cardíaca perjudicial desencadenada por la angiotensina II.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de moderada a grave, una dosis oral única de 5 mg o 10 mg de ramipril tuvo el efecto beneficioso de disminuir la precarga y la poscarga con un aumento reflejo del gasto cardíaco.

Se ha demostrado que ramipril es eficaz en pacientes después de un infarto de miocardio porque ayuda a reducir la remodelación perjudicial que se produce después del infarto. El estudio a gran escala Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) demostró que ramipril 5 mg o 10 mg/día disminuyó significativamente el riesgo de mortalidad por todas las causas en un 27% en pacientes con evidencia clínica de insuficiencia cardíaca después de un infarto agudo de miocardio. El efecto beneficioso de ramipril fue evidente a los 30 días de tratamiento y pareció ser mayor en pacientes con daño ventricular más grave después de un infarto.

Prevención cardiovascular/nefroprotección

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

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) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

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

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia 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.

Población pediátrica

En un estudio clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con 244 pacientes pediátricos con hipertensión (73% hipertensión primaria), en edad comprendida entre 6 y 16 años, los pacientes recibieron 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 testados (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

Bisoprolol

Absorción

Bisoprolol se absorbe casi completamente (> 90%) en el tracto gastrointestinal y, debido a su pequeño metabolismo de primer paso hepático (aproximadamente 10% - 15%), tiene una biodisponibilidad de aproximadamente 85% - 90% después de la administración oral. La biodisponibilidad no se ve afectada por los alimentos. La concentración plasmática máxima se alcanza en 2-3 horas. Sin embargo, también se informó que la tasa/extensión de la absorción intestinal de bisoprolol depende en gran medida del pH y puede ser variable.

Tras la administración oral de 10 mg de bisoprolol fumarato a sujetos sanos en ayunas, se alcanzó una concentración plasmática máxima media ($C_{m\acute{a}x}$) de bisoprolol de aproximadamente 31,86 ng/mL en aproximadamente 2 horas ($T_{m\acute{a}x}$).

Distribución

El volumen de distribución es de 3,2 l/kg. La unión de bisoprolol a proteínas plasmáticas es de un 30%, con una relación 1:1 entre el metabolismo hepático y la excreción renal.

Los estudios en animales indican que el bisoprolol se distribuye de forma rápida y extensa, pero ocasiona poca transferencia placentaria y el fármaco solo penetra la barrera hematoencefálica en pequeña proporción en comparación con el metoprolol y el propranolol.

Biotransformación

El bisoprolol es moderadamente soluble en lípidos. Está sujeto únicamente a un metabolismo hepático moderado. En el metabolismo de bisoprolol solo se han detectado vías oxidativas, sin conjugación posterior. Se metaboliza principalmente por CYP3A4 a metabolitos inactivos y también se metaboliza por CYP2D6, lo que no parece ser clínicamente significativo. A la O-desalquilación le sigue la oxidación a 3 metabolitos de ácido carboxílico. Los 3 metabolitos carecen de actividad antagonista del adrenoreceptor β en humanos. El fármaco tampoco se metaboliza estereoselectivamente en el hombre y no está sujeto al polimorfismo de oxidación de tipo debrisoquina. Aproximadamente el 50% de una dosis de bisoprolol se excreta en la orina sin cambios y una proporción igual se metaboliza en el hígado; además, bisoprolol no sufre un aclaramiento hepático elevado, sino que presenta un aclaramiento hepático moderado y, por lo tanto, también un pequeño efecto de "primer paso" hepático ($\leq 10\%$) tras la administración oral.

Eliminación

Bisoprolol se elimina por dos vías. El 50% se metaboliza en el hígado dando lugar a metabolitos inactivos que serán eliminados por los riñones. El otro 50% se elimina por los riñones de forma inalterada. El aclaramiento total es de aproximadamente 15 l/h. La vida media plasmática es de 10-12 horas, lo que proporciona un efecto de 24 horas tras dosis única diaria. La vida media de eliminación plasmática aumenta a unas 18 horas en pacientes con insuficiencia renal o a unas 13 horas en pacientes con cirrosis hepática.

Linealidad/no linealidad

La cinética del bisoprolol es lineal e independiente de la edad. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis administrada en el rango de dosis de 5 a 20 mg.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Los parámetros farmacocinéticos se investigaron en 18 pacientes con insuficiencia hepática, incluida la cirrosis. La vida media de eliminación $T_{1/2}$ después de 7 días de tratamiento con 10 mg de bisoprolol por día fue de 13,5 horas, y la concentración sérica máxima fue de 62 g/l (en voluntarios sanos 36 g/l) que no condujo a cambios clínicamente significativos en parámetros farmacodinámicos.

Pacientes con insuficiencia renal

En una semana 12 se controlaron los pacientes en diálisis que recibieron 2,5 mg o 5 mg por día de bisoprolol debido a la hipertensión. Los parámetros farmacocinéticos se compararon con un grupo de

control de voluntarios sanos. La vida media de eliminación $T_{1/2}$ del fármaco se prolongó significativamente en días sin diálisis, en comparación con un grupo de voluntarios. La $C_{máx}$ en pacientes que recibieron la dosis de 2,5 mg de bisoprolol fue casi igual a la $C_{máx}$ en voluntarios sanos que recibieron 5 mg. El aclaramiento oral (CL/F) de bisoprolol se correlaciona positivamente con el aclaramiento de creatinina (CLcr), lo que indica que la función renal es en parte responsable de la variabilidad interindividual de la farmacocinética de bisoprolol.

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de bisoprolol no cambia a un nivel clínicamente relevante en los pacientes de edad avanzada. No es necesario ajustar la dosis debido a la edad del paciente.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (estadio III de la NYHA) los niveles plasmáticos de bisoprolol son más altos y la vida media es más prolongada en comparación con voluntarios sanos. La concentración plasmática máxima en estado estacionario es de 64 ± 21 ng/ml a una dosis diaria de 10 mg y la vida media es de 17 ± 5 horas.

Ramipril

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 significativa por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad del metabolito activo, ramiprilato, tras la administración oral de 2,5 mg y 5 mg de ramipril es del 45%. Las concentraciones plasmáticas máximas del ramiprilato, el único metabolito activo del ramipril, se alcanzan 2-4 horas después de la toma del producto. Las concentraciones plasmáticas del ramiprilato en estado estacionario tras la administración una vez al día de las dosis habituales de ramipril se alcanzan aproximadamente el cuarto día de tratamiento.

Distribución

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

Ramiprilato se une a la enzima convertidora de angiotensina con gran afinidad a concentraciones similares a las de la enzima y establece el equilibrio lentamente. Ramipril se elimina rápidamente de la sangre y se distribuye a varios tejidos del cuerpo, mostrando concentraciones de ramipril marcadamente más altas en el hígado, los riñones y los pulmones que en la sangre. El volumen de distribución es de unos 90 l, el volumen de distribución relativo de ramiprilato es de unos 500 l.

Biotransformación

El ramipril se metaboliza casi por completo al metabolito activo ramiprilato por las carboxilesterasas, y al éster de dicetopiperazina, el ácido dicetopiperazina y los glucurónidos de ramipril y ramiprilato, todos los cuales son inactivos.

Eliminación

Después de la administración oral de ramipril, alrededor del 60% del fármaco original y sus metabolitos se excretan en la orina y alrededor del 40% se encuentra en las heces. El fármaco recuperado en las heces puede representar tanto la excreción biliar de metabolitos como el fármaco no absorbido. Menos del 2% de la dosis administrada se recupera en la orina como ramipril inalterado.

La excreción de los metabolitos es fundamentalmente renal. Las concentraciones plasmáticas de ramiprilato disminuyen de forma polifásica. La rápida disminución inicial, que representa la distribución del fármaco, tiene una vida media de 2 a 4 horas. Como consecuencia de su unión potente a la ECA y su lenta disociación de la enzima, ramiprilato muestra dos fases de eliminación. La fase de eliminación aparente tiene una vida media de 9 a 18 horas y la fase de eliminación terminal tiene una vida media prolongada de > 50 horas. La vida media de ramiprilato, después de la administración de una dosis única de

10 mg de ramipril en voluntarios sanos, se ha estimado entre 1,1 y 4,5 horas durante la fase de distribución inicial rápida y alrededor de 110 horas durante la fase de eliminación lenta.

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. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de ramipril y ramiprilato después de la dosificación una vez al día con las dosis habituales de ramipril se alcanzan entre el segundo y el cuarto día de tratamiento. No se espera una acumulación significativa de ramiprilato con dosis diarias repetidas en pacientes con función renal normal.

Linealidad/no linealidad

Los estudios han demostrado que la concentración sérica máxima de ramiprilato está directamente relacionada con la dosis. El grado de absorción e hidrólisis de ramipril a ramiprilato parece ser similar en el rango de dosis de 5 a 50 mg, ya que la concentración plasmática máxima de ramiprilato estuvo linealmente relacionada con la dosis de ramipril en este rango. La ligera falta de linealidad en la relación entre la dosis y las concentraciones plasmáticas de ramipril y ramiprilato después de dosis de 10 y 20 mg en voluntarios sanos fue demasiado pequeña para indicar alguna posible importancia clínica.

Poblaciones especiales

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.

Pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2)

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

Lactancia

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

Personas de edad avanzada

Un estudio farmacocinético de dosis única realizado en un número limitado de pacientes de edad avanzada indicó que los niveles máximos de ramiprilato y el AUC de ramiprilato son mayores en pacientes de edad avanzada. La concentración máxima media y la vida media de ramipril en suero fueron ligeramente más altas en los pacientes de edad avanzada que en los voluntarios más jóvenes. Además, la recuperación urinaria no pareció diferente a la de los voluntarios más jóvenes. Por lo tanto, los datos farmacocinéticos de ramipril y ramiprilato en pacientes geriátricos (65 a 76 años) fueron similares a los hallazgos correspondientes en sujetos sanos más jóvenes. Sin embargo, también se han notificado concentraciones circulantes más altas de ramiprilato en voluntarios de edad avanzada (edad media de 77 años, rango de 61 a 84 años), a pesar de una función renal aparentemente normal, en comparación con voluntarios más jóvenes (rango de edad de 21 a 30 años).

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. El pico de la concentración plasmática 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 ramipril 5 mg. 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.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

Se investigó la farmacocinética de ramipril en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (NYHA III-IV) después de una dosis oral única de 5 mg. El nivel plasmático máximo de ramipril fue de $57,0 \pm 26,8$ ng/ml después de 1,4 h; $t_{1/2}$ fue de $2,4 \pm 1,2$ h. El nivel máximo de ramiprilato fue de $27,9 \pm 24$ ng/ml después de 4,6 h; $t_{1/2}$ para el compuesto activo fue de $6 \pm 4,2$ h. La recuperación total de ramipril y metabolitos en la orina fue en promedio de $39 \pm 17,5\%$ en 96 h. Se observó una inhibición del 95% de la actividad de la ACE en todos los pacientes y una inhibición del 80% duró 24 h. Los niveles plasmáticos del fármaco y del metabolito activo fueron más altos y permanecieron medibles durante más tiempo, con una inhibición más sostenida de la actividad de la ACE que la notificada en voluntarios sanos. La formación del metabolito activo ramiprilato no se redujo, pero se retrasó. Estos resultados indican que una dosis baja puede ser apropiada para estos pacientes, utilizando la titulación individual, con dosis más bajas (1,25-2,5 mg) inicialmente y que dosis superiores a 5 mg pueden ser necesarias en raras ocasiones.

Diferencias étnicas

El efecto antihipertensivo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina es generalmente menor en pacientes de raza negra que en los de otras razas (ver sección 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Bisoprolol

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

En estudios de toxicología reproductiva, bisoprolol no tuvo efecto sobre la fertilidad u otros resultados generales de la reproducción.

Al igual que otros betabloqueantes, bisoprolol administrado a altas dosis causó toxicidad maternal (disminución de la ingesta de comida y reducción del peso corporal) y toxicidad embrio-fetal (incidencia elevada de resorciones, peso al nacer disminuido, desarrollo físico retardado), pero no fue teratogénico.

Ramipril

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

Como expresión de la actividad farmacodinámica de ramipril, se ha observado un marcado aumento del aparato yuxtglomerular en el perro y el mono a partir de dosis diarias de 250 mg/kg/día. La rata, el perro y el mono toleraron dosis diarias de 2, 2,5 y 8 mg/kg/día, respectivamente, sin efectos nocivos. Se han observado lesiones irreversibles de riñón en ratas muy jóvenes dando una dosis única de ramipril.

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

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

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

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

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

Este medicamento contiene principios activos conocidos, bisoprolol y ramipril. Este medicamento se prescribirá como sustituto directo de las dosis individuales de bisoprolol y ramipril, por lo que no habrá un aumento de la exposición ambiental.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Lactosa monohidrato
Poli (alcohol vinílico)
Croscarmelosa sódica (E468)
Fumarato de estearilo y sodio
Celulosa microcristalina
Hidrógenofosfato de calcio anhidro
Crospovidona tipo A
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento pelicular:

AquaPolish P amarillo:

Hipromelosa (E464)
Hidroxipropilcelulosa (E463)
Triglicéridos de cadena media
Talco (E553b)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Cubierta de la cápsula:

Dióxido de titanio (E171)
Gelatina
Óxido de hierro rojo (E172) - (en cápsulas de 5 mg/2,5 mg, 5 mg/5 mg, 10 mg/5 mg y 10 mg/10 mg)
Óxido de hierro amarillo (E172) – (en cápsulas de 2,5 mg/1,25 mg, 2,5 mg/2,5 mg, 5 mg/2,5 mg, 5 mg/5 mg y 10 mg/5 mg)
Amarillo de quinoleína (E104) – (en cápsulas de 2,5 mg/1,25 mg, 2,5 mg/2,5 mg y 5 mg/2,5 mg)

Tinta de impresión:

Goma laca (E904)
Óxido de hierro negro (E172)
Propilenglicol
Solución fuerte de amoníaco
Hidróxido de potasio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Rabidux 2,5 mg/1,25 mg, 2,5 mg/2,5 mg y 5 mg/2,5 mg cápsulas duras
24 meses

Rabidux 5 mg/5 mg, 10 mg/5 mg y 10 mg/10 mg cápsulas duras
30 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.
No refrigerar o congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de BOPA/Al/PVC-Aluminio.

Envases de 10, 30, 60 y 100 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Adamed Laboratorios, S.L.U.
c/ de las Rosas de Aravaca, 31 - 2ª planta
28023 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Rabidux 2,5 mg/1,25 mg cápsulas duras, N° de registro 87202
Rabidux 2,5 mg/2,5 mg cápsulas duras, N° de registro 87203
Rabidux 5 mg/2,5 mg cápsulas duras, N° de registro 87204
Rabidux 5 mg/5 mg cápsulas duras, N° de registro 87205
Rabidux 10 mg/5 mg cápsulas duras, N° de registro 87201
Rabidux 10 mg/10 mg cápsulas duras, N° de registro 87195

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

Mayo 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2023