

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imbarix 5 mg/1,5 mg comprimidos de liberación modificada  
Imbarix 10 mg/1,5 mg comprimidos de liberación modificada

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Imbarix 5 mg/1,5 mg comprimidos de liberación modificada: cada comprimido de liberación modificada contiene 5 mg de ramipril y 1,5 mg de indapamida.

Imbarix 10 mg/1,5 mg comprimidos de liberación modificada: cada comprimido de liberación modificada contiene 10 mg de ramipril y 1,5 mg de indapamida.

#### Excipiente con efecto conocido

- Cada comprimido de 5 mg/1,5 mg contiene 182,95 mg de lactosa (en forma de lactosa monohidrato).
- Cada comprimido de 10 mg/1,5 mg contiene 266,61 mg de lactosa (en forma de lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación modificada.

Imbarix 5 mg/1,5 mg comprimidos de liberación modificada: comprimidos de color amarillo a amarillo pálido, redondos, biconvexos, recubiertos con película, con un diámetro de 9 mm y la inscripción “5” grabada en una cara.

Imbarix 10 mg/1,5 mg comprimidos de liberación modificada: comprimidos de color naranja a naranja claro, redondos, biconvexos, recubiertos con película, con un diámetro de 9 mm y la inscripción “10” grabada en una cara.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Imbarix está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial como terapia de sustitución en pacientes **adultos** cuya presión arterial está adecuadamente controlada con ramipril e indapamida administrados simultáneamente en la misma dosis que en la combinación, pero como medicamentos separados.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis diaria recomendada es un comprimido de la dosis indicada.

Este medicamento no es adecuado para el tratamiento inicial y solo puede utilizarse en pacientes cuya dosis inicial se haya establecido con los fármacos separados. Las dosis de cada componente deben individualizarse según el perfil del paciente y el control de la presión arterial.

Si se requiere modificar la dosis, el régimen posológico debe determinarse de forma individual utilizando primero los componentes individuales de ramipril e indapamida y, una vez establecido, puede cambiarse a Imbarix.

A dosis más altas, no se observa un aumento de la acción antihipertensiva de la indapamida, pero sí de su efecto diurético.

#### *Insuficiencia renal (ver secciones 4.3 y 4.4):*

En insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min), el tratamiento está contraindicado.

La tiazida y los diuréticos relacionados sólo son completamente eficaces cuando la función renal es normal o está mínimamente deteriorada.

Para determinar la dosis inicial y la dosis de mantenimiento óptimas en pacientes con insuficiencia renal, se debe realizar un ajuste individualizado utilizando los componentes individuales de ramipril e indapamida.

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

- Si el aclaramiento de creatinina es  $\geq 60$  ml/min, la dosis diaria máxima de Imbarix es de 10 mg/1,5 mg.
- Si el aclaramiento de creatinina se encuentra entre 30 y 60 ml/min, la dosis diaria máxima de Imbarix es de 5 mg/1,5 mg.

El seguimiento médico habitual incluirá controles frecuentes de la creatinina y el potasio.

Durante el tratamiento con este medicamento, se debe controlar la función renal y los niveles séricos de potasio. En caso de deterioro de la función renal, debe suspenderse el uso de este medicamento y sustituirlo por los componentes individuales ajustados adecuadamente.

#### *Personas de edad avanzada (ver sección 4.4):*

Se recomienda precaución, incluyendo un control más frecuente de la presión arterial, en pacientes de edad avanzada, especialmente con la dosis máxima de Imbarix, 10 mg/1,5 mg, dada la mayor probabilidad de efectos secundarios, en especial en los pacientes de edad muy avanzada y de estado delicado. En las personas de edad avanzada, la creatinina plasmática debe ajustarse en relación con la edad, el peso y el sexo.

Los pacientes de edad avanzada pueden ser tratados con este medicamento si la función renal es normal o solo está mínimamente deteriorada.

#### *Insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.4):*

En caso de **insuficiencia hepática**, el tratamiento está contraindicado, ya que la dosis máxima diaria de ramipril para pacientes con insuficiencia hepática es de 2,5 mg.

#### *Población pediátrica:*

No se recomienda el uso de este medicamento en niños y adolescentes, ya que no se dispone de datos sobre seguridad y eficacia.

#### *Forma de administración*

Vía oral.

Un comprimido cada 24 horas, preferiblemente por la mañana, que debe ser tragado entero con agua y sin masticar.

Dado que los alimentos no afectan a la absorción del ramipril y la indapamida, este medicamento puede tomarse independientemente de las comidas.

#### 4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ramipril, a la indapamida, a otros inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina), a otras sulfonamidas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

##### Relacionado con el ramipril

- Uso concomitante de este medicamento con medicamentos que contengan aliskirén en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal ( $TFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ver secciones 4.5 y 5.1).
- Uso concomitante con tratamiento con sacubitrilo/valsartán. Este medicamento no debe iniciarse antes de 36 horas después de la última dosis de sacubitrilo/valsartán (ver también las secciones 4.4 y 4.5).
- Antecedentes de angioedema (hereditario, idiopático o debido a un angioedema previo con inhibidores de la ECA o ARAs II).
- Tratamientos extracorpóreos que lleven al contacto de la sangre con superficies de carga negativa (ver sección 4.5).
- Estenosis bilateral significativa de la arteria renal o estenosis de arteria renal en caso de que funcione un único riñón.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Situaciones de hipotensión o de inestabilidad hemodinámica.

##### Relacionado con la indapamida

- Insuficiencia renal grave.
- Encefalopatía hepática o deterioro grave de la función hepática.
- Hipopotasemia.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

##### Relacionado con ramipril

###### *Embarazo*

No se debe iniciar ningún tratamiento con inhibidores de la ECA como ramipril, o con Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARAs II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los inhibidores de la ECA/ARAs II, 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, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con los inhibidores de la ECA/ARAs II y, si procede, iniciar 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 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 en caso necesario, 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 funcionante,
- 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 cardiaca o cerebral en caso de hipotensión aguda.**  
La fase inicial de su tratamiento requiere una supervisión médica especial.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Ver la sección 4.2.

#### *Cirugía*

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

#### *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 (por ejemplo, inflamación de las vías respiratorias o la lengua, con o sin dificultad respiratoria) en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido ramipril (ver sección 4.8). En caso de angioedema, se debe suspender el tratamiento con ramipril.

Se debe instaurar rápidamente el tratamiento de urgencia. Debe mantenerse al paciente bajo observación durante 12-24 horas como mínimo, siendo dado de alta una vez resueltos completamente los síntomas.

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

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 36 horas después de la última dosis de ramipril. El tratamiento con este medicamento no debe iniciarse antes de 36 horas después de la última dosis de sacubitrilo /valsartán (ver secciones 4.3 y 4.5).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con racecadotriolo, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.5). Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con racecadotriolo, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un inhibidor de la ECA.

#### *Reacciones anafilácticas durante la desensibilización*

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

#### *Control de electrolitos: hiperpotasemia*

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 o afecciones como deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y/o en pacientes mayores de 70 años, con diabetes mellitus no controlada, que toman suplementos de potasio (incluidos sustitutos de la sal), diuréticos ahorreadores de potasio, trimetoprim o cotrimoxazol, también conocido como trimetoprim/sulfametoaxazol, y en especial, antagonistas de la aldosterona o bloqueadores de los receptores de la angiotensina, se puede dar hiperpotasemia. Los diuréticos ahorreadores de potasio y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina deben utilizarse con precaución en pacientes que reciben inhibidores de la ECA, y se debe controlar el potasio en sangre y la función renal (ver sección 4.5).

#### *Control de electrolitos: hiponatremia*

En algunos pacientes tratados con ramipril se ha observado Síndrome de Secreción Inadecuada de 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 con frecuencia del recuento leucocitario, a fin de poder detectar una posible leucopenia. Se recomienda un control más repetido en la fase inicial del tratamiento y en los pacientes con afectación de la función renal, en aquellos otros con enfermedad del colágeno concomitante (por ejemplo, lupus eritematoso o esclerodermia) y en los que están en tratamiento con medicamentos que pueden alterar el cuadro hemático (ver secciones 4.5 y 4.8).

#### *Diferencias étnicas*

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

## Relacionado con la indapamida

### *Insuficiencia hepática*

En los casos de deterioro de la función hepática, los diuréticos tiazídicos pueden causar encefalopatía hepática, especialmente en caso de desequilibrio electrolítico. De ocurrir esto, la administración del diurético debe interrumpirse inmediatamente.

### *Fotosensibilidad*

Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad en relación con las tiazidas y los diuréticos tiazídicos (ver sección 4.8). Si se produce una reacción de fotosensibilidad durante el tratamiento, se recomienda interrumpirlo. Si se considera necesario volver a administrar el diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a la radiación UVA artificial.

### *- Equilibrio hídrico y electrolítico:*

#### *• Sodio plasmático:*

Debe determinarse antes de iniciar el tratamiento y, después, a intervalos regulares. La disminución del sodio plasmático puede ser inicialmente asintomática por lo que es indispensable efectuar un control regular e incluso aún más frecuente en las personas de edad avanzada y en los pacientes con cirrosis (ver secciones 4.8 y 4.9). Cualquier tratamiento diurético puede causar hiponatremia, en ocasiones con consecuencias muy graves. La hiponatremia con hipovolemia puede causar deshidratación e hipotensión ortostática. La pérdida concomitante de iones cloruro puede provocar una alcalosis metabólica compensadora secundaria: la incidencia y el grado de este efecto son de carácter leve.

#### *• Potasio plasmático:*

La depleción potásica con hipopotasemia constituye el mayor riesgo de los diuréticos tiazídicos y similares. La hipopotasemia puede provocar trastornos musculares. Se han notificado casos de rabdomiólisis, principalmente en el contexto de una hipopotasemia grave.

El riesgo de aparición de hipopotasemia (<3,4 mmol/l) debe prevenirse en ciertas poblaciones de riesgo, como las personas de edad avanzada, desnutridos y/o polimedicados, cirróticos con edemas y ascitis y en los pacientes con coronopatías e insuficiencia cardiaca. En este último caso la hipopotasemia aumenta la toxicidad cardiaca de los digitálicos y el riesgo de arritmias.

Las personas con un intervalo QT prolongado, sea de origen congénito o iatrogénico, también están en riesgo. La hipopotasemia, así como la bradicardia, es un factor predisponente para la aparición de arritmias graves, sobre todo de *Torsades de pointes*, que son potencialmente mortales.

Es necesario controlar con mayor frecuencia el potasio plasmático en todas las situaciones indicadas anteriormente. La primera medición del potasio plasmático debe realizarse durante la primera semana tras el inicio del tratamiento.

La detección de hipopotasemia requiere su corrección. La hipopotasemia asociada a una baja concentración sérica de magnesio puede ser refractaria al tratamiento a menos que se corrija el magnesio sérico.

- **Magnesio plasmático:**

Se ha demostrado que las tiazidas y los diuréticos relacionados, incluida la indapamida, aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede provocar hipomagnesemia (ver secciones 4.5 y 4.8).

- **Calcio plasmático:**

Los diuréticos tiazídicos y similares pueden disminuir la eliminación urinaria del calcio y provocar un aumento leve y transitorio de la calcemia. Una hipercalcemia real puede estar relacionada con la existencia de un hiperparatiroidismo previo no diagnosticado.

Antes de evaluar la función paratiroides es preciso interrumpir el tratamiento.

- **Glucosa en sangre:**

En los diabéticos es importante el control de la glucosa sanguínea, en particular en presencia de hipopotasemia.

- **Ácido úrico:**

En los pacientes hiperuricémicos puede aumentar la tendencia a sufrir ataques de gota.

- **Función renal y diuréticos:**

Los diuréticos tiazídicos y similares son completamente eficaces sólo cuando la función renal es normal o está poco alterada (creatinina plasmática inferior a valores del orden de 25 mg/l, es decir, 220 µmol/l en el adulto). En las personas de edad avanzada, el valor de la creatinina plasmática debe ajustarse en función de la edad, el peso y el sexo del paciente.

La hipovolemia, secundaria a la pérdida de agua y de sodio inducida por el diurético al comienzo del tratamiento, genera una disminución de la filtración glomerular. Este hecho puede dar lugar a un aumento de la urea sanguínea y de la creatinina plasmática. Esta insuficiencia renal funcional transitoria no tiene consecuencias en las personas con función renal normal, pero puede agravar una insuficiencia renal preexistente.

- **Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:**

Las sulfonamidas o derivados de sulfonamida son medicamentos que pueden causar una reacción idiosincrásica derivando en derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comienzo agudo de disminución de agudeza visual o dolor ocular y normalmente suelen ocurrir desde unas horas a unas semanas tras el comienzo del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión de forma permanente. El tratamiento primario es interrumpir la toma del medicamento tan rápidamente como sea posible. Si la presión intraocular permanece no controlada puede considerarse necesario un tratamiento médico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o a la penicilina.

### Advertencias sobre excipientes

#### Lactosa

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

#### Contenido en sodio

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

## 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

### Asociaciones no recomendadas:

#### Interacciones comunes con ramipril e indapamida

##### Litio:

La excreción de litio se reduce con los inhibidores de la ECA y los diuréticos, lo que resulta en un aumento del litio plasmático con signos de sobredosis, como con la dieta sin sal. Sin embargo, si el tratamiento con la combinación de inhibidor de la ECA y diurético es necesario, es preciso controlar meticulosamente las concentraciones plasmáticas de litio y ajustar la dosis.

##### Relacionado con ramipril

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

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 la última dosis de sacubitrilo/valsartán.

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

### Asociaciones que requieren precauciones de empleo:

#### Interacciones comunes entre ramipril e indapamida

*Agentes antihipertensivos y otras sustancias que pueden reducir la presión arterial (por ejemplo, nitratos, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, anestésicos, ingesta aguda de alcohol, baclofeno, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina):*

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

##### Alopurinol:

El tratamiento concomitante con indapamida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol, mientras que la combinación con ramipril puede aumentar la probabilidad de reacciones hematológicas.

*Antiinflamatorios no esteroideos, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2 y el ácido acetilsalicílico:*

Cabe esperar una disminución del efecto antihipertensivo de ramipril e indapamida. Además, el tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA o indapamida y AINEs puede resultar en un aumento del riesgo de deterioro de la función renal, especialmente en los pacientes deshidratados (reducción de la filtración glomerular), y en elevación del potasio en sangre. Se debe hidratar al paciente y controlar la función renal al comienzo del tratamiento.

##### Relacionado con ramipril

*Sales de potasio, heparina, diuréticos ahorreadores de potasio y otros principios activos que aumentan el potasio plasmático (incluidos antagonistas de la angiotensina II, trimetoprima y, en combinación a dosis fija con sulfametoxazol, tacrolimús y ciclosporina):*

Puede producirse hiperpotasemia, por lo que se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

*Vasopresores simpaticomiméticos y otras sustancias (por ejemplo, isoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefrina), que pueden reducir el efecto antihipertensivo de ramipril:*

Se recomienda la medición periódica de la presión arterial.

*Inmunosupresores, corticosteroides, procainamida, citostáticos y otras sustancias que puedan alterar el hemograma:*

Aumento de la probabilidad de reacciones hematológicas (ver sección 4.4).

*Agentes antidiabéticos, incluida la insulina:*

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

*Inhibidores de mTOR o inhibidores de la DPP-IV:*

Es posible que se produzca un aumento del riesgo de angioedema en pacientes que toman medicamentos concomitantes como inhibidores de mTOR (por ejemplo, temsirolimus, everolimus, sirolimus) o vildagliptina. Se debe actuar con 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 e inhibidores de la NEP, como el racecadotriilo (ver sección 4.4).

#### Relacionado con la indapamida

*Fármacos inductores de Torsades de pointes como, entre otros:*

- Antiarrítmicos de clase Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida),
- Antiarrítmicos de clase III (amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida),
- Algunos antipsicóticos:
  - fenotiazinas (clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina), benzamidas (amisulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprípida);
  - butirofenonas (droperidol, haloperidol);
  - otros antipsicóticos (por ejemplo, pimozida).
- Otros fármacos: bepridilo, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, moxifloxacino, vincamina IV, metadona, astemizol, terfenadina.

Aumento del riesgo de arritmias ventriculares, sobre todo de *Torsades de pointes* (la hipopotasemia es un factor de riesgo).

Antes de introducir esta asociación, debe realizarse un control en busca de una posible hipopotasemia y corregirla si es necesario. Es preciso efectuar controles clínicos, de electrolitos plasmáticos y electrocardiográficos.

Deben emplearse sustancias que no tengan la desventaja de causar *Torsades de pointes* en presencia de hipopotasemia.

*Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA):*

Riesgo de hipotensión súbita y/o insuficiencia renal aguda al iniciar un tratamiento con un IECA en presencia de depleción de sodio preexistente (sobre todo en los pacientes con estenosis de la arteria renal).

En la hipertensión, cuando el tratamiento previo con diuréticos pueda haber causado una depleción de sodio, es necesario:

- interrumpir el diurético 3 días antes de iniciar el tratamiento con el IECA y reiniciar un diurético hipopotasémico si es necesario;
- o bien administrar dosis iniciales bajas de un IECA y aumentar gradualmente la dosis.

En la insuficiencia cardíaca congestiva, comenzar con una dosis muy baja de un IECA, posiblemente después de una reducción de la dosis del diurético hipopotasémico concomitante.

En todos los casos, debe controlarse la función renal (creatinina plasmática) durante las primeras semanas de tratamiento con un IECA.

*Otros compuestos que causan hipopotasemia: anfotericina B (IV), glucocorticoides y mineralocorticoides (por vía sistémica), tetracosactida, laxantes estimulantes:*

Aumento del riesgo de hipopotasemia (efecto aditivo).

Control de la potasemia y, si fuera necesario, corregirla. Debe tenerse en cuenta especialmente en caso de tratamiento concomitante con digitálicos. Utilizar laxantes no estimulantes.

*Digitálicos:*

La hipopotasemia y/o la hipomagnesemia predisponen a los efectos tóxicos de los digitálicos.

Se recomienda controlar el potasio plasmático, el magnesio plasmático y el electrocardiograma y, si es necesario, ajustar el tratamiento.

*Asociaciones que deben tenerse en consideración:*

*Relacionado con la indapamida*

*Diuréticos ahorraores de potasio (amilorida, espironolactona, triamtereno):*

Si bien las combinaciones racionales son útiles en algunos pacientes, aún puede producirse hipopotasemia (especialmente en pacientes con insuficiencia renal o diabetes) o hipertotasemia. Se debe monitorizar el potasio plasmático y el ECG y, si es necesario, revisar el tratamiento.

*Metformina:*

Mayor riesgo de acidosis láctica debida a la metformina, debido a una eventual insuficiencia renal funcional vinculada a los diuréticos y más especialmente a los diuréticos del asa. No debe emplearse la metformina si la creatinina plasmática es superior a 15 mg/ml (135 µmol/l) en los varones y a 12 mg/l (110 µmol/l) en las mujeres.

*Medios de contraste yodados:*

En presencia de deshidratación causada por diuréticos, existe un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, especialmente si se emplean dosis muy altas de medios de contraste yodados.

Rehidratación antes de la administración del compuesto yodado.

*Calcio (sales):*

Riesgo de hipercalcemia como consecuencia de la disminución de la eliminación urinaria de calcio.

*Ciclosporina, tacrolimus:*

Riesgo de aumento de la creatinina plasmática sin ningún cambio en las concentraciones circulantes de ciclosporina, incluso en ausencia de depleción de agua/sodio.

*Corticosteroides, tetracosactida (por vía sistémica):*

Disminución del efecto antihipertensivo (retención de agua y sodio debido a los corticosteroides).

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

*Embarazo*

*Relacionado con ramipril*

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

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; 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 confirma un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los inhibidores de la ECA y, si procede, iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a inhibidores de la ECA/Antagonistas de los receptores de la Angiotensina II (ARA II) durante el segundo y tercer trimestres del embarazo, induce fetotoxicidad humana (disminución en la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hipopotasemia) (ver sección 5.3 “Datos preclínicos de seguridad”). Si se produce una exposición al inhibidor de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los neonatos cuyas madres han sido tratadas con inhibidores de la ECA deben ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión, oliguria e hipopotasemia (ver también las secciones 4.3 y 4.4).

#### Relacionado con la indapamida

No existen datos o existen datos limitados (menos de 300 resultados de embarazos) del uso de indapamida en mujeres embarazadas. La exposición prolongada a una tiazida durante el tercer trimestre del embarazo puede reducir el volumen plasmático materno así como el flujo sanguíneo útero-placentario, que puede causar isquemia feto-placentaria y retraso del crecimiento.

#### *Lactancia*

#### Relacionado con ramipril

Dado que la información acerca del uso del ramipril durante el periodo de lactancia no es suficiente (ver sección 5.2), no se recomienda este medicamento en esa situación, siendo preferibles tratamientos alternativos con unos perfiles de seguridad durante el periodo de lactancia mejor demostrados, en especial si se trata de un recién nacido o un prematuro.

#### Relacionado con indapamida

No existe suficiente información sobre la excreción de indapamida/metabolitos en la leche materna. Podría aparecer una hipersensibilidad a medicamentos derivados de sulfonamidas e hipopotasemia. No puede excluirse el riesgo en neonatos.

La indapamida está estrechamente relacionada con los diuréticos tiazídicos, los cuales se han asociado, durante la lactancia, con la disminución o incluso la supresión de la lactancia.

Indapamida no se recomienda durante la lactancia.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Ni los dos principios activos ni Imbarix afectan al estado de alerta, pero en algunos pacientes pueden presentarse reacciones individuales relacionadas con la presión arterial baja, especialmente al inicio del tratamiento o en combinación con otro medicamento antihipertensivo.

Como resultado, la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinaria puede verse afectada.

### **4.8. Reacciones adversas**

En el perfil de seguridad del ramipril se han observado reacciones adversas persistentes y reacciones derivadas de la hipotensión. Como reacciones adversas graves se han descrito ictus, infarto de miocardio, angioedema, hipopotasemia, insuficiencia renal o hepática, pancreatitis, reacciones cutáneas severas y neutropenia/agranulocitosis.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente son hipopotasemia, reacciones de hipersensibilidad, principalmente dermatológicas, en individuos con una predisposición a las reacciones asmáticas y alérgicas y erupciones maculopapulares.

La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con parámetros clínicos o de laboratorio dependen de la dosis. Este medicamento puede causar las siguientes reacciones adversas, clasificadas según su frecuencia: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ); muy raras ( $<1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Ramipril	Indapamida
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Poco frecuente	Eosinofilia	
	Rara	Disminución del recuento leucocitario (incluyendo neutropenia o agranulocitosis), disminución del recuento eritrocitario, disminución de hemoglobina, disminución del recuento de plaquetas	
	Muy rara		Agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia
	Frecuencia no conocida	Insuficiencia de la médula ósea, pancitopenia, anemia hemolítica	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Frecuencia no conocida	Reacciones anafilácticas o anafilactoides, elevación de anticuerpos antinucleares	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Frecuente	Elevación del potasio en sangre	Hipopotasemia
	Poco frecuente	Anorexia, disminución del apetito	Hiponatremia
	Rara		Hipocloremia, hipomagnesemia
	Muy rara		Hipercalcemia
	Frecuencia no conocida	Disminución del sodio en sangre	
<b>Trastornos endocrinos</b>	Frecuencia no conocida	Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH)	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Poco frecuente	Depresión, ansiedad, nerviosismo, insomnio, inquietud, trastornos del sueño incluida	

		somnolencia	
	Rara	Estado confusional	
	Frecuencia no conocida	Trastorno de la atención	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Frecuente	Cefalea, mareo	
	Poco frecuente	Vértigo, parestesias, ageusia, disgeusia	
	Rara	Tremor, trastorno del equilibrio	Vértigo, fatiga, cefalea, parestesia
	Frecuencia no conocida	Isquemia cerebral incluidos ictus isquémico y ataque isquémico transitorio, dificultad en la destreza psicomotora, sensación de quemazón, parosmia	Síncope
<b>Trastornos oculares</b>	Poco frecuente	Trastorno de la visión, incluida visión borrosa	
	Rara	Conjuntivitis	
	Frecuencia no conocida		Miopía, visión borrosa, alteración visual, glaucoma agudo de ángulo cerrado, derrame coroideo
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Rara	Disminución de la audición, acúfenos	
<b>Trastornos cardíacos</b>	Poco frecuente	Isquemia miocárdica incluidos angina de pecho o infarto de miocardio, taquicardia, arritmia, palpitaciones, edema periférico	
	Muy rara		Arritmia
	Frecuencia no conocida		Torsades de pointes (potencialmente fatal) (ver secciones 4.4 y 4.5)
<b>Trastornos vasculares</b>	Frecuente	Hipotensión, hipotensión ortostática, síncope	
	Poco frecuente	Rubor facial	
	Rara	Estenosis vascular, hipoperfusión, vasculitis	
	Muy rara		Hipotensión
	Frecuencia no conocida	Fenómeno de Raynaud	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y</b>	Frecuente	Tos irritativa no productiva, bronquitis, sinusitis, disnea	

<b>mediastínicos</b>	Poco frecuente	Broncoespasmo, incluyendo agravamiento del asma, congestión nasal	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Frecuente	Inflamación gastrointestinal, trastornos digestivos, molestias abdominales, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos	
	Poco frecuente	Pancreatitis (en casos muy excepcionales se ha descrito pancreatitis fatal con inhibidores de la ECA), elevación de enzimas pancreática, angioedema del intestino delgado, dolor abdominal superior incluida gastritis, estreñimiento, sequedad de boca	Vómitos
	Rara	Glositis	Náuseas, estreñimiento, sequedad de boca
	Muy rara		Pancreatitis
	Frecuencia no conocida	Estomatitis aftosa	
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Poco frecuente	Elevación de las enzimas hepáticas y/o de la bilirrubina conjugada	
	Rara	Ictericia colestásica, lesión hepatocelular	
	Muy rara		Función hepática anormal
	Frecuencia no conocida	Fallo hepático agudo, hepatitis colestásica o citolítica (en casos muy excepcionales, de desenlace fatal)	Posibilidad de aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.4), Hepatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Frecuente	Exantema, en particular maculo-papular	Reacciones de hipersensibilidad, erupciones maculopapulares
	Poco frecuente	Angioedema; muy excepcionalmente, la obstrucción de las vía aérea como consecuencia del angioedema podría	Púrpura

		tener un desenlace fatal; prurito; hiperhidrosis	
	Rara	Dermatitis exfoliativa, urticaria, onicolisis	
	Muy rara	Reacción de fotosensibilidad	Angioedema, urticaria, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson
	Frecuencia no conocida	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pénfigo, empeoramiento de psoriasis, dermatitis psoriasisiforme, exantema o enantema tipo pénfigoide o liquenoide, alopecia	Possible empeoramiento de lupus eritematoso diseminado ya establecido, reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.4)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Frecuente	Espasmos musculares, mialgia	
	Poco frecuente	Artralgias	
	Frecuencia no conocida		Espasmos musculares, debilidad muscular, mialgia, rabdomiólisis
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Poco frecuente	Alteración de la función renal, incluidos insuficiencia fallo renal agudo, aumento de la diuresis, agravamiento de proteinuria preexistente, elevación de urea y creatinina en sangre	
	Muy rara		Insuficiencia renal
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Poco frecuente	Impotencia eréctil pasajera, disminución de la libido	Disfunción eréctil
	Frecuencia no conocida	Ginecomastia	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Frecuente	Dolor torácico, fatiga	
	Poco frecuente	Fiebre	
	Rara	Astenia	
<b>Exploraciones complementarias</b>	Frecuencia no conocida		Intervalo QT del electrocardiograma prolongado (ver secciones 4.4 y 4.5), glucemia aumentada

			(ver sección 4.4), uricemia aumentada (ver sección 4.4), niveles elevados de enzimas hepáticas
--	--	--	--

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <http://www.notificaram.es>.

## 4.9. Sobredosis

### Síntomas

Los síntomas asociados con una sobredosis de este medicamento pueden consistir en vasodilatación periférica excesiva, alteraciones hidroelectrolitarias (hiponatremia, hipopotasemia) (con hipotensión marcada, shock), bradicardia, trastornos electrolíticos e insuficiencia renal. Debido a la intoxicación por indapamida, se debe considerar la posibilidad de náuseas, vómitos, hipotensión arterial, calambres, vértigos, somnolencia, confusión, poliuria u oliguria que pueden originar una anuria (por hipovolemia).

### Tratamiento

Deberá vigilarse estrechamente al paciente y administrarle 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), así como el restablecimiento del equilibrio hidroelectrolítico a la normalidad en un centro especializado.

El ramiprilato, el metabolito activo del ramipril, se elimina con dificultad de la circulación general por hemodiálisis.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: ramipril y diuréticos, código ATC: C09BA05

#### Mecanismo de acción

##### Relacionado con ramipril

El ramiprilato, el metabolito activo del profármaco ramipril, inhibe la enzima dipeptidilcarboxipeptidasa I (sinónimos: enzima conversora 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.

### Relacionado con la indapamida

La indapamida es un derivado de la sulfonamida con un anillo indol, farmacológicamente relacionado con los diuréticos tiazídicos, que actúa mediante la inhibición de la reabsorción de sodio en el segmento de dilución cortical. Aumenta la excreción urinaria de sodio y cloruros y, en menor grado, la excreción de potasio y magnesio, con lo que aumenta la diuresis y ejerce un efecto antihipertensivo.

### Efectos farmacodinámicos

#### Relacionado con el ramipril

Propiedades antihipertensivas:

La administración de ramipril provoca una marcada reducción de la resistencia arterial periférica. Por lo general, no se producen grandes cambios en el flujo plasmático renal ni en la tasa de filtración glomerular. La administración de ramipril a pacientes con hipertensión 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 2 años de duración.

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

### Eficacia clínica y seguridad

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

Dos grandes ensayos clínicos aleatorizados y controlados (ONTARGET (Ensayo Global de Punto Final en curso sobre Telmisartán Solo y en combinación con Ramipril) y VA NEPHRON-D (Nefropatía en Diabetes del Departamento de Asuntos de Veteranos)) han examinado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un antagonista del receptor de angiotensina II.

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

Estos estudios no han mostrado un efecto beneficioso significativo sobre los resultados renales o cardiovasculares ni sobre la mortalidad, si bien se observó un mayor riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo 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 angiotensina II.

Por lo tanto, no se debe utilizar concomitantemente inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Ensayo de Aliskiren en Diabetes Tipo 2 con Criterios de Evaluación de Enfermedad Cardiovascular y Renal) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular o ambas. El estudio se interrumpió prematuramente debido a un mayor riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y el ictus fueron numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo placebo, y los eventos adversos y los eventos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de aliskiren que en el grupo placebo.

### Relacionado con la indapamida

Los estudios de fases II y III en los que se ha usado en forma de monoterapia han demostrado un efecto antihipertensivo de 24 horas de duración. Este efecto estaba presente a dosis en las que el efecto diurético era de intensidad leve.

La actividad antihipertensiva de la indapamida está relacionada con una mejoría de la distensibilidad arterial y una reducción de la resistencia arteriolar y periférica total.

La indapamida reduce la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

La tiazida y los diuréticos relacionados tienen un efecto terapéutico máximo que se mantiene constante a partir de cierta dosis, mientras que los efectos adversos continúan aumentando. La dosis no deberá aumentarse si el tratamiento es ineficaz.

Se ha constatado también, a corto, mediano y largo plazo en pacientes hipertensos, que la indapamida:

- no interfiere con el metabolismo de los lípidos: triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL;
- no interfiere con el metabolismo de los carbohidratos, ni siquiera en los pacientes hipertensos diabéticos.

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de este medicamento en niños y adolescentes. No se dispone de datos (ver sección 4.2).

#### Relacionado con ramipril

En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que participaron 244 pacientes pediátricos con hipertensión (73 % hipertensión primaria), de 6 a 16 años de edad, los pacientes recibieron dosis bajas, medias o altas de ramipril para alcanzar concentraciones plasmáticas de ramiprilato correspondientes al rango de dosis para adultos de 1,25 mg, 5 mg y 20 mg, en función del peso corporal. Al cabo de 4 semanas, el ramipril fue ineficaz para reducir la presión arterial sistólica, pero sí 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 estudio de 4 semanas, aleatorizado, doble ciego y con escalada de dosis, con 218 pacientes pediátricos de 6 a 16 años (75 % con hipertensión primaria), en el que tanto la presión arterial diastólica como la sistólica mostraron un leve rebote, pero no un retorno estadísticamente significativo a los valores iniciales, en los tres niveles de dosis evaluados [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. El ramipril no mostró una respuesta lineal a la dosis en la población pediátrica estudiada.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

#### Relacionado con ramipril

##### Absorción

Tras su administración oral, el ramipril se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal: las concentraciones plasmáticas máximas del ramipril se alcanzan en el plazo de una hora. De acuerdo a los datos de su recuperación urinaria, el grado de absorción es de como mínimo el 56% y no se ve influído 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%.

##### Biotransformación

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

##### Eliminación

La eliminación de los metabolitos es fundamentalmente renal.

Las concentraciones plasmáticas de ramiprilato se reducen de manera polifásica. Como consecuencia de su unión potente y saturable a la ECA y de su lenta disociación de la enzima, el ramiprilato muestra una fase de eliminación terminal prolongada a concentraciones plasmáticas muy bajas.

Tras la administración repetida de dosis únicas diarias de ramipril, la semivida efectiva de las concentraciones de ramiprilato fue de 13-17 horas con dosis de 5-10 mg y más prolongada con dosis más bajas, de 1,25-2,5 mg. Esta diferencia se debe a la capacidad saturable de la enzima que se une al ramiprilato.

#### *Poblaciones especiales*

##### 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.

##### Pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2)

En pacientes con insuficiencia hepática, la conversión metabólica de ramipril a ramiprilato fue más lenta, debido a la disminución de la actividad de las esterasas hepáticas, por lo que los niveles plasmáticos de ramipril en estos pacientes estuvieron aumentados. No obstante, las concentraciones máximas de ramiprilato en estos pacientes no son diferentes de las observadas en sujetos con función hepática normal.

#### *Lactancia*

Una 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.

#### *Población pediátrica*

Este medicamento no se recomienda en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.2).

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 0,05mg/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.

#### Relacionado con la indapamida

La indapamida se presenta en una forma farmacéutica de liberación prolongada basada en un sistema matricial en el que el principio activo se dispersa dentro de un soporte que permite la liberación sostenida de indapamida.

#### *Absorción*

La fracción de indapamida liberada se absorbe rápida y totalmente en el tubo digestivo.

Las comidas ligeras aumentan la rapidez de absorción pero no influyen sobre la cantidad de fármaco absorbido.

La concentración máxima en el suero después de una dosis única se produce aproximadamente 12 horas después de la ingestión; la administración repetida reduce la variación en las concentraciones séricas entre dos dosis. Existe una variabilidad intraindividual.

#### *Distribución*

La unión de la indapamida a las proteínas plasmáticas es del 79 %.

Su semivida de eliminación del plasma es de 14 a 24 horas (media de 18 horas).

El estado de equilibrio se alcanza después de 7 días.

La administración repetida no produce acumulación.

### *Metabolismo*

La eliminación es esencialmente urinaria (70 % de la dosis) y fecal (22 %) en forma de metabolitos inactivos.

### *Insuficiencia renal*

Los parámetros farmacocinéticos no se modifican en los pacientes con insuficiencia renal.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

### Relacionado con el 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 del ramipril, se ha observado un marcado aumento del aparato yuxtaglomerular en el perro y el mono a partir de dosis diarias de 250 mg/kg/día.

La rata, el perro y el mono toleraron dosis diarias de 2, 2,5 y 8 mg/kg/día, respectivamente, sin efectos nocivos. Los estudios de toxicología para la reproducción llevados a cabo en ratas, conejos y monos no evidenciaron propiedades teratogénicas. No se afectó la fertilidad en la rata macho o hembra.

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

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

Se han observado lesiones irreversibles de riñón en ratas muy jóvenes dando una dosis única de ramipril.

### Relacionado con la indapamida

Las dosis más altas administradas por vía oral a diferentes especies animales (40 a 8000 veces la dosis terapéuticas) han mostrado una exacerbación de las propiedades diuréticas de la indapamida. Los principales síntomas de intoxicación durante los estudios de toxicidad aguda con indapamida administrada por vía intravenosa o intraperitoneal estuvieron relacionados con el efecto farmacológico de la indapamida, es decir, bradipnea y vasodilatación periférica.

La indapamida ha dado resultados negativos en las pruebas relativas a las propiedades mutagénicas y carcinogénicas.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Capa de liberación modificada

Lactosa monohidrato

Povidona K 30

Hipromelosa

Sílice coloidal anhidra

Esterato de magnesio

#### Capa de liberación inmediata

Lactosa monohidrato

Croscarmelosa sódica

Poli(alcohol vinílico)

Esteratil fumarato de sodio

#### Cubierta pelicular - naranja (dosis de 10 mg/1,5 mg)

Poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado  
Carbonato de calcio  
Macrogol 4000  
Talco  
Óxido de hierro amarillo, E172  
Óxido de hierro rojo, E172

Cubierta pelicular - amarillo (dosis de 5 mg/1,5 mg)

Poli(alcohol vinílico) parcialmente hidrolizado  
Carbonato de calcio  
Macrogol 4000  
Talco  
Óxido de hierro amarillo, E172

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

18 meses

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blísteres de PA/Aluminio/PVC/ Lámina de Aluminio.  
Envases de 30, 60 y 100 comprimidos de liberación modificada.  
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 - 2<sup>a</sup> planta  
28023 Madrid  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Imbarix 5 mg/1,5 mg comprimidos de liberación modificada. 90.601  
Imbarix 10 mg/1,5 mg comprimidos de liberación modificada. 90.602

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

Septiembre 2025

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2025

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