

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ramipril/bisoprolol Egis 5 mg/5 mg cápsulas duras
Ramipril/bisoprolol Egis 5 mg/10 mg cápsulas duras
Ramipril/bisoprolol Egis 10 mg/5 mg cápsulas duras
Ramipril/bisoprolol Egis 10 mg/10 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ramipril/bisoprolol Egis 5 mg/5 mg cápsulas duras

Cada cápsula contiene 5 mg de ramipril y 5 mg de bisoprolol fumarato.

Ramipril/bisoprolol Egis 5 mg/10 mg cápsulas duras

Cada cápsula contiene 5 mg de ramipril y 10 mg de bisoprolol fumarato.

Ramipril/bisoprolol Egis 10 mg/5 mg cápsulas duras

Cada cápsula contiene 10 mg de ramipril y 5 mg de bisoprolol fumarato.

Ramipril/bisoprolol Egis 10 mg/10 mg cápsulas duras

Cada cápsula contiene 10 mg de ramipril y 10 mg de bisoprolol fumarato.

Excipiente con efecto conocido:

Ramipril/bisoprolol Egis 10 mg/5 mg cápsulas duras

Ramipril/bisoprolol Egis 10 mg/10 mg cápsulas duras

Cada cápsula contiene 0,0960 mg de carmoisina, azorrubina

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula, dura

Ramipril/bisoprolol Egis 5 mg/5 mg cápsulas duras:

Cápsula de gelatina dura, sin marca, de cierre automático, tipo Coni Snap, tamaño 2, con cuerpo de color blanco amarillento opaco y tapón opaco de color rosa oscuro, rellena con dos comprimidos. Uno de los comprimidos, que contiene ramipril, es redondo, biconvexo, de color amarillo pálido, sin marcas en ninguna de las caras; en la superficie de este comprimido se observan manchas de color blanco y marrón amarillento. El otro comprimido, que contiene bisoprolol, es de color blanco o casi blanco, redondo, biconvexo, con el signo E grabado en una cara y sin marcas en la otra.

Ramipril/bisoprolol Egis 5 mg/10 mg cápsulas duras:

Cápsula de gelatina dura, sin marca, de cierre automático, tipo Coni Snap, tamaño 0, con cuerpo opaco de color amarillo y tapón opaco de color rosa oscuro, rellena con dos comprimidos. Uno de los comprimidos, que contiene ramipril, es redondo, biconvexo, de color amarillo pálido, sin marcas en ninguna de las caras; en la superficie de este comprimido se observan manchas de color blanco y marrón amarillento. El otro comprimido, que contiene bisoprolol, es redondo, biconvexo, de color blanco o casi blanco, con el signo E grabado en una cara y sin marca en la otra.

Ramipril/bisoprolol Egis 10 mg/5 mg cápsulas duras:

Cápsula de gelatina dura, sin marca, de cierre automático, tipo Coni Snap, tamaño 0, con cuerpo opaco de color blanco amarillento y tapón opaco de color morado oscuro, rellena con dos comprimidos. Uno de los

comprimidos, que contiene ramipril, es redondo, biconvexo, de color amarillo pálido, sin marcas en ninguna de las caras; en la superficie de los comprimidos se observan manchas de color blanco y marrón amarillento. El otro comprimido, que contiene bisoprolol, es de color blanco o casi blanco, redondo, biconvexo, con el signo E grabado en una cara y sin marca en la otra.

Ramipril/bisoprolol Egis 10 mg/10 mg cápsulas duras:

Cápsula de gelatina dura, sin marca, de cierre automático, tipo Coni Snap, tamaño 0, con cuerpo opaco de color amarillo y tapón opaco de color morado oscuro, rellena con dos comprimidos. Uno de los comprimidos, que contiene ramipril, es redondo, biconvexo, de color amarillo pálido, sin marcas en ninguna de las caras; en la superficie de los comprimidos se observan manchas de color blanco y marrón amarillento. El otro comprimido, que contiene bisoprolol, es redondo, biconvexo, de color blanco o casi blanco, con el signo E grabado en una cara y sin marca en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

La combinación a dosis fijas de Ramipril/bisoprolol Egis está indicada como terapia de sustitución para el tratamiento de la hipertensión o de la hipertensión con síndrome coronario crónico coexistente:

- en pacientes con enfermedad cardiovascular aterotrombótica manifiesta (antecedentes de cardiopatía coronaria o ictus, o enfermedad vascular periférica) o
- en pacientes diabéticos con al menos un factor de riesgo cardiovascular, y/o
- insuficiencia cardíaca crónica con función ventricular izquierda sistólica 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.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis diaria recomendada es de una cápsula de la concentración indicada.

Ramipril/bisoprolol Egis no está destinado a la terapia inicial.

Antes de cambiar a Ramipril/bisoprolol Egis, los pacientes deben ser controlados con dosis estables de los monocomponentes tomados al mismo tiempo. Los pacientes deben estabilizarse con bisoprolol y ramipril al mismo nivel de dosis y con la misma frecuencia de dosis durante al menos 4 semanas. La dosis de ramipril/bisoprolol debe basarse en las dosis de los componentes individuales de la combinación en el momento del cambio.

El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si es necesario, sólo debe hacerse con los monocomponentes, y después de establecer las dosis adecuadas, es posible cambiar a la combinación de dosis fija de la concentración adecuada.

Debido al componente bisoprolol, el tratamiento no debe suspenderse bruscamente, sobre todo en pacientes con cardiopatía isquémica. La retirada brusca puede provocar un deterioro agudo del estado de los pacientes.

Población especial

Insuficiencia renal

La combinación de dosis fija no es adecuada para la terapia inicial. Con el fin de encontrar la dosis óptima inicial y de mantenimiento en pacientes con insuficiencia renal, la dosis debe ajustarse individualmente mediante la valoración de las dosis de ramipril y bisoprolol por separado.

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

Ramipril:

- Si el aclaramiento de creatinina es ≥ 60 ml/min, la dosis máxima diaria de ramipril es de 10 mg;
- si el aclaramiento de creatinina está entre 10-60 ml/min, la dosis diaria máxima de ramipril es de 5 mg;
- en pacientes hipertensos hemodializados: el ramipril es ligeramente dializable; la dosis diaria máxima de ramipril es de 5 mg. Ramipril debe administrarse pocas horas después de la hemodiálisis.

Bisoprolol:

- En pacientes con insuficiencia renal de gravedad leve a moderada, normalmente no se necesita ajustar la dosis de bisoprolol.
- En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) la dosis máxima de bisoprolol es de 10 mg al día.
- La experiencia con el uso de bisoprolol en pacientes en diálisis renal es limitada; sin embargo, no hay pruebas de que sea necesario modificar el régimen de dosis.

Insuficiencia hepática

Ramipril/bisoprolol Egis no es adecuado para el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática, ya que en ese caso la dosis diaria máxima recomendada de ramipril es de 2,5 mg.

Pacientes de edad avanzada

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

No se necesita ajustar la dosis de bisoprolol.

En caso necesario, la titulación de la dosis sólo debe realizarse con los monocomponentes y, tras establecer las dosis adecuadas, es posible cambiar a la combinación de dosis fija de la concentración apropiada.

Población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños y adolescentes menores de 18 años. Por lo tanto, no se recomienda su uso en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 5.1).

Forma de administración

Vía oral.

Este medicamento debe tomarse como dosis única una vez al día por la mañana, con o sin alimentos. Las cápsulas deben tragarse enteras con líquido y no deben masticarse.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a bisoprolol, ramipril o a cualquier otro inhibidor de la ECA (Enzima Convertidora de Angiotensina) o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de angioedema (hereditario, idiopático o angioedema asociado con el tratamiento previo con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de la angiotensina II /AIIRA/).
- Uso concomitante con tratamiento con sacubitrilo/valsartán (ver secciones 4.4 y 4.5).
- Tratamientos extracorpóreos que provocan el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente (ver la sección 4.5).
- Estenosis significativa de la arteria renal bilateral o estenosis de la arteria renal de un único riñón funcionante.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Estados hipotensivos o hemodinámicamente inestables.
- El uso concomitante de medicamentos que contienen aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal ($FG < 60$ ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1).

- Insuficiencia cardíaca aguda o durante episodios de insuficiencia cardíaca que requieran tratamiento inotrópico IV
- 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.
- Formas graves de enfermedad oclusiva arterial periférica o del síndrome de Raynaud.
- Feocromocitoma no tratado (ver sección 4.4).
- Acidosis metabólica.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Todas las advertencias y precauciones de uso relacionadas con los monocomponentes son aplicables a este medicamento.

Relacionado con ramipril

Poblaciones especiales

Embarazo

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

Pacientes con riesgo especial de hipotensión

- *Pacientes con alta activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona*

Los pacientes con una alta activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona corren el riesgo de sufrir una disminución aguda y pronunciada de la presión arterial y un deterioro de la función renal debido a la inhibición de la ECA, en especial cuando se administra por primera vez un inhibidor de la ECA o un diurético concomitante o en su primer aumento de dosis.

Cabe esperar una activación significativa del sistema renina-angiotensina-aldosterona, por lo que se necesita una supervisión médica que incluya el control de la presión arterial, por ejemplo en:

- pacientes con hipertensión grave.
- pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva descompensada
- pacientes con impedimentos hemodinámicamente relevantes del flujo de entrada o de salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo, estenosis de la válvula aórtica o mitral)
- pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal con un segundo riñón funcional
- pacientes en los que exista o pueda desarrollarse una depleción de líquidos o sales (incluidos los pacientes con diuréticos)
- pacientes con cirrosis hepática y/o ascitis
- pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión.

En general, se recomienda corregir la deshidratación, la hipovolemia o la depleción salina antes de iniciar el tratamiento (en pacientes con insuficiencia cardíaca, sin embargo, esta acción correctora debe sopesarse cuidadosamente 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 ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante el uso combinado de IECAs, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).
Si la terapia de bloqueo dual se considera absolutamente necesaria, sólo debe realizarse 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.
Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben utilizarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.
- *Insuficiencia cardíaca transitoria o persistente después de un infarto de miocardio*
- *Pacientes con riesgo de isquemia cardíaca o cerebral en caso de hipotensión aguda*
La fase inicial del tratamiento requiere una supervisión médica especial.

Pacientes de edad avanzada: ver sección 4.2.

Cirugía

Se recomienda interrumpir el tratamiento con inhibidores de la ECA, como el ramipril, siempre que sea posible un día antes de la intervención quirúrgica.

Control de la función renal

La función renal debe evaluarse antes y durante el tratamiento y la dosis debe ajustarse sobre todo en las primeras semanas de tratamiento. Este medicamento no está indicado como tratamiento inicial (ver sección 4.2). Se requiere una monitorización especialmentecuidadosa en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2). Hay un riesgo de insuficiencia renal, sobre todo 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 ramipril (ver sección 4.8).

Este riesgo de angioedema (por ejemplo, hinchazón de las vías respiratorias o de la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) puede aumentar en pacientes que toman de forma concomitante medicamentos que pueden causar angioedema, como los inhibidores de mTOR (diana de rapamicina en mamíferos) (por ejemplo, temsirolimus; everolimus; sirolimus; gliptinas (por ejemplo, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) o inhibidores de la neprilisina (NEP) (como racecadotril). La combinación de ramipril con sacubitrilo/valsartán está contraindicada debido al aumento del riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.5).

En caso de angioedema, debe suspenderse la administración de este medicamento.

Debe instaurarse rápidamente el tratamiento de urgencia. El paciente debe permanecer en observación durante al menos 12 a 24 horas y ser dado de alta tras la resolución completa de los síntomas.

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

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización

La probabilidad y gravedad de las reacciones anafilácticas y anafilactoides al veneno de insectos y a otros alérgenos aumentan con la inhibición de la ECA. Debe considerarse una interrupción temporal de ramipril antes de la desensibilización.

Control electrolítico: hiperpotasemia

Se ha observado hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido ramipril. Los pacientes con riesgo de desarrollar hiperpotasemia incluidos aquellos con insuficiencia renal, edad (≥ 70 años), diabetes mellitus no controlada, o aquellos que utilizan sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio y otras sustancias activas que aumentan el potasio plasmático, o condiciones como deshidratación, descompensación cardiaca aguda, acidosis metabólica. Si se considera apropiado el uso concomitante de los medicamentos mencionados, se recomienda la monitorización regular del potasio sérico (ver sección 4.5).

Control electrolítico: hiponatremia

En algunos pacientes tratados con ramipril se ha observado un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) y la consiguiente hiponatremia. Se recomienda monitorizar regularmente los niveles séricos de sodio en pacientes de edad avanzada y en otros pacientes con riesgo de hiponatremia.

Neutropenia/agranulocitosis

En raras ocasiones, se ha observado neutropenia/agranulocitosis, así como trombocitopenia y anemia, y también se ha notificado depresión de la médula ósea. Se recomienda monitorizar el recuento de glóbulos blancos para poder detectar una posible leucopenia. Se aconseja una monitorización más frecuente en la fase inicial del tratamiento y en los pacientes con función renal alterada, aquellos con enfermedad del colágeno concomitante (por ejemplo, lupus eritematoso o esclerodermia), y todos aquellos tratados con otros medicamentos que pueden causar cambios en el cuadro hemático (ver secciones 4.5 y 4.8).

Diferencias étnicas

Los inhibidores de la ECA provocan una mayor tasa de angioedema en los pacientes de raza negra que en los de otras razas.

Al igual que otros inhibidores de la ECA, el ramipril puede ser menos eficaz para reducir la presión arterial en la población de raza negra que en los pacientes de otras razas, posiblemente debido a una mayor prevalencia de hipertensión con 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 típicamente no productiva, persistente y se resuelve tras la interrupción del tratamiento. La tos inducida por inhibidores de la ECA debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Relacionado con bisoprolol

Debe evitarse la interrupción brusca del tratamiento con bisoprolol, a menos que esté claramente indicado, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica, ya que esto puede conducir a un empeoramiento transitorio de la cardiopatía.

Bisoprolol debe administrarse con especial precaución en pacientes con hipertensión asociada a insuficiencia cardiaca.

Bisoprolol debe utilizarse con precaución en:

- Broncoespasmo (asma bronquial, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias). Aunque los betabloqueantes cardiosselectivos (beta-1-selectivos) pueden tener menos efecto sobre la función pulmonar que los betabloqueantes no selectivos, como ocurre con todos los betabloqueantes, deben

evitarse en pacientes con enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, a menos que haya razones clínicas de peso para su uso. Cuando existan tales razones, bisoprolol puede utilizarse con precaución. En el asma bronquial u otras enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, que pueden causar síntomas, debe administrarse concomitantemente un tratamiento broncodilatador. Ocasionalmente puede producirse un aumento de la resistencia de las vías respiratorias en pacientes con asma, por lo que puede ser necesario aumentar la dosis de beta- 2-estimulantes.

- Diabetes mellitus con grandes fluctuaciones de los valores de glucemia. Pueden enmascarse los síntomas de hipoglucemia (por ejemplo, taquicardia, palpitaciones o sudoración).
- Dieta estricta, ayuno.
- Terapia de desensibilización en curso. Como ocurre con otros betabloqueantes, el bisoprolol puede aumentar tanto la sensibilidad a los alérgenos como la gravedad de las reacciones anafilácticas. El tratamiento con epinefrina puede no producir siempre el efecto terapéutico esperado.
- Bloqueo AV de primer grado.
- Angina de Prinzmetal. Se han observado casos de vasoespasmio coronario. A pesar de su elevada selectividad beta-1, no pueden excluirse por completo los ataques de angina cuando se administra bisoprolol a pacientes con angina de Prinzmetal.
- Enfermedad arterial periférica oclusiva. Puede producirse un agravamiento de los síntomas, sobre todo al iniciar el tratamiento.
- Psoriasis. Los pacientes con psoriasis o con antecedentes de psoriasis sólo deben recibir betabloqueantes (p. ej. bisoprolol) tras evaluar cuidadosamente los beneficios frente a los riesgos.
- Bajo tratamiento con bisoprolol pueden enmascarse los síntomas de la tireotoxicosis.
- Feocromocitoma. En pacientes con feocromocitoma, bisoprolol no debe administrarse hasta después del bloqueo de los receptores alfa (ver sección 4.3).
- Anestesia general. En pacientes sometidos a anestesia general, los betabloqueantes reducen la incidencia de arritmias e isquemia miocárdica durante la inducción de la anestesia y la intubación, así como en el posoperatorio. Actualmente se recomienda continuar con el bloqueo beta de mantenimiento durante el período posoperatorio. El anestesista debe estar informado del tratamiento con betabloqueantes debido a la posibilidad de interacciones con otros medicamentos, que pueden dar lugar a bradiarritmias, atenuación de la taquicardia refleja y disminución de la capacidad refleja para compensar la pérdida de sangre. Si se considera necesario retirar el tratamiento betabloqueante antes de la intervención quirúrgica, debe hacerse gradualmente y completarse unas 48 horas antes de la anestesia.

Excipientes

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

Ramipril/bisoprolol Egis 10 mg/5 mg cápsulas duras y Ramipril/bisoprolol Egis 10 mg/10 mg cápsulas duras contienen carmoisina, azorrubina que puede provocar reacciones de tipo alérgico.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Relacionado con ramipril

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, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluida insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un único agente que actúa sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Combinaciones contraindicadas:

- *Sacubitrilo/valsartán*: El uso concomitante de IECAs 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 debe iniciarse hasta 36 horas después de la última dosis de ramipril.

- *Tratamientos extracorpóreos:* Tratamientos extracorpóreos que llevan al contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente, como la diálisis 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, debido al aumento del riesgo de reacciones anafilactoides graves (ver sección 4.3). Si se requiere dicho tratamiento, se debe considerar el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de agente antihipertensivo.

Precauciones de uso:

- *Sales de potasio, heparina, diuréticos ahorradores de potasio y otros medicamentos que aumentan el potasio plasmático (incluyendo antagonistas de la angiotensina II, trimetoprim y en combinación a dosis fijas con sulfametoxazol, tacrólimus, ciclosporina):* Puede producirse hiperpotasemia, por lo que se requiere una estrecha vigilancia del potasio sérico.
- *Agentes antihipertensivos (por ejemplo, diuréticos) y otras sustancias que pueden disminuir la presión arterial (por ejemplo, nitratos, antidepresivos tricíclicos, anestésicos, ingesta aguda de alcohol, baclofeno, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina):* Debe preverse una potenciación del riesgo de hipotensión.
- *Simpaticomiméticos vasopresores y otras sustancias (por ejemplo, isoprenalina, dobutamina, dopamina, epinefrina) que pueden reducir el efecto antihipertensivo de ramipril:* Se recomienda la monitorización de la presión arterial.
- *Alopurinol, inmunosupresores, corticosteroides, procainamida, citostáticos y otras sustancias que pueden modificar el recuento de células sanguíneas:* Probabilidad aumentada de reacciones hematológicas (ver sección 4.4).
- *Sales de litio:* La excreción de litio puede verse reducida por los inhibidores de la ECA, por lo que puede aumentar la toxicidad del litio. Deben controlarse los niveles de litio.
- *Agentes antidiabéticos, incluida la insulina:* Pueden producirse reacciones hipoglucémicas. Se recomienda controlar la glucemia.
- *Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y ácido acetilsalicílico:* Es de prever una reducción del efecto antihipertensivo de ramipril. Además, el tratamiento concomitante de inhibidores de la ECA y AINE puede conducir a un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal y a un aumento de la calemia.
- *Inhibidores mTOR o inhibidores DPP-IV :* Es posible un aumento del riesgo de angioedema en pacientes que toman medicamentos concomitantes como inhibidores de mTOR (p. ej. temsirolimus, everolimus, sirolimus) o *inhibidores de DPP-IV* (p. ej. linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina). Debe tenerse precaución al iniciar el tratamiento (ver sección 4.4).
- *Inhibidores de la neprilisina (NEP):* Se ha notificado un aumento del riesgo de angioedema con el uso concomitante de inhibidores de la ECA (como ramipril) e inhibidor de la NEP (como racecadotril) (ver sección 4.4).

Relacionado con bisoprolol:

Combinaciones no recomendadas:

En todas las indicaciones:

- *Antagonistas del calcio del tipo verapamilo y en menor medida del tipo diltiazem:* Influencia negativa sobre la contractilidad miocárdica, la conducción aurículo-ventricular. La administración intravenosa de verapamilo en pacientes en tratamiento con betabloqueantes puede provocar hipotensión profunda y bloqueo auriculoventricular.
- *Antihipertensivos de acción central (por ejemplo, clonidina, metildopa, moxonidina, rilmenidina):* El uso concomitante de antihipertensivos de acción central puede empeorar la insuficiencia cardíaca por disminución del tono simpático central (reducción de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco, vasodilatación). La retirada brusca, sobre todo si se produce antes de la interrupción de los betabloqueantes, puede aumentar el riesgo de ‘hipertensión de rebote’.

En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica:

- *Medicamentos antiarrítmicos de clase I (por ejemplo, disopiramida, quinidina, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona):* Puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción aurículo-ventricular y aumentar el efecto inotrópico negativo.

Combinaciones que deben utilizarse con especial precaución:

En todas las indicaciones:

- *Antagonistas del calcio del tipo dihidropiridina (por ejemplo, felodipino, amlodipino, nifedipino):* El uso concomitante puede aumentar el riesgo de hipotensión. No puede excluirse un aumento del riesgo de un mayor deterioro de la función de bombeo ventricular en pacientes con insuficiencia cardíaca.
- *Medicamentos antiarrítmicos de clase III (por ejemplo, amiodarona):* Puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción aurículo-ventricular.
- *Medicamentos parasimpaticomiméticos:* El uso concomitante puede aumentar el tiempo de conducción aurículo-ventricular y, por tanto, el riesgo de bradicardia.
- *Los medicamentos tópicos que contienen betabloqueantes (por ejemplo, colirios para el tratamiento del glaucoma) pueden aumentar los efectos sistémicos de bisoprolol.*
- *Insulina y medicamentos antidiabéticos orales:* Aumento del efecto reductor de la glucemia. El bloqueo de los beta-adrenoceptores puede enmascarar los síntomas de hipoglucemia.
- *Agentes anestésicos:* La atenuación de la taquicardia refleja y el aumento del riesgo de hipotensión (para más informaciones sobre anestesia general ver sección 4.4).
- *Glucósidos digitálicos:* Aumento del tiempo de conducción aurículo-ventricular, reducción de la frecuencia cardíaca.
- *AINEs:* Los AINEs pueden reducir el efecto hipotensor del bisoprolol.
- *Agentes beta-simpaticomiméticos (p.ej. isoprenalina, dobutamina):* La combinación con bisoprolol puede reducir el efecto de ambos agentes.
- *Simpaticomiméticos que activan tanto los beta- como los alfa-adrenoceptores (por ejemplo, norepinefrina, epinefrina):* La combinación con bisoprolol puede desenmascarar los efectos vasoconstrictores mediados por los alfa-adrenoceptores de estos agentes, lo que lleva a un aumento de la presión arterial y a una claudicación intermitente exacerbada. Tales interacciones se consideran más probables con betabloqueantes no selectivos.
- *El uso concomitante con agentes antihipertensivos, así como con otros medicamentos con potencial hipotensor (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, fenotiazinas) puede aumentar el riesgo de hipotensión.*

En pacientes con hipertensión y enfermedad coronaria (angina de pecho):

- *Medicamentos antiarrítmicos de clase I (por ejemplo, disopiramida, quinidina, lidocaína, fenitoína, flecainida, propafenona):* Puede potenciarse el efecto sobre el tiempo de conducción aurículo-ventricular y aumentar el efecto inotrópico negativo.

Combinaciones a tener en cuenta:

- *Mefloquina:* aumento del riesgo de bradicardia.
- *Inhibidores de la monoaminoxidasa (excepto inhibidores de la MAO-B):* Potenciación del efecto hipotensor de los betabloqueantes pero también del riesgo de crisis hipertensiva.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Basándose en los datos existentes sobre monocomponentes, este medicamento no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4) y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3).

Relacionado con ramipril

La evidencia epidemiológica relativas al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que la continuación del tratamiento con ECA se considere esencial, las pacientes que planeen quedarse embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos

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

Se sabe que la exposición al tratamiento con inhibidores de la ECA/antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI) durante el segundo y tercer trimestres de embarazo, induce toxicidad fetal en humanos (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3). Si la exposición al inhibidor de la ECA se ha producido a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda la comprobación ecográfica de la función renal y del cráneo. Los recién nacidos cuyas madres hayan sido tratadas con inhibidores de la ECA deben ser monitorizados estrechamente para detectar hipotensión, oliguria e hiperpotasemia (ver también secciones 4.3 y 4.4).

Relacionado con bisoprolol

El bisoprolol tiene efectos farmacológicos que pueden causar efectos nocivos sobre el embarazo y/o el feto/recién nacido. En general, los bloqueantes beta-adrenoreceptores reducen la perfusión placentaria, lo que se ha asociado a retraso del crecimiento, muerte intrauterina, aborto espontáneo y parto prematuro. Pueden producirse efectos adversos (por ejemplo, hipoglucemia y bradicardia) en el feto y el recién nacido. Si es necesario el tratamiento con bloqueantes de los adrenoreceptores beta, son preferibles los bloqueantes selectivos de los adrenoreceptores beta- 1-.

El bisoprolol no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Si se considera necesario el tratamiento con bisoprolol, deberá controlarse el flujo sanguíneo uteroplacentario y el crecimiento fetal. En caso de efectos nocivos sobre el embarazo o el feto debe considerarse un tratamiento alternativo. Debe vigilarse estrechamente al recién nacido.

En general, cabe esperar síntomas de hipoglucemia y bradicardia durante los 3 primeros días.

Lactancia materna

No se recomienda este medicamento durante la lactancia.

Relacionado con ramipril

Debido a que no se dispone de información suficiente sobre el uso de ramipril durante la lactancia (ver sección 5.2), no se recomienda el uso de ramipril y se prefieren tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor demostrados durante el periodo de lactancia, en especial si se trata de un recién nacido o un niño prematuro.

Relacionado con bisoprolol

No hay datos sobre la excreción de bisoprolol en la leche materna humana ni sobre la seguridad de la exposición a bisoprolol en lactantes. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia durante la administración de bisoprolol.

Fertilidad

No existen datos sobre fertilidad en humanos para el medicamento combinado. Ver sección 5.3.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunos efectos adversos (por ejemplo, los síntomas de una reducción de la tensión arterial, como el mareo) pueden mermar la capacidad de concentración y reacción del paciente y, por tanto, constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son de especial importancia (por ejemplo, al conducir un vehículo o una máquina).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad:

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

Las reacciones adversas más frecuentes a bisoprolol incluyen mareos, dolor de cabeza, extremidades frías, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento y fatiga.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las reacciones adversas enumeradas a continuación según la clasificación por órganos y sistemas (SOC).

Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con 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 (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas-MedDRA	Frecuencia	Bisoprolol	Ramipril
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	-	eosinofilia
	Raras	-	disminución del recuento de glóbulos blancos (incluyendo neutropenia o agranulocitosis), disminución del recuento de glóbulos rojos, disminución de la hemoglobina, disminución del recuento de plaquetas
	Frecuencia no conocida	-	fallo de la médula ósea, pancitopenia, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	-	reacciones anafilácticas o anafilactoides, aumento de anticuerpos antinucleares
Trastornos endocrinos	Frecuencia no conocida	-	síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	-	aumento de potasio en sangre
	Poco frecuentes	-	anorexia, disminución del apetito
	Frecuencia no conocida	-	disminución del sodio en sangre

Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	depresión, trastornos del sueño	depresión del estado de ánimo, trastornos del sueño, incluida somnolencia, ansiedad, nerviosismo, inquietud
	Raras	pesadillas, alucinaciones	estado de confusión
	Frecuencia no conocida	-	alteración de la atención
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	mareos*, dolor de cabeza*	mareos, dolor de cabeza
	Poco	-	vértigo, parestesia, ageusia, disgeusia
	Raras	síncope	temblor, trastorno del equilibrio
	Frecuencia no conocida	-	isquemia cerebral, incluidos ictus isquémico y el accidente isquémico transitorio, deterioro de la psicomotricidad, sensación de quemazón, parosmia
Trastornos oculares	Poco frecuentes	-	alteraciones visuales, incluida visión borrosa
	Raras	disminución del flujo lagrimal (a tener en cuenta si el paciente utiliza lentillas)	conjuntivitis
	Muy raras	conjuntivitis	-
Trastornos del oído y del laberinto	Raras	trastornos auditivos	audición deficiente, acúfenos

Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	alteraciones de la conducción AV, empeoramiento de una insuficiencia cardíaca preexistente,** bradicardia***	isquemia miocárdica, incluyendo angina de pecho o infarto de miocardio, taquicardia, arritmia, palpitaciones, edema periférico
Trastornos vasculares	Frecuentes	sensación de frío o entumecimiento en las extremidades	hipotensión, disminución de la presión arterial ortostática, síncope
	Poco frecuentes	hipotensión	descarga
	Raras	-	estenosis vascular, hipoperfusión, vasculitis
	Frecuencia no conocida	-	Fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	-	tos cosquilleante no productiva, bronquitis, sinusitis, disnea
	Poco frecuentes	broncoespasmo en pacientes con asma bronquial o antecedentes de enfermedad obstructiva de las vías respiratorias	broncoespasmo, incluido el asma agravado, congestión nasal
	Raras	rinitis alérgica	-
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	molestias gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento	inflamación gastrointestinal, trastornos digestivos, molestias abdominales, dispepsia, náuseas, vómitos, diarrea
	Poco frecuentes	-	pancreatitis (muy excepcionalmente se han notificado casos de desenlace fatal con inhibidores de la ECA), aumento de las enzimas pancreáticas, angioedema del intestino delgado, dolor abdominal

			superior, incluida la gastritis, estreñimiento, boca seca
	Raras	-	glositis
	Frecuencia no conocida	-	estomatitis aftosa
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	-	enzimas hepáticas y/o bilirrubina conjugada aumentadas
	Raras	hepatitis	ictericia colestásica, daño hepatocelular
	Frecuencia no conocida	-	insuficiencia hepática aguda, hepatitis colestásica o citolítica (el desenlace fatal ha sido muy excepcional)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	-	erupción cutánea, en particular maculopapular
	Poco frecuentes	-	angioedema; muy excepcionalmente, la obstrucción de las vías respiratorias resultante del angioedema puede tener un desenlace fatal; prurito, hiperhidrosis
	Raras	reacciones de hipersensibilidad, como prurito, rubor, erupción cutánea y angioedema	dermatitis exfoliativa, urticaria, onicólisis
	Muy raras	alopecia, los betabloqueantes pueden provocar o empeorar la psoriasis o inducir una erupción parecida a la psoriasis	reacción de fotosensibilidad
	Frecuencia no conocida	-	necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pénfigo, agravamiento de la psoriasis, dermatitis psoriasiforme, penfigoide o exantema

			liquenoide o enanema, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	-	espasmos musculares, mialgia
	Poco frecuentes	debilidad muscular y calambres	artralgia
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	-	insuficiencia renal, incluida la insuficiencia renal aguda, aumento de la diuresis, empeoramiento de una proteinuria preexistente, aumento de la urea en sangre, aumento de la creatinina en la sangre
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	-	impotencia eréctil transitoria, disminución de la libido
	Raras	disfunción eréctil	-
	Frecuencia no conocida	-	ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	fatiga*	dolor en el pecho, fatiga
	Poco frecuentes	astenia**	pirexia
	Raras	-	astenia
Exploraciones complementarias	Raras	aumento de los triglicéridos, aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST)	-

*Estos síntomas aparecen sobre todo al principio de la terapia. Generalmente son leves y suelen desaparecer en 1-2 semanas.

**La frecuencia de estos acontecimientos adversos es frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

***La frecuencia de estos acontecimientos adversos es muy frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.

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 sobredosis con este medicamento en humanos.

Relacionado con ramipril

Síntomas

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

Manejo

Debe vigilarse estrechamente al paciente y el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. Las medidas sugeridas incluyen la desintoxicación primaria (lavado gástrico, administración de adsorbentes) y medidas para restaurar la estabilidad hemodinámica, incluyendo la administración de agonistas alfa 1 adrenérgicos o la administración de angiotensina II (angiotensinamida). El ramiprilato, metabolito activo del ramiprilo, se elimina difícilmente de la circulación general mediante hemodiálisis.

Relacionado con bisoprolol

Síntomas

Los signos más frecuentes que se esperan con la sobredosis de un betabloqueante son bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca aguda e hipoglucemia.

Hasta la fecha se han notificado únicamente algunos casos de sobredosis (máximo 2 000 mg) con bisoprolol en pacientes con hipertensión y/o cardiopatía coronaria, apareciendo bradicardia y/o hipotensión; todos los pacientes se recuperaron. Hay una amplia variabilidad interindividual en la sensibilidad a una única dosis elevada de bisoprolol y los pacientes con insuficiencia cardíaca son probablemente muy sensibles.

Manejo

En caso de sobredosis, debe interrumpirse el tratamiento y proporcionar tratamiento sintomático y de apoyo. Los pocos datos disponibles sugieren que bisoprolol es difícilmente dializable.

En base a las acciones farmacológicas esperadas y a las recomendaciones para otros betabloqueantes, deben considerarse las siguientes medidas generales cuando estén clínicamente justificadas:

- *Bradicardia*: Administrar atropina intravenosa. Si la respuesta es inadecuada, puede administrarse con precaución isoprenalina u otro agente con propiedades cronotrópicas positivas. En algunas circunstancias, puede ser necesaria la inserción de un marcapasos transvenoso.
- *Hipotensión*: Deben administrarse líquidos intravenosos y vasopresores. El glucagón intravenoso puede ser útil.
- *Bloqueo AV (segundo o tercer grado)*: Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados y tratados con infusión de isoprenalina o inserción de marcapasos cardíaco transvenoso.
- *Empeoramiento agudo de la insuficiencia cardíaca*: Administrar diuréticos IV, agentes inotrópicos, agentes vasodilatadores.
- *Broncoespasmo*: Administrar terapia broncodilatadora como isoprenalina, medicamentos simpaticomiméticos beta 2- y/o aminofilina.
- *Hipoglucemia*: Administrar glucosa IV

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, inhibidores de la ECA, otras combinaciones, código ATC: C09BX05

Mecanismo de acción

Relacionado con ramipril

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

Dado que la angiotensina II también estimula la liberación de aldosterona, el ramiprilato provoca una reducción de la secreción de aldosterona. La respuesta media a la monoterapia con inhibidores de la ECA fue menor en los pacientes hipertensos de raza negra (afrocaribeños) (normalmente una población hipertensa con bajo nivel de renina) que en los pacientes de raza no negra.

Relacionado con bisoprolol

El bisoprolol es un agente bloqueante de los adrenoceptores beta 1- altamente selectivo, que carece de actividad estimuladora intrínseca y de actividad estabilizadora de membrana relevante. Sólo muestra una baja afinidad por el receptor beta 2 de la musculatura lisa de bronquios y vasos, así como por los receptores beta 2- relacionados con la regulación metabólica. Por lo tanto, en general no cabe esperar que bisoprolol influya en la resistencia de las vías respiratorias ni en los efectos metabólicos mediados por beta 2-. Su selectividad beta 1- se extiende más allá del intervalo de dosis terapéuticas.

Efectos farmacodinámicos

Relacionado con ramipril

Propiedades antihipertensivas:

La administración de ramipril provoca una marcada reducción de la resistencia arterial periférica. En general, no se producen cambios importantes en el flujo plasmático renal ni en la tasa de filtración glomerular. La administración de ramipril a pacientes con hipertensión provoca una reducción de la presión arterial en posición supina y de pie sin un aumento compensatorio de la frecuencia cardíaca.

En la mayoría de los pacientes, el inicio del efecto antihipertensivo de una dosis única se hace evidente entre 1 y 2 horas después de la administración oral. El efecto máximo de una dosis única suele alcanzarse entre 3 y 6 horas después de la administración oral. El efecto antihipertensivo de una dosis única suele durar 24 horas.

El efecto antihipertensivo máximo del tratamiento continuado con ramipril suele manifestarse al cabo de 3 ó 4 semanas. Se ha demostrado que el efecto antihipertensivo se mantiene con un tratamiento prolongado de 2 años.

La interrupción brusca de ramipril no produce un aumento de rebote rápido y excesivo de la presión arterial.

Insuficiencia cardíaca:

Además del tratamiento convencional con diuréticos y glucósidos cardíacos opcionales, ramipril ha demostrado su eficacia 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 ventricular izquierda y derecha, reducción de la resistencia vascular periférica total, aumento del gasto cardíaco y mejora del índice cardíaco). También redujo la activación neuroendocrina. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de moderada a grave, una dosis oral única de ramipril de 5 mg o 10 mg tuvo el efecto beneficioso de disminuir la precarga y la poscarga con un aumento reflejo del gasto cardíaco.

Relacionado con bisoprolol

Bisoprolol no tiene efectos inotrópicos negativos significativos.

Bisoprolol alcanza su efecto máximo 3-4 horas después de la administración oral. La semivida de eliminación plasmática es de 10-12 horas, lo que proporciona una eficacia de 24 horas tras una dosis una vez al día.

Suele ejercer su efecto antihipertensivo máximo al cabo de 2 semanas.

En la administración aguda en pacientes con cardiopatía coronaria sin insuficiencia cardíaca crónica, el bisoprolol reduce la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico y, por tanto, el gasto cardíaco y el consumo de oxígeno. En la administración a largo plazo disminuye la resistencia periférica inicialmente elevada. El efecto antihipertensivo de los betabloqueantes se debe, entre otras cosas, a la disminución de la actividad de la renina.

Bisoprolol reduce la respuesta simpatoadrenérgica bloqueando los receptores betaadrenérgicos cardíacos. El resultado es una disminución de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad, lo que provoca una reducción del consumo de oxígeno por el miocardio, que es el efecto deseado en caso de angina asociada a una cardiopatía coronaria subyacente.

Eficacia clínica y seguridad

Relacionado con ramipril

Prevención cardiovascular.

Se llevó a cabo un ensayo preventivo controlado con placebo (el estudio HOPE), en el que se añadió ramipril al tratamiento estándar en más de 9.200 pacientes. Se incluyó en el estudio a pacientes con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular tras una enfermedad cardiovascular aterotrombótica (antecedentes de cardiopatía coronaria, ictus o enfermedad vascular periférica) o diabetes mellitus con al menos un factor de riesgo adicional (microalbuminuria documentada, hipertensión, nivel elevado de colesterol total, nivel bajo de colesterol de lipoproteínas de alta densidad o tabaquismo).

El ensayo demostró que ramipril disminuye de forma estadísticamente significativa la incidencia de infarto de miocardio, muerte por causas cardiovasculares e ictus, solos y combinados (acontecimientos primarios combinados).

Estudio HOPE: principales resultados

	Ramipril %	Placebo %	riesgo relativo (intervalo de confianza del 95%)	valor p
Todos los pacientes	n = 4.645	n = 4.652		
Eventos primarios combinados	14,0	17,8	0,78 (0,70-0,86)	< 0,001
<i>Infarto de miocardio</i>	9,9	12,3	0,80 (0,70-0,90)	< 0,001
<i>Muerte por causa cardiovascular</i>	6,1	8,1	0,74 (0,64-0,87)	< 0,001
<i>Ictus</i>	3,4	4,9	0,68 (0,56-0,84)	< 0,001
Variables secundarias				
<i>Muerte por cualquier causa</i>	10,4	12,2	0,84 (0,75-0,95)	0,005
<i>Necesidad de revascularización</i>	16,0	18,3	0,85 (0,77-0,94)	0,002
<i>Hospitalización por angina inestable</i>	12,1	12,3	0,98 (0,87-1,10)	NS
<i>Hospitalización por insuficiencia cardíaca</i>	3,2	3,5	0,88 (0,70-1,10)	0,25
<i>Complicaciones relacionadas con</i>	6,4	7,6	0,84 (0,72-0,98)	0,03

la diabetes				
-------------	--	--	--	--

El estudio MICRO-HOPE, un subestudio predefinido de HOPE, investigó el efecto de la adición de ramipril 10 mg al régimen médico actual frente a placebo en 3.577 pacientes de al menos ≥ 55 años (sin límite superior de edad), con mayoría de diabetes tipo 2 (y al menos otro factor de riesgo CV), normotensos o hipertensos.

El análisis primario mostró que 117 (6,5 %) participantes con ramipril y 149 (8,4 %) con placebo desarrollaron nefropatía manifiesta, lo que corresponde a una RRR del 24 %; IC del 95 % [3-40], $p = 0,027$.

Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA):

Dos grandes ensayos 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 IECA 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 de evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron efectos beneficiosos significativos sobre los resultados renales y/o cardiovasculares y la mortalidad, mientras que se observó un mayor riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión en comparación con la monoterapia. Dadas sus propiedades farmacodinámicas similares, estos resultados también son relevantes para otros inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Por lo tanto, no deben utilizarse de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la 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 ECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular o ambas. El estudio se interrumpió prematuramente debido a un mayor riesgo de resultados adversos. Tanto la muerte cardiovascular como el ictus fueron numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el de placebo, y los acontecimientos adversos y los acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

Prevención secundaria tras un infarto agudo de miocardio

El estudio AIRE incluyó a más de 2.000 pacientes con signos clínicos transitorios/persistentes de insuficiencia cardíaca tras un infarto de miocardio documentado. El tratamiento con ramipril se inició entre 3 y 10 días después del infarto agudo de miocardio. El estudio demostró que, tras un tiempo medio de seguimiento de 15 meses, la mortalidad en los pacientes tratados con ramipril fue del 16,9 % y en los tratados con placebo del 22,6 %. Esto supone una reducción de la mortalidad absoluta del 5,7 % y una reducción del riesgo relativo del 27 % (IC del 95 % [11- 40 %]).

Relacionado con bisoprolol

En total, se incluyeron 2.647 pacientes en el ensayo CIBIS II. El 83 % ($n = 2.202$) pertenecían a la clase III de la NYHA y el 17 % ($n = 445$) a la clase IV. Presentaban insuficiencia cardíaca sistólica sintomática estable (fracción de eyección < 35 %, valorada con ecocardiografía). La mortalidad total se redujo del 17,3 % al 11,8 % (reducción relativa del 34 %). Se observó una disminución de la muerte súbita (3,6 % frente a 6,3 %, reducción relativa del 44 %) y un menor número de episodios de insuficiencia cardíaca que requirieron ingreso hospitalario (12 % frente a 17,6 %, reducción relativa del 36 %). Por último, se ha

demostrado una mejora significativa del estado funcional según la clasificación de la NYHA. Durante el inicio y la titulación del bisoprolol se observaron ingresos hospitalarios debidos a bradicardia (0,53 %), hipotensión (0,23 %) y descompensación aguda (4,97 %), pero no fueron más frecuentes que en el grupo placebo (0 %, 0,3 % y 6,74 %). El número de accidentes cerebrovasculares mortales e incapacitantes durante el periodo total del estudio fue de 20 en el grupo de bisoprolol y de 15 en el de placebo.

En el ensayo CIBIS III se investigaron a 1.010 pacientes de edad ≥ 65 años con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) de leve a moderada (clase II o III de la NYHA) y fracción de eyección ventricular izquierda ≤ 35 %, que no habían sido tratados previamente con inhibidores de la ECA, betabloqueantes o antagonistas de los receptores de angiotensina. Los pacientes fueron tratados con una combinación de bisoprolol y enalapril durante 6 a 24 meses tras un tratamiento inicial de 6 meses con bisoprolol o enalapril. Hubo una tendencia hacia una mayor frecuencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca crónica cuando se utilizó bisoprolol como tratamiento inicial durante 6 meses. La no inferioridad del tratamiento con bisoprolol primero frente al tratamiento con enalapril primero no se demostró en el análisis por protocolos, aunque las dos estrategias de inicio del tratamiento de la ICC mostraron una tasa similar de la variable principal combinada de muerte y hospitalización al final del estudio (32,4 % en el grupo de bisoprolol primero frente a 33,1 % en el grupo de enalapril primero, población por protocolo). El estudio demuestra que bisoprolol también puede utilizarse en pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardíaca crónica leve o moderada.

Población pediátrica (véase la sección 4.2)

Relacionado con ramipril

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que participaron 244 pacientes pediátricos con hipertensión (73 % hipertensión primaria), de edades comprendidas entre los 6 y los 16 años, los pacientes recibieron dosis bajas, medias o altas de ramipril para alcanzar concentraciones plasmáticas de ramiprilato correspondientes al intervalo de dosis para adultos de 1,25 mg, 5 mg y 20 mg en función del peso corporal. Al cabo de 4 semanas, ramipril fue ineficaz en la variable de reducir la presión arterial sistólica, pero redujo la presión arterial diastólica con la dosis más alta. Tanto las dosis medias como las altas de ramipril mostraron una reducción significativa de la presión arterial sistólica y diastólica en niños con hipertensión confirmada.

Este efecto no se observó en un ensayo aleatorizado, doble ciego, de retirada de dosis escalonada de 4 semanas en 218 pacientes pediátricos de 6 a 16 años de edad (75 % hipertensión primaria), en el que tanto la presión arterial diastólica como la sistólica mostraron un pequeño efecto rebote pero no un retorno estadísticamente significativo al valor basal, en los tres niveles de dosis probados [dosis baja (0,625 mg-2,5 mg), dosis media (2,5 mg-10 mg) o dosis alta (5 mg-20 mg)] de ramipril en función del peso. Ramipril no tuvo una respuesta lineal a la dosis en la población pediátrica estudiada.

Relacionado con bisoprolol

No hay experiencia pediátrica con bisoprolol.

Relacionado con Ramipril/bisoprolol Egis

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación para Ramipril/bisoprolol Egis en todos los subconjuntos de la población pediátrica en la condición “tratamiento de la hipertensión” basándose en la falta de beneficio terapéutico significativo sobre los tratamientos existentes (ver sección 4.2 para información sobre el uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Relacionado con ramipril

Absorción

Tras la administración oral, ramipril se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal: las concentraciones plasmáticas máximas de ramipril se alcanzan en una hora. Según la recuperación urinaria, el grado de absorción es de al menos el 56 % y no se ve influido significativamente por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad del metabolito activo ramiprilato tras la administración oral de 2,5 mg y 5 mg de ramipril es del 45 %.

Las concentraciones plasmáticas máximas de ramiprilato, el único metabolito activo del ramipril, se alcanzan entre 2 y 4 horas después de la toma de ramipril. Las concentraciones plasmáticas de ramiprilato en estado estacionario tras una toma diaria con las dosis habituales de ramipril se alcanzan aproximadamente al cuarto día de tratamiento.

Distribución

La unión a proteínas séricas de ramipril es de aproximadamente el 73 % y la del ramiprilato de aproximadamente el 56 %.

Biotransformación

Ramipril se metaboliza casi completamente en ramiprilato, y en el éster de dicetopiperazina, el ácido de dicetopiperazina y los glucurónidos de ramipril y ramiprilato.

Eliminación

La excreción de los metabolitos es fundamentalmente renal.

Las concentraciones plasmáticas de ramiprilato disminuyen de forma polifásica. Debido a su unión potente y saturable a la ECA y a su lenta disociación de la enzima, el ramiprilato muestra una fase de eliminación terminal prolongada a concentraciones plasmáticas muy bajas.

Tras múltiples dosis diarias de ramipril, la semivida efectiva de las concentraciones de ramiprilato fue de 13-17 horas para las dosis de 5-10 mg y más prolongada para las dosis inferiores de 1,25-2,5 mg. Esta diferencia está relacionada con la capacidad de saturación de la enzima para unirse al ramiprilato.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal (ver sección 4.2)

La eliminación renal de ramiprilato es menor en pacientes con insuficiencia renal, y el aclaramiento renal de ramiprilato está proporcionalmente relacionado con el aclaramiento de creatinina. Esto da lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de ramiprilato, que disminuyen más lentamente que en sujetos con función renal normal.

Insuficiencia hepática (ver sección 4.2)

En pacientes con insuficiencia hepática, el metabolismo de ramipril a ramiprilato se fué más lenta, debido a la disminución de la actividad de las esterasas hepáticas, y los niveles plasmáticos de ramipril en estos pacientes aumentaron. Sin embargo, las concentraciones máximas de ramiprilato en estos pacientes no difieren de las observadas en sujetos con función hepática normal.

Lactancia materna

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

Relacionado con bisoprolol

Absorción

Tras la administración oral, el bisoprolol se absorbe casi por completo (> 90 %) en el tracto gastrointestinal. Debido a su pequeño metabolismo de primer paso (aproximadamente 10 %), tiene una biodisponibilidad de aproximadamente 90 % después de la administración oral.

Distribución

El volumen de distribución es de 3,5 l/kg de peso. La unión a proteínas plasmáticas de bisoprolol es de aproximadamente el 30 %.

Biotransformación y eliminación

Bisoprolol se elimina del organismo por dos vías iguales. El 50 % se metaboliza en el hígado en metabolitos inactivos que se eliminan por los riñones. El 50 % restante es excretado por los riñones en forma no metabolizada. El aclaramiento total es de aproximadamente 15 l/h. La semivida plasmática es de 10-12 horas.

Linealidad/no linealidad

La cinética del bisoprolol es lineal e independiente de la edad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Relacionado con ramipril

Se ha observado que la administración oral de ramipril carece de toxicidad aguda en roedores y perros.

Se han realizado estudios de administración oral crónica en ratas, perros y monos.

Se han encontrado indicios de alteración de los niveles de electrolitos plasmáticos y cambios en el hemograma en las 3 especies.

Como expresión de la actividad farmacodinámica de ramipril, se ha observado un agrandamiento pronunciado del aparato yuxtaglomerular en el perro y el mono a partir de dosis diarias de 250 mg/kg/día. Ratas, perros y monos toleraron dosis diarias de 2, 2,5 y 8 mg/kg/día respectivamente sin efectos nocivos. Se han observado daños renales irreversibles en ratas muy jóvenes a las que se administró una dosis única de ramipril.

Los estudios toxicológicos de reproducción en ratas, conejos y monos no revelaron propiedades teratogénicas.

La fertilidad no se vio afectada ni en las ratas macho ni en las hembras.

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

Amplios estudios de mutagenicidad realizados con varios sistemas de ensayo no han aportado indicios de que ramipril posea propiedades mutagénicas o genotóxicas.

Relacionado con bisoprolol

Los datos de los estudios preclínicos no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad o carcinogenicidad.

En estudios de toxicología reproductiva, bisoprolol no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad u otra capacidad reproductiva general.

Al igual que otros betabloqueantes, bisoprolol a dosis elevadas causó toxicidad materna (disminución de la ingesta de alimentos y del peso corporal) y toxicidad embrio-fetal (aumento de la incidencia de reabsorciones, reducción del peso de las crías al nacer, retraso del desarrollo físico), pero no fue teratogénico.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo de la cápsula:

Celulosa microcristalina (E460)
Carboximetilalmidón sódico de tipo A
Sílice coloidal anhidra (E551)
Sílice coloidal hidrófoba
Estearato de magnesio (E572)
Crospovidona tipo B
Hipromelosa
Óxido de hierro amarillo (E172)
Fumarato de estearilo y sodio

Cubierta de la cápsula:

Ramipril/bisoprolol Egis 5 mg/5 mg cápsulas duras:

Gelatina, dióxido de titanio (E171), rojo allura AC (E129), azul brillante FCF (E133), óxido de hierro amarillo (E172).

Ramipril/bisoprolol Egis 5 mg/10 mg cápsulas duras:

Gelatina, dióxido de titanio (E171), rojo allura AC (E129), azul brillante FC (E133), amarillo de quinoleína (E104).

Ramipril/bisoprolol Egis 10 mg/5 mg cápsulas duras:

Gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro negro (E172), carmoisina, azorrubina (E122), óxido de hierro amarillo (E172) .

Ramipril/bisoprolol Egis 10 mg/10 mg cápsulas duras:

Gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro negro (E172), carmoisina, azorrubina (E122), amarillo de quinoleína (E104).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

10, 14, 28, 30, 60 ó 100 cápsulas duras en blísteres de OPA/Al/PVC//Al, envasadas en caja de cartón plegada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38.
1106 Budapest
Hungria

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ramipril/bisoprolol Egis 5 mg/5 mg cápsulas duras. 89.967
Ramipril/bisoprolol Egis 5 mg/10 mg cápsulas duras. 89.966
Ramipril/bisoprolol Egis 10 mg/5 mg cápsulas duras. 89.965
Ramipril/bisoprolol Egis 10 mg/10 mg cápsulas duras. 89.964

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

Febrero 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2024

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/>