FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ramipril/Indapamida Egis 5 mg/1,5 mg cápsulas duras de liberación modificada
Ramipril/Indapamida Egis 10 mg/1,5 mg cápsulas duras de liberación modificada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ramipril/Indapamida Egis 5 mg/1,5 mg cápsulas duras de liberación modificada
Cada cápsula contiene 5 mg de ramipril y 1,5 mg de indapamida.

Ramipril/Indapamida Egis 10 mg/1,5 mg cápsulas duras de liberación modificada
Cada cápsula contiene 10 mg de ramipril y 1,5 mg de indapamida.

Excipiente con efecto conocido:

Ramipril/Indapamida Egis 5 mg/1,5 mg cápsulas duras de liberación modificada
80,1 mg de lactosa (como 84,3 mg de monohidrato de lactosa) en cada cápsula.

Ramipril/Indapamida Egis 10 mg/1,5 mg cápsulas duras de liberación modificada
80,1 mg de lactosa (como 84,3 mg de monohidrato de lactosa) en cada cápsula.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula, de liberación prolongada, dura.

Ramipril/Indapamida Egis 5 mg/1,5 mg cápsulas duras de liberación modificada:
Cápsula de gelatina dura de tamaño 0, de autocierre, sin marcas, con cuerpo de color amarillo pálido y tapa de color rojo, rellena con dos tabletas. La longitud de la cápsula es de aproximadamente 21,7 mm. Una tableta, que contiene ramipril, es una tableta redonda, biconvexa de color amarillo pálido sin marcas en ninguno de los lados; se permiten manchas de color blanco y marrón amarillento en la superficie de esta tableta. La otra tableta, que contiene indapamida, es una tableta redonda, biconvexa de color blanco o blanco amarillento con una marca I estilizada en un lado y sin marcas en el otro lado.

Ramipril/Indapamida Egis 10 mg/1,5 mg cápsulas duras de liberación modificada:
Cápsula de gelatina dura de tamaño 0, de autocierre y sin marcas, con cuerpo de color amarillo pálido y tapa de color marrón rojizo, rellena con dos tabletas. La longitud de la cápsula es de aproximadamente 21,7 mm. Una tableta, que contiene ramipril, es una tableta redonda, biconvexa de color amarillo pálido sin marcas en ninguno de los lados; se permiten manchas de color blanco y marrón amarillento en la superficie de esta tableta. La otra tableta, que contiene indapamida, es una tableta redonda, biconvexa de color blanco o blanco amarillento con una marca I estilizada en un lado y sin marcas en el otro lado.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ramipril/Indapamida Egis está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial como terapia de sustitución para pacientes adultos que están adecuadamente controlados con ramipril e indapamida administrados de forma concurrente, en la misma dosis que en la combinación de dosis fija, pero como productos separados.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis diaria recomendada es una cápsula de la concentración dada, tomada a la misma hora del día, preferiblemente por la mañana. La dosis diaria no debe exceder una cápsula.

Ramipril/Indapamida Egis no está destinado para la terapia inicial.
Antes de cambiar a Ramipril/Indapamida Egis, los pacientes deben estar controlados con dosis estables de los monocomponentes tomados al mismo tiempo. La dosis de Ramipril/Indapamida Egis debe basarse en las dosis de los componentes individuales de la combinación en el momento del cambio.
Si es necesario cambiar la dosis, se debe hacer una titulación con los componentes individuales.

Poblaciones especiales

Ancianos

Es posible cambiar a Ramipril/Indapamida Egis en los ancianos después de establecer la dosis con la titulación de los monocomponentes y teniendo en cuenta la función renal (ver más abajo).
La titulación de ramipril debe ser más gradual debido a la mayor posibilidad de efectos indeseables, sobre todo en pacientes muy ancianos y frágiles. En los ancianos, la creatinina plasmática debe ajustarse en relación con la edad, el peso y el sexo. Los pacientes ancianos solo pueden ser tratados con Ramipril/Indapamida Egis si la función renal es normal o solo está mínimamente afectada (debido al componente de indapamida, ver detalles más abajo).

Insuficiencia renal

La dosis diaria en pacientes con insuficiencia renal debe basarse en la depuración de creatinina (ver sección 5.2). En insuficiencia renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min), el tratamiento está contraindicado debido al componente de indapamida. Si la depuración de creatinina está entre 30 y 60 ml/min, solo se pueden usar las cápsulas duras de liberación prolongada de Ramipril/Indapamida Egis 5 mg/1,5 mg después de la titulación adecuada de los monocomponentes (ya que la dosis diaria máxima de ramipril es de 5 mg en estos grupos de pacientes). Las cápsulas duras de liberación prolongada de Ramipril/Indapamida Egis 10 mg/1,5 mg no deben usarse en estos pacientes.
No es necesario modificar la dosis si la depuración de creatinina es ≥ 60 ml/min.

Insuficiencia hepática

Ramipril/Indapamida Egis está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave debido al componente de indapamida y no es adecuado para el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática leve/moderada, porque en este caso la dosis diaria máxima recomendada de ramipril es de 2,5 mg.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Ramipril/Indapamida Egis en niños y adolescentes no ha sido establecida. No hay datos disponibles.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Método de administración
Para uso oral.
Ramipril/Indapamida Egis puede tomarse con o sin comida. Debe ser tragado con una cantidad suficiente de líquido.
Para facilitar la deglución, se recomienda que el paciente incline ligeramente la cabeza hacia adelante al tragar la cápsula.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a las sustancias activas, o a cualquier otro inhibidor de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) u otras sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1.

Relacionado con ramipril

- Historia de angioedema (hereditario, idiopático o debido a angioedema previo con inhibidores de la ECA o ARAII)
- Uso concomitante con terapia de sacubitrilo/valsartán (ver secciones 4.4 y 4.5)
- Tratamientos extracorpóreos que conducen al contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente (ver sección 4.5)
- Estenosis arterial renal bilateral significativa o estenosis arterial renal en un solo riñón funcional
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6)
- Ramipril no debe ser usado en pacientes con estados hipotensivos o hemodinámicamente inestables
- El uso concomitante de ramipril con productos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (GFR < 60 ml/min/1,73m^2) (ver secciones 4.5 y 5.1).

Relacionado con indapamida
- Insuficiencia renal severa.
- Encefalopatía hepática o deterioro severo de la función hepática.
- Hipocalemia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Todas las advertencias y precauciones para el uso relacionadas con los monocomponentes son aplicables a Ramipril/Indapamida Egis.

Advertencias comunes a ramipril e indapamida

Interacción bien conocida entre los inhibidores de la ECA y los diuréticos al inicio del tratamiento (ver en secciones 4.5 y 5.1)
Riesgo de hipotensión repentina y/o insuficiencia renal aguda cuando se inicia el tratamiento con un inhibidor de la ECA en presencia de una depleción de sodio preexistente (sobre todo en pacientes con estenosis de la arteria renal) (ver en secciones 4.5 y 5.1).
Antes de cambiar a Ramipril/Indapamida Egis, los pacientes deben estar controlados con dosis estables de los monocomponentes tomados al mismo tiempo.

Insuficiencia renal
En caso de insuficiencia renal severa (depuración de creatinina por debajo de 30 ml/min), y en caso de estenosis bilateral significativa de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en un solo riñón funcional, el tratamiento con Ramipril/Indapamida Egis está contraindicado (ver sección 4.3).

- *Ramipril en relación con la función renal*

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

La función renal debe evaluarse antes y durante el tratamiento, y la dosis debe ajustarse sobre todo en las primeras semanas de tratamiento. Se requiere un seguimiento especialmente cuidadoso en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2). Hay un riesgo de deterioro de la función renal, sobre todo en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o después de un trasplante renal.

- *Indapamida en relación con la función renal*
  Los diuréticos tiazídicos y relacionados son completamente efectivos solo cuando la función renal es normal o está mínimamente afectada (creatinina plasmática por debajo de niveles del orden de 25 mg/l, es decir, 220 µmol/l en un adulto). En los ancianos, esta creatinina plasmática debe ajustarse en relación con la edad, el peso y el sexo.
  La hipovolemia que sigue la pérdida de agua y sodio inducida por el diurético al inicio del tratamiento, provoca una reducción en la filtración glomerular. Esto puede llevar a un aumento en la urea en sangre y la creatinina en el plasma. Esta insuficiencia renal funcional transitoria no tiene consecuencias en individuos con función renal normal, pero puede empeorar la insuficiencia renal preexistente.

Potasio en el plasma

Se recomienda un seguimiento regular del potasio sérico.

- *Ramipril y potasio plasmático - hiperpotasemia*
  Se ha observado hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo ramipril. Los pacientes con riesgo de desarrollar hiperpotasemia incluyen aquellos con insuficiencia renal, edad (> 70 años), diabetes mellitus no controlada, o aquellos que usan sales de potasio, diuréticos que retienen potasio y otras sustancias activas que aumentan el potasio en plasma, o condiciones como deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica. Si se considera apropiado el uso concomitante de los agentes mencionados anteriormente, se recomienda el seguimiento regular del potasio sérico (ver sección 4.5).
- *Indapamida y potasio en plasma*
  La depleción de potasio con hipopotasemia es el mayor riesgo de los diuréticos tiazídicos y relacionados. La hipopotasemia puede causar trastornos musculares. Se han informado casos de rabdomiólisis, sobre todo en el contexto de hipopotasemia severa. El riesgo de inicio de hipopotasemia (< 3.4 mmol/l) debe prevenirse en ciertas poblaciones de alto riesgo, es decir, los ancianos, desnutridos y/o polimedicados, pacientes cirróticos con edema y ascitis, enfermedad de las arterias coronarias y pacientes con insuficiencia cardíaca. En esta situación, la hipopotasemia aumenta la toxicidad cardíaca de las preparaciones de digital y los riesgos de arritmias.
  Las personas con un intervalo QT largo también están en riesgo, ya sea que el origen sea congénito o iatrogénico. La hipopotasemia, así como la bradicardia, son entonces un factor predisponente para el inicio de arritmias graves, en particular, *torsades de pointes* potencialmente fatales.
  Se requiere un seguimiento más frecuente del potasio en plasma en todas las situaciones indicadas anteriormente. La primera medición del potasio plasmático debe obtenerse durante la primera semana después del inicio del tratamiento.
  La detección de hipopotasemia requiere su corrección. La hipopotasemia encontrada en asociación con una baja concentración de magnesio en suero puede ser resistente al tratamiento a menos que se corrija el magnesio en suero.

Sodio en plasma

Se recomienda que los niveles de sodio en suero se controlen regularmente. Debería ser incluso más frecuente en los ancianos, y en otros pacientes con riesgo de hiponatremia.

- *Ramipril y sodio plasmático - Hiponatremia*
  Se ha observado el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) y la hiponatremia subsiguiente en algunos pacientes tratados con ramipril. Se recomienda que los

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

niveles de sodio en suero se controlen regularmente en los ancianos y en otros pacientes en riesgo de hiponatremia.

- *Indapamida y sodio plasmático*
  Esto debe medirse antes de comenzar el tratamiento, y a intervalos regulares posteriormente. La caída en el sodio plasmático puede ser asintomática inicialmente y, por lo tanto, es esencial un seguimiento regular, y debería ser aún más frecuente en los pacientes ancianos y cirróticos (ver secciones 4.8 y 4.9). Cualquier tratamiento diurético puede causar hiponatremia, a veces con consecuencias muy graves. La hiponatremia con hipovolemia puede ser responsable de la deshidratación y la hipotensión ortostática. La pérdida concomitante de iones de cloruro puede llevar a una alcalosis metabólica compensatoria secundaria: la incidencia y el grado de este efecto son leves.

Las siguientes advertencias y precauciones para el uso relacionadas con los monocomponentes también son aplicables a Ramipril/Indapamida Egis.

<u>Advertencias relacionadas con ramipril</u>

Embarazo
Los inhibidores de la ECA como el ramipril o los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) no deben iniciarse durante el embarazo. A menos que se considere esencial continuar con la terapia con inhibidores de la ECA/ARA II, las pacientes que planean un embarazo deben cambiarse a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se diagnostica el embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA/ARA II debe detenerse de inmediato y, si es apropiado, debe iniciarse una terapia alternativa (ver secciones 4.3 y 4.6).

Pacientes con un riesgo particular de hipotensión

- *Pacientes con un sistema renina-angiotensina-aldosterona fuertemente activado*
  Los pacientes con un sistema renina-angiotensina-aldosterona fuertemente activado corren el riesgo de sufrir una caída aguda y pronunciada de la presión arterial y un deterioro de la función renal debido a la inhibición de la ECA, sobre todo cuando se administra un inhibidor de la ECA o un diurético concomitante por primera vez o al aumentar la primera dosis. Se debe anticipar una activación significativa del sistema renina-angiotensina-aldosterona y es necesaria la supervisión médica, incluyendo el seguimiento de la presión arterial, por ejemplo en:

- pacientes con hipertensión severa
- pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva descompensada
- pacientes con impedimento relevante hemodinámicamente del flujo de entrada o salida del ventrículo izquierdo (por ejemplo, estenosis de la válvula aórtica o mitral)
- pacientes con estenosis de la arteria renal unilateral con un segundo riñón funcional
- pacientes en quienes hay o puede desarrollarse una depleción de fluidos o sal (incluyendo 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 de sal antes de iniciar el tratamiento (en pacientes con insuficiencia cardíaca, sin embargo, tal acción correctiva debe ser cuidadosamente sopesada contra el riesgo de sobrecarga de volumen).

- *Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)*
  Hay evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo dual

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina II o aliskiren (ver secciones 4.5 y 5.1).
Si se considera absolutamente necesario el tratamiento de bloqueo dual, esto solo debe ocurrir bajo la supervisión de un especialista y sujeto a un seguimiento frecuente y cercano de la función renal, los electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y los bloqueadores del receptor de angiotensina II no deben usarse 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 atención médica.

- *Ancianos*
  Ver sección 4.2.

Cirugía
Se recomienda que el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, como el ramipril, se interrumpa cuando sea posible un día antes de la cirugía.

Angioedema
Se ha informado de angioedema en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo ramipril (ver sección 4.8). Este riesgo de angioedema (por ejemplo, hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, con o sin deterioro respiratorio) puede aumentar en pacientes que toman medicamentos concomitantes que pueden causar angioedema, como los inhibidores de mTOR (objetivo mamífero de rapamicina) (por ejemplo, temsirolimus, everolimus, sirolimus); vildagliptin o inhibidores de neprilisina (NEP) (como racecadotril). La combinación de ramipril con sacubitril/valsartán está contraindicada debido al aumento del riesgo de angioedema (ver secciones 4.3 y 4.5).

En caso de angioedema, se debe interrumpir la administración de Ramipril/Indapamida Egis.
Se debe instituir rápidamente una terapia de emergencia. El paciente debe ser observado durante al menos 12 a 24 horas y dado de alta después de la resolución completa de los síntomas.

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

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización
La probabilidad y la gravedad de las reacciones anafilácticas y anafilactoides al veneno de insectos y otros alérgenos aumentan bajo la inhibición de la ECA. Se debe considerar una interrupción temporal del Ramipril/Indapamida Egis antes de la desensibilización.

Neutropenia/agranulocitosis
La neutropenia/agranulocitosis, así como la trombocitopenia y la anemia, se han observado raramente y también se ha informado de depresión de la médula ósea. Se recomienda hacer un seguimiento del recuento de leucocitos para permitir la detección de una posible leucopenia. Se aconseja un seguimiento más frecuente en la fase inicial del tratamiento y en pacientes con función renal deteriorada, aquellos con enfermedad del colágeno concomitante (por ejemplo, lupus eritematoso o esclerodermia), y todos aquellos tratados con otros productos medicinales que pueden causar cambios en el cuadro sanguíneo (ver secciones 4.5 y 4.8).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Diferencias étnicas
Los inhibidores de la ECA causan una mayor tasa de angioedema en pacientes negros que en pacientes no negros.
Al igual que con otros inhibidores de la ECA, ramipril puede ser menos efectivo en la reducción de la presión arterial en personas negras que en pacientes no negros, posiblemente debido a una mayor prevalencia de hipertensión con bajo nivel de renina en la población hipertensa negra.

Tos
Se ha informado de tos con el uso de inhibidores de la ECA. Característicamente, la tos es no productiva, persistente y se resuelve después de la interrupción del tratamiento. La tos inducida por inhibidores de la ECA debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Advertencias relacionadas con la indapamida

Advertencias especiales
Insuficiencia hepática
Cuando la función hepática está alterada, los diuréticos relacionados con las tiazidas pueden causar, sobre todo en caso de desequilibrio electrolítico, encefalopatía hepática que puede progresar a coma hepático. La administración del diurético debe detenerse inmediatamente si esto ocurre.

Fotosensibilidad:
Se han informado casos de reacciones de fotosensibilidad con las tiazidas y los diuréticos relacionados con las tiazidas (ver sección 4.8). Si hay una reacción de fotosensibilidad durante el tratamiento, se recomienda interrumpir el tratamiento. Si se considera necesario volver a administrar el diurético, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a los rayos UVA artificiales.

Equilibrio de agua y electrolitos:
(Ver también las advertencias relacionadas con los niveles de sodio y potasio en plasma arriba, en la sección "Advertencias comunes a ramipril e indapamida").

- *Magnesio en plasma*:
  Se ha demostrado que las tiazidas y los diuréticos relacionados, incluyendo la indapamida, aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede resultar en hipomagnesemia (ver secciones 4.5 y 4.8).

- *Calcio en plasma*:
  Las tiazidas y los diuréticos relacionados pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar un ligero y transitorio aumento del calcio en el plasma. La hipercalcemia franca puede deberse a un hiperparatiroidismo previamente no reconocido.
  El tratamiento debe ser retirado antes de la investigación de la función paratiroidea.

Glucosa en sangre:
El seguimiento de la glucosa en sangre es importante en los diabéticos, sobre todo en el caso de hipopotasemia.

Ácido úrico:
La tendencia a los ataques de gota puede aumentar en pacientes hiperuricémicos.

Efusión coroidea, miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado secundario:

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Los medicamentos de sulfonamida o derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que resulta en una efusión coroidea con defecto de campo visual, miopía transitoria y glaucoma de ángulo cerrado agudo. Los síntomas incluyen inicio agudo de disminución de la agudeza visual o dolor ocular y generalmente ocurren dentro de horas a semanas de iniciar el medicamento. El glaucoma de ángulo cerrado agudo no tratado puede llevar a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento principal es interrumpir la ingesta del medicamento lo más rápido posible. Es posible que se deban considerar tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos si la presión intraocular permanece incontrolada. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma de ángulo cerrado agudo pueden incluir un historial de alergia a la sulfonamida o penicilina.

Excipientes
Ramipril/Indapamida Egis contiene lactosa y sodio
Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosagalactosa -no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula, es decir, es esencialmente 'sin sodio'.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción bien conocida entre los inhibidores de la ECA y los diuréticos al inicio del tratamiento
Antes de cambiar a Ramipril/Indapamida Egis, los pacientes deben estar controlados con dosis estables de los monocomponentes tomados al mismo tiempo.

Riesgo de hipotensión repentina y/o insuficiencia renal aguda cuando se inicia el tratamiento con un inhibidor de la ECA en presencia de depleción de sodio preexistente (sobre todo en pacientes con estenosis de la arteria renal).

En hipertensión, cuando el tratamiento diurético previo puede haber causado depleción de sodio, es necesario:
- o bien detener el diurético 3 días antes de comenzar el tratamiento con el inhibidor de la ECA, y reiniciar un diurético hipopotasémico si es necesario;
- o administrar dosis iniciales bajas del inhibidor de la ECA e incrementar la dosis gradualmente.

En *insuficiencia cardíaca congestiva*, hay que comenzar con una dosis muy baja de inhibidor de la ECA, posiblemente después de una reducción en la dosis del diurético hipopotasémico concomitante.
En todos los casos, hay que seguir la función renal (creatinina plasmática) durante las primeras semanas de tratamiento con un inhibidor de la ECA.

Combinaciones contraindicadas (debido al componente de ramipril)
Aliskiren
El uso concomitante de ramipril con productos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (ver sección 4.3).

Sacubitril/valsartán
El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitril/valsartán está contraindicado ya que esto 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 sacubitril/valsartán. Sacubitril/valsartán no debe iniciarse hasta 36 horas después de la última dosis de Ramipril/Indapamida Egis.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Membranas de alto flujo
Los tratamientos extracorpóreos que conducen 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 tal tratamiento, se debe considerar el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de agente antihipertensivo.

Interacciones comunes a ramipril e indapamida

Litio
La excreción de litio puede ser reducida por los inhibidores de la ECA y por lo tanto la toxicidad del litio puede aumentar.
El aumento del litio plasmático con signos de sobredosis puede desarrollarse debido a la indapamida, al igual que con una dieta sin sal (disminución de la excreción urinaria de litio). Por lo tanto, no se recomienda la combinación con litio. Sin embargo, si es necesario el uso de diuréticos, se requiere un cuidadoso seguimiento del litio plasmático y ajuste de la dosis.

AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de COX-2 y ácido acetilsalicílico (AAS)
La coadministración de Ramipril/Indapamida Egis con AINEs puede empeorar la función renal y el efecto antihipertensivo podría reducirse.

- En relación con ramipril: se puede anticipar una reducción del efecto antihipertensivo de ramipril. Además, el tratamiento concomitante de inhibidores de la ECA y AINEs puede llevar a un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal y a un aumento de la potasemia.
- En relación con indapamida: el efecto antihipertensivo de indapamida puede reducirse. Los pacientes deshidratados corren el riesgo de sufrir una insuficiencia renal aguda (disminución de la filtración glomerular). Los pacientes deben estar hidratados y la función renal debe ser seguida al inicio del tratamiento.

Los agentes antihipertensivos y otras sustancias que pueden disminuir aún más la presión arterial (por ejemplo, otros diuréticos, nitratos, antidepresivos tricíclicos, anestésicos, consumo agudo de alcohol, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina, neurolépticos) deben usarse con precaución en combinación con Ramipril/Indapamida Egis. Se anticipa una potenciación del riesgo de hipotensión.

Baclofeno
Aumento del efecto antihipertensivo.
Los pacientes deben estar hidratados y la función renal debe ser seguida al inicio del tratamiento.

Otras interacciones concernientes al monocomponente de ramipril
Precauciones para el uso
Sales de potasio, heparina, diuréticos que retienen potasio y otras sustancias activas que aumentan el potasio en plasma (incluyendo antagonistas del receptor de angiotensina II, trimetoprim y en combinación de dosis fija con sulfametoxazol, tacrolimus, ciclosporina): Puede ocurrir hiperpotasemia, por lo tanto, se requiere un seguimiento cercano del potasio sérico.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)
Los datos de los ensayos clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de eventos adversos como hipotensión,

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente que actúa sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Simpatomiméticos vasopresores y otras sustancias (por ejemplo, isoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefrina) que pueden reducir el efecto antihipertensivo de ramipril: Se recomienda el seguimiento de la presión arterial.

Alopurinol, inmunosupresores, corticosteroides, procainamida, citostáticos y otras sustancias que pueden cambiar el recuento de células sanguíneas: Mayor probabilidad de reacciones hematológicas (ver sección 4.4).

Agentes antidiabéticos incluyendo insulina: Pueden ocurrir reacciones hipoglucémicas. Se recomienda el seguimiento de la glucosa en sangre.

Inhibidores de mTOR o vildagliptina: Hay un mayor riesgo de angioedema en pacientes que toman medicamentos concomitantes como inhibidores de mTOR (por ejemplo, temsirolimus, everolimus, sirolimus) o vildagliptina. Se debe tener precaución al iniciar la terapia (ver sección 4.4).

Inhibidores de Neprilisina (NEP): Se ha informado de un mayor riesgo de angioedema con el uso concomitante de inhibidores de la ECA e inhibidores de NEP como racecadotril (ver sección 4.4).

Otras interacciones concernientes al monocomponente de indapamida

Combinaciones que requieren precauciones para su uso:

Medicamentos que inducen torsades de pointes, incluyendo pero no limitado a:

- agentes antiarrítmicos de clase Ia (por ejemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida),
- agentes antiarrítmicos de clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida, bretilio),
- ciertos antipsicóticos:
  - fenotiazinas (por ejemplo, clorpromazina, ciamemazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina),
  - benzamidas (por ejemplo, amisulprida, sulpirida, sultoprida, tiaprida),
  - butirofenonas (por ejemplo, droperidol, haloperidol),
  - otros antipsicóticos (por ejemplo, pimozida),
- otras sustancias: (por ejemplo, bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina *i.v*., halofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacina, moxifloxacina, vincamina *i.v*., metadona, astemizol, terfenadina).

En estos casos, hay un riesgo aumentado de arritmias ventriculares, particularmente *torsades de pointes* (la hipopotasemia es un factor de riesgo).

Seguir la hipopotasemia y corregir, si es necesario, antes de introducir esta combinación. Se recomienda el seguimiento clínico de los pacientes, los electrolitos plasmáticos y el seguimiento del ECG.

En el caso de hipopotasemia, se deben administrar sustancias que no causen *torsades de pointes*.

*Otros compuestos que causan hipopotasemia: anfotericina B (*i.v.*), gluco- y mineralocorticoides (ruta sistémica), tetracosactida, laxantes estimulantes:*

El riesgo de hipopotasemia se incrementa (efecto aditivo).

Se debe seguir y corregir el potasio en plasma si es necesario. Se debe tener cuidado especial en caso de tratamiento concomitante con digital. Se recomienda el uso de laxantes no estimulantes.

Preparaciones de digital

La hipopotasemia y/o hipomagnesemia predisponen a los efectos tóxicos de la digital. Seguir el potasio en plasma, el magnesio y el ECG y ajustar el tratamiento, si es necesario.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Combinaciones que requieren cuidado especial:

Alopurinol

El tratamiento concomitante con indapamida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Combinaciones a tener en cuenta:

Diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona, triamtereno)

Aunque las combinaciones racionales son útiles en algunos pacientes, aún puede haber hipopotasemia o hiperpotasemia (sobre todo en pacientes con insuficiencia renal o diabetes). Se debe seguir el potasio en plasma y el ECG y revisar el tratamiento, si es necesario.

Metformina

Hay un riesgo aumentado de acidosis láctica inducida por metformina debido a la posibilidad de insuficiencia renal funcional asociada con diuréticos y más particularmente con diuréticos del asa. No se debe usar metformina cuando la creatinina en plasma supera los 15 mg/l (135 µmol/l) en hombres y 12 mg/l (110 µmol/l) en mujeres.

Medios de contraste yodados

En presencia de deshidratación causada por diuréticos, hay un riesgo aumentado de insuficiencia renal aguda, sobre todo cuando se utilizan dosis altas de medios de contraste yodados. Es necesario rehidratarse antes de la administración del compuesto yodado.

Calcio (sales)

La disminución de la eliminación urinaria de calcio aumenta el riesgo de hipercalcemia.

Ciclosporina, tacrolimus

La creatinina plasmática puede aumentar sin ningún cambio en los niveles de ciclosporina en la circulación, incluso en ausencia de depleción de agua/sodio.

Corticosteroides, tetracosactida (ruta sistémica):

El efecto antihipertensivo se reduce (retención de agua/sodio debido a los corticosteroides).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Basado en los datos existentes sobre los monocomponentes, Ramipril/Indapamida Egis no se recomienda 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

Ramipril no se recomienda 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 inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere esencial continuar con la terapia con inhibidores de la ECA, se debe cambiar a las pacientes que planean un embarazo a tratamientos antihipertensivos

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se diagnostica el embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe detenerse inmediatamente y, si es apropiado, se debe iniciar una terapia alternativa.

Se sabe que la exposición a la terapia con inhibidores de la ECA/Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retardo en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3). Si se ha producido exposición a inhibidores de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda una ecografía para comprobar la función renal y el cráneo. Los recién nacidos cuyas madres han tomado inhibidores de la ECA deben ser observados de cerca por hipotensión, oliguria e hiperpotasemia (ver también secciones 4.3 y 4.4).

Relacionado con indapamida
No hay datos o hay una cantidad limitada de datos (menos de 300 resultados de embarazos) sobre el uso de indapamida en mujeres embarazadas. La exposición prolongada a tiazida durante el tercer trimestre del embarazo puede reducir el volumen plasmático materno así como el flujo sanguíneo uteroplacentario, lo que puede causar una isquemia fetoplacentaria y retraso del crecimiento. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de indapamida durante el embarazo.

Lactancia
Ramipril/Indapamida Egis no se recomienda durante la lactancia.

Relacionado con ramipril
Debido a que no hay suficiente información disponible sobre el uso de ramipril durante la lactancia (ver sección 5.2), no se recomienda ramipril y se prefieren tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, sobre todo mientras se amamanta a un recién nacido o a un bebé prematuro.

Relacionado con indapamida
No hay suficiente información sobre la excreción de indapamida/metabolitos en la leche humana. Podría haber hipersensibilidad a los medicamentos derivados de las sulfonamidas e hipopotasemia. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/bebés. La indapamida está estrechamente relacionada con los diuréticos tiazídicos, que se han asociado, durante la lactancia, con una disminución o incluso supresión de la lactación. No se recomienda la indapamida durante la lactancia.

Fertilidad
No se conocen datos humanos sobre la fertilidad respecto del ramipril y del producto combinado. Ver sección 5.3.

Relacionado con indapamida
Los estudios de toxicidad reproductiva no mostraron efecto sobre la fertilidad en ratas hembras y machos (ver sección 5.3).
No se anticipan efectos sobre la fertilidad humana.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunos efectos adversos (por ejemplo, síntomas de una reducción de la presión arterial como mareos) pueden afectar la capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar, sobre todo al inicio del tratamiento o cuando se añade otro agente antihipertensivo y, por lo tanto, constituyen un riesgo en situaciones donde estas habilidades son de particular importancia (por ejemplo, al operar un vehículo o maquinaria).

4.8 Reacciones adversas

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

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas en relación con indapamida son hipopotasemia, reacciones de hipersensibilidad, sobre todo dermatológicas, en sujetos con predisposición a reacciones alérgicas y asmáticas y erupciones maculopapulares.

Lista tabulada de reacciones adversas:
Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se clasifican según la frecuencia y la clase de órgano del sistema (COS). Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la siguiente convención: muy común (≥ 1/10); común (≥ 1/100 a < 1/10); poco común (≥ 1/1 000 a < 1/100); raro (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); muy raro (< 1/10 000); desconocido (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase de órgano del sistema MedDRA	Frecuencia	Ramipril	Indapamida
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Poco común	eosinofilia	-
	Raro	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	-
	Muy raro	-	agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia
	Desconocido	insuficiencia de la médula ósea, pancitopenia, anemia hemolítica	-
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocido	reacciones anafilácticas o anafilactoides, aumento del anticuerpo antinuclear	-

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Trastornos endocrinos	Desconocido	síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	-
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Común	aumento del potasio en sangre	hipopotasemia (ver sección 4.4)
	Poco común	anorexia, disminución del apetito	hiponatremia (ver sección 4.4)
	Raro	-	hipocloremia, hipomagnesemia
	Muy raro	-	hipercalcemia
	Desconocido	disminución del sodio en sangre	-
Trastornos psiquiátricos	Poco común	estado de ánimo deprimido, trastorno del sueño incluyendo somnolencia, ansiedad, nerviosismo, inquietud	-
	Raro	estado confusional	-
	Desconocido	trastorno de la atención	-
Trastornos del sistema nervioso	Común	mareos, dolor de cabeza	-
	Poco común	vértigo, parestesia, ageusia, disgeusia	-
	Raro:	temblor, trastorno del equilibrio	vértigo, fatiga, dolor de cabeza, parestesia
	Desconocido	isquemia cerebral incluyendo accidente cerebrovascular isquémico y ataque isquémico transitorio, habilidades psicomotoras deterioradas, sensación de quemazón, parosmia	síncope
Trastornos oculares	Poco común	trastorno visual incluyendo visión borrosa	-
	Raro	conjuntivitis	-
	Desconocido	-	miopía, visión borrosa, deterioro visual, glaucoma de ángulo cerrado agudo, efusión coroidea

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Trastornos del oído y del laberinto	Raro	pérdida de audición, tinnitus	-
Trastornos cardiacos	Poco común	isquemia miocárdica incluyendo angina de pecho o infarto de miocardio, taquicardia, arritmia, palpitaciones, edema periférico	-
	Muy raro	-	arritmia
	Desconocido	-	*torsade de pointes* (potencialmente fatal) (ver secciones 4.4 y 4.5)
Trastornos vasculares	Común	hipotensión, disminución de la presión arterial ortostática, síncope	-
	Poco común	enrojecimiento	-
	Raro	estenosis vascular, hipoperfusión, vasculitis	-
	Muy raro	-	hipotensión
	Desconocido	fenómeno de Raynaud	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Común	tos seca y persistente, bronquitis, sinusitis, disnea	-
	Poco común	broncoespasmo incluyendo asma agravada, congestión nasal	-
Trastornos gastrointestinales	Común	inflamación gastrointestinal, trastornos digestivos, malestar abdominal, dispepsia, náuseas, vómitos, diarrea	-
	Poco común	pancreatitis (se han informado casos muy excepcionales de desenlace fatal con inhibidores de la ECA), aumento de las enzimas pancreáticas, angioedema del intestino delgado,	vómitos

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

		dolor abdominal superior incluyendo gastritis, estreñimiento, xerostomía	
	Raro	glositis	náuseas, estreñimiento, xerostomía
	Muy raro	-	pancreatitis
	Desconocido	estomatitis aftosa	-
Trastornos hepatobiliares	Poco común	aumento de las enzimas hepáticas y/o bilirrubina conjugada	-
	Raro	ictericia colestásica, daño hepatocelular	-
	Muy raro	-	función hepática anormal
	Desconocido	insuficiencia hepática aguda, hepatitis colestásica o citolítica (el desenlace fatal ha sido muy excepcional)	posibilidad de aparición de encefalopatía hepática en caso de insuficiencia hepática (ver secciones 4.3 y 4.4), hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	erupción en particular maculo-papular	reacciones de hipersensibilidad, erupciones maculopapulares
	Poco común	angioedema; muy excepcionalmente, la obstrucción de las vías respiratorias resultante del angioedema puede tener un desenlace fatal; prurito, hiperhidrosis	púrpura
	Raro	dermatitis exfoliativa, urticaria, onicolisis	-
	Muy raro	reacción de fotosensibilidad	angioedema, urticaria, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson
	Desconocido	necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pénfigo, psoriasis agravada, dermatitis psoriasiforme, exantema o enantema	posible empeoramiento de un lupus eritematoso diseminado agudo preexistente, reacciones de fotosensibilidad (ver sección 4.4)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

		liquenoide o penfigoide, alopecia	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Común	espasmos musculares, mialgia	-
	Poco común	artralgia	-
	Desconocido	-	espasmos musculares, debilidad muscular, mialgia, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	Poco común	deterioro renal incluyendo insuficiencia renal aguda, aumento de la producción de orina, empeoramiento de una proteinuria preexistente, aumento de la urea en sangre, aumento de la creatinina en sangre	-
	Muy raro	-	insuficiencia renal
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	impotencia eréctil transitoria, disminución de la libido	disfunción eréctil
	Raro	-	-
	Desconocido	ginecomastia	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Común	dolor en el pecho, fatiga	-
	Poco común	fiebre	-
	Raro	astenia	-
Investigaciones	Desconocido	-	prolongación del QT en el electrocardiograma (ver secciones 4.4 y 4.5), aumento de la glucosa en sangre (ver sección 4.4), aumento del ácido úrico en sangre (ver sección 4.4), elevación de los niveles de enzimas hepáticas

Relacionado con la combinación de ramipril e indapamida:

Análisis de eventos adversos de la combinación de ramipril e indapamida
Se realizó un estudio prospectivo, abierto, multicéntrico de fase IV en pacientes con hipertensión esencial para investigar la eficacia y seguridad de la coadministración de indapamida SR y ramipril en la reducción de la presión arterial en pacientes con hipertensión leve o moderada cuya presión arterial (PA) no había sido controlada por ramipril 5 mg, 10 mg o indapamida SR 1,5 mg solos. El tratamiento con la combinación duró 10 semanas, 194 pacientes formaron la población de seguridad y recibieron al menos una dosis de terapia combinada.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Durante el estudio se informaron en total 102 eventos adversos, independientemente de su relación con el tratamiento del estudio entre los individuos involucrados en la población de seguridad durante el estudio.

En el primer grupo (ramipril 5 mg) se informaron 4 eventos adversos en 1 paciente (1,1% de 89). En el segundo grupo (ramipril 10 mg), se informaron 5 eventos adversos en 3 pacientes (3,5% de 83), y en el tercer grupo (indapamida SR) 1 paciente (4,5% de 22). La incidencia total en todos los grupos de tratamiento (total 194 pacientes) fue de 10 eventos adversos en 5 pacientes (2,6% de 194).

Estos eventos adversos específicos incluyeron:

- Trastornos cardíacos con taquicardia informados, 1 EA (0,5% de los pacientes).
- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración con astenia y malestar en el pecho informados, cada uno, 1 EA (0,5% de los pacientes), total 2 EA (1,0% de los pacientes).
- Trastornos del sistema inmunológico con hipersensibilidad informados, 1 EA (0,5% de los pacientes).
- Trastornos del sistema nervioso con mareos informados, 1 EA (0,5% de los pacientes).
- Trastornos psiquiátricos con somnolencia informados, 1 EA (0,5% de los pacientes).
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos con tos y dolor orofaríngeo informados, cada uno, 1 EA (0,5% de los pacientes), total 2 EA (1,0% de los pacientes).
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo con prurito y erupción informados, cada uno 1 EA (0,5% de los pacientes), total 2 EA (1,0% de los pacientes).

Los porcentajes se calculan en base a los siguientes datos: Sujetos con EA / Grupo N (total 194, [N=194=89+83+22] pacientes).

Las reacciones adversas reportadas de Ramipril/Indapamida Egis fueron consistentes con el perfil de reacción adversa de ramipril e indapamida administrados como monoterapia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

No hay información sobre sobredosis con Ramipril/Indapamida Egis en humanos.

Síntomas

Relacionado con ramipril

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

Relacionado con indapamida

Se ha encontrado que la indapamida está libre de toxicidad hasta 40 mg, es decir, 27 veces la dosis terapéutica.

Los signos de envenenamiento agudo toman la forma sobre todo de alteraciones de agua/electrolitos (hiponatremia, hipopotasemia). Los signos clínicos pueden incluir náuseas, vómitos, hipotensión, calambres, vértigo, somnolencia, confusión, poliuria o oliguria posiblemente hasta el punto de anuria (por hipovolemia).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Gestión
El paciente debe ser seguido de cerca y el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. Las medidas sugeridas incluyen desintoxicación primaria (lavado gástrico, administración de adsorbentes) y medidas para restaurar la estabilidad hemodinámica y el equilibrio de agua/electrolitos a la normalidad en un centro especializado, incluyendo la administración de agonistas adrenérgicos alfa 1 o angiotensina II (angiotensinamida). Ramiprilat, el metabolito activo de ramipril se elimina pobremente de la circulación general por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina; inhibidores de la ECA y diuréticos; código ATC: C09BA05

Mecanismo de acción
Relacionado con ramipril/indapamida
Ramipril e indapamida producen una sinergia aditiva de los efectos antihipertensivos de los dos componentes.

Relacionado con ramipril
Ramiprilat, el metabolito activo del profármaco ramipril, inhibe la enzima dipeptidilcarboxipeptidasa I (sinónimos: enzima convertidora de angiotensina; kininasa II). En plasma y tejido, esta enzima cataliza la conversión de angiotensina I en la sustancia vasoconstrictora activa angiotensina II, así como la descomposición del vasodilatador activo bradiquinina. La reducción de la formación de angiotensina II y la inhibición de la descomposición de bradiquinina conducen a la vasodilatación.
Dado que la angiotensina II también estimula la liberación de aldosterona, ramiprilat provoca una reducción en la secreción de aldosterona. La respuesta media a la monoterapia con inhibidores de la ECA fue menor en pacientes hipertensos negros (afrocaribeños) (generalmente una población hipertensa de renina baja) que en pacientes no negros.

Relacionado con indapamida
La indapamida es un derivado de sulfonamida con un anillo de indol, farmacológicamente relacionado con los diuréticos tiazídicos, que actúa inhibiendo la reabsorción de sodio en el segmento de dilución cortical. Aumenta la excreción urinaria de sodio y cloruros y, en menor medida, la excreción de potasio y magnesio, aumentando así la producción de orina y teniendo una acción antihipertensiva.

Efectos farmacodinámicos
Relacionado con ramipril
Propiedades antihipertensivas
La administración de ramipril provoca una reducción notable en la resistencia arterial periférica. Generalmente, no hay cambios importantes en el flujo plasmático renal y la tasa de filtración glomerular. La administración de ramipril a pacientes con hipertensión conduce a una reducción de la presión arterial 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 sola dosis se hace evidente de 1 a 2 horas después de la administración oral. El efecto máximo de una sola dosis generalmente se alcanza de 3 a 6 horas después de la administración oral. El efecto antihipertensivo de una sola dosis suele durar 24 horas.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

El efecto antihipertensivo máximo del tratamiento continuado con ramipril generalmente se hace evidente después de 3 a 4 semanas. Se ha demostrado que el efecto antihipertensivo se mantiene en terapias a largo plazo que duran 2 años.
La interrupción abrupta del ramipril no produce un aumento rápido y excesivo de la presión arterial.

Relacionado con indapamida
Los estudios de fase II y III utilizando monoterapia han demostrado un efecto antihipertensivo que dura 24 horas. Esto estaba presente en dosis donde el efecto diurético era de intensidad leve.
La actividad antihipertensiva de la indapamida está relacionada con una mejora en la conformidad arterial y una reducción en la resistencia arteriolar y periférica total. Indapamida reduce la hipertrofia ventricular izquierda.
Los diuréticos tiazídicos y relacionados tienen un efecto terapéutico de meseta más allá de una cierta dosis, mientras que los efectos adversos continúan aumentando. La dosis no debe aumentarse si el tratamiento es ineficaz.
También se ha demostrado, a corto, medio y largo plazo en pacientes hipertensos, que indapamida no interfiere con el metabolismo de los lípidos: triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL; no interfiere con el metabolismo de los carbohidratos, incluso en pacientes hipertensos diabéticos.

Eficacia clínica y seguridad
Relacionado con ramipril e indapamida

Se realizó un estudio prospectivo, abierto, multicéntrico de fase IV en pacientes con hipertensión esencial. El objetivo del estudio fue investigar la eficacia y seguridad de la coadministración de indapamida SR y ramipril en la reducción de la presión arterial en pacientes con hipertensión leve o moderada cuya presión arterial (PA) no había sido controlada por ramipril 5 mg, 10 mg o indapamida SR 1,5 mg solos. El punto final primario fue la reducción media de la PAS después de 10 semanas de tratamiento en comparación con la presión arterial sistólica (PAS) antes de la administración concomitante de ramipril e indapamida SR. Los puntos finales secundarios fueron la reducción de la presión arterial diastólica (PAD) después de 10 y 6 semanas, la reducción de la PAS después de 6 semanas, el porcentaje de pacientes que alcanzaron el control de la presión arterial, el número de eventos adversos (EA) y la investigación de seguridad. En total, 194 pacientes recibieron al menos una dosis de la terapia combinada, 190 incluidos en la población mITT. Después de la terapia combinada durante 10 semanas, se midió una disminución significativa de la presión arterial sistólica en pacientes previamente tratados con ramipril 5 mg (grupo 2) o ramipril 10 mg (grupo 3) y se añadió indapamida SR 1,5 mg al inicio. La PAS disminuyó en -17.7 mmHg (± 8,52, p< 0,0001, N = 89) en el grupo 2 y en -14.0 mmHg (± 6,30, p< 0,0001, N = 81) en el grupo 3 en comparación con el inicio. La PAS disminuyó significativamente en -16.3 mmHg (± 7,93, p< 0,0001, N = 190) en toda la población del estudio, independientemente del grupo de tratamiento. La presión arterial diastólica al final del estudio (EoS) en comparación con el valor inicial disminuyó en -6,6 mmHg ± 7,38, -6,4 mmHg ± 5,22 y -6,6 mmHg ± 6,79 en el grupo 2, el grupo 3 y en toda la población del estudio, respectivamente.
No se evaluó la significancia estadística en el Grupo de Indapamida SR debido a que el número de pacientes no alcanzó los 30 en ese grupo.

Relacionado con ramipril
Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)
Dos grandes ensayos controlados y aleatorizados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han examinado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un bloqueador del receptor de angiotensina II.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada de evidencia de daño a órganos finales. 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 en los resultados renales y/o cardiovasculares y la mortalidad, mientras que se observó un mayor riesgo de hiperpotasemia, lesión renal aguda 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 bloqueadores del receptor de angiotensina II.
Los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II, por lo tanto, no deben usarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para probar el beneficio de agregar aliskiren a una terapia estándar de un inhibidor de la ECA o un bloqueador del receptor de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se terminó antes de tiempo debido a un aumento del riesgo de resultados adversos. La muerte cardiovascular y el accidente cerebrovascular fueron numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo placebo y se relataron eventos adversos y eventos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el grupo placebo.

Población pediátrica (ver sección 4.2)
La seguridad y eficacia de Ramipril/Indapamida Egis en niños y adolescentes no ha sido establecida. No hay datos disponibles.

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

Este efecto no se observó en un estudio de retirada aleatorizado, doble ciego, de escalada de dosis de 4 semanas en 218 pacientes pediátricos de 6 a 16 años (75% hipertensión primaria), donde tanto la presión arterial diastólica como la sistólica mostraron un modesto rebote pero no un retorno estadísticamente significativo a la línea de base, 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 de dosis lineal en la población pediátrica estudiada.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Relacionado con ramipril
Absorción
Tras la administración oral, ramipril se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal: las concentraciones máximas de ramipril en plasma se alcanzan en una hora. Basándose en la recuperación urinaria, el grado de absorción es de al menos el 56% y no se ve significativamente influenciado por la

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad del metabolito activo ramiprilat después de la administración oral de 2,5 mg y 5 mg de ramipril es del 45%.
Las concentraciones máximas de ramiprilat en plasma, el único metabolito activo del ramipril, se alcanzan entre 2 y 4 horas después de la ingesta de ramipril. Las concentraciones plasmáticas estables de ramiprilat después de una dosis diaria con las dosis habituales de ramipril se alcanzan aproximadamente el cuarto día de tratamiento.

Distribución
La unión de ramipril a las proteínas séricas es de aproximadamente el 73% y la de ramiprilat de aproximadamente el 56%.

Biotransformación
Ramipril se metaboliza casi completamente a ramiprilat, y al éster de diketopiperazina, el ácido de diketopiperazina, y los glucurónidos de ramipril y ramiprilat.

Eliminación
La excreción de los metabolitos es sobre todo renal.
Las concentraciones plasmáticas de ramiprilat disminuyen de manera polifásica. Debido a su potente unión saturable a la ECA y a su lenta disociación de la enzima, ramiprilat muestra una fase de eliminación terminal prolongada a concentraciones plasmáticas muy bajas.
Después de múltiples dosis diarias de ramipril, la vida media efectiva de las concentraciones de ramiprilat fue de 13--17 horas para las dosis de 5-10 mg y más larga para las dosis más bajas de 1,25-2,5 mg. Esta diferencia está relacionada con la capacidad saturable de la enzima para unirse al ramiprilat.

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal (ver sección 4.2)
La excreción renal de ramiprilat se reduce en pacientes con función renal insuficiente, y la depuración renal de ramiprilat está proporcionalmente relacionada con la depuración de creatinina. Esto resulta en concentraciones plasmáticas elevadas de ramiprilat, que disminuyen más lentamente que en sujetos con función renal normal.

Insuficiencia hepática (ver sección 4.2)
En pacientes con función hepática insuficiente, el metabolismo de ramipril a ramiprilat se retrasó, debido a la disminución de la actividad de las esterasas hepáticas, y los niveles de ramipril en plasma en estos pacientes se incrementaron. Sin embargo, las concentraciones máximas de ramiprilat en estos pacientes no son diferentes de las observadas en sujetos con función hepática normal.

Lactancia
Una sola dosis oral de ramipril produjo un nivel indetectable de ramipril y su metabolito en la leche materna. Sin embargo, no se conoce el efecto de múltiples dosis. Ramipril/Indapamida Egis no se recomienda durante la lactancia (ver 4.6).

Relacionado con indapamida
Indapamida 1,5 mg se suministra en una formulación de liberación prolongada, basada en un sistema de matriz en el que la sustancia del medicamento está dispersa dentro de un soporte que permite la liberación sostenida de indapamida.

Absorción

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

La fracción de indapamida liberada se absorbe rápidamente y totalmente a través del tracto digestivo gastrointestinal. Comer aumenta ligeramente la rapidez de absorción pero no tiene influencia en la cantidad del medicamento absorbido. El nivel máximo en suero después de una sola dosis ocurre aproximadamente 12 horas después de la ingestión, la administración repetida reduce la variación en los niveles de suero entre 2 dosis. Hay variabilidad entre los individuos.

Distribución
La unión de indapamida a las proteínas plasmáticas es del 79%. La vida media de eliminación plasmática es de 14 a 24 horas (media de 18 horas). El estado estacionario se alcanza después de 7 días. La administración repetida no conduce a la 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 cambian en pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica
Ramipril/Indapamida Egis no se recomienda en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 4.2).

5.3 Datos de seguridad preclínicos

Relacionado con ramipril
Se ha encontrado que la administración oral de ramipril carece de toxicidad aguda en roedores y perros. Se han realizado estudios que implican la administración oral crónica en ratas, perros y monos. Se han encontrado indicaciones de cambios en los electrolitos plasmáticos y cambios en el cuadro sanguíneo en las tres especies. Como expresión de la actividad farmacodinámica del 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/d. Las ratas, los perros y los monos toleraron dosis diarias de 2, 2,5 y 8 mg/kg/d respectivamente sin efectos perjudiciales. Se ha observado daño renal irreversible en ratas muy jóvenes a las que se les administró una sola dosis de ramipril. Los estudios de toxicología reproductiva en la rata, el conejo y el mono no revelaron ninguna propiedad teratogénica.
La fertilidad no se vio afectada ni en ratas macho ni en hembras.
La administración de ramipril a ratas hembras durante el período fetal y la lactancia produjo daño renal irreversible (dilatación de la pelvis renal) en la descendencia a dosis diarias de 50 mg/kg de peso corporal o más.
Las extensas pruebas de mutagenicidad utilizando varios sistemas de prueba no han indicado que el ramipril posea propiedades mutagénicas o genotóxicas.

Relacionado con indapamida
Indapamida ha dado negativo en las pruebas de propiedades mutagénicas y carcinogénicas.
Las dosis más altas administradas oralmente a diferentes especies animales (de 40 a 8000 veces la dosis terapéutica) han mostrado una exacerbación de las propiedades diuréticas de indapamida. Los principales síntomas de envenenamiento durante los estudios de toxicidad aguda con indapamida administrada intravenosa o intraperitonealmente estaban relacionados con la acción farmacológica de indapamida, es decir, bradipnea y vasodilatación periférica.
Los estudios de toxicidad reproductiva no han mostrado embriotoxicidad y teratogenicidad.
La fertilidad no se vio afectada ni en ratas macho ni en hembras.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo de la cápsula:
Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Crospovidona
Hipromelosa
Estearato de magnesio
Fumarato de estearilo y sodio
Sílice coloidal hidrófoba
Sílice coloidal anhidra
Óxido de hierro amarillo (E172)

Cubierta de la cápsula:
Gelatina
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Dióxido de titanio (E171)

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar por debajo de 25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

10, 28, 30, 56, 60, 90, 100 o 112 cápsulas duras de liberación prolongada en blísteres de OPA/Al/PVC//Al.

No todas las presentaciones pueden estar comercializadas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cualquier producto medicinal no utilizado o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con los requisitos locales.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
Hungría.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ramipril/Indapamida Egis 5 mg/1,5 mg cápsulas duras de liberación modificada. 91.650
Ramipril/Indapamida Egis 10 mg/1,5 mg cápsulas duras de liberación modificada. 91.653

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

Octubre 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2025

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS