



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

RAMIPRIL - HIDROCLOROTIAZIDA

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Inhibidores de la ECA, combinaciones. Ramipril y diuréticos.

**Código ATC:** C09BA05.

### 3.1. Farmacodinamia

#### Ramipril

Es un inhibidor competitivo y selectivo de la enzima convertidora de la angiotensina I (IECA). Al inhibir la IECA e impedir con ello la transformación de angiotensina I en angiotensina II, se reduce el efecto vasopresor asociado a ésta y su actividad estimulante sobre la corteza suprarrenal, lo cual conduce a supresión de la secreción de aldosterona y de su acción elevadora del volumen sanguíneo. El resultado final será la disminución de la resistencia vascular periférica y, consecuentemente, de la presión arterial.

#### Hidroclorotiazida

Es un diurético de techo bajo del grupo de las tiazidas con actividad antihipertensiva. Afecta los mecanismos de reabsorción de electrolitos en los túbulos distales renales aumentando la excreción de sodio y cloruro y, como resultado, generando una reducción del volumen plasmático y un aumento de la actividad de la renina plasmática y de la secreción de aldosterona que da lugar a un incremento en las pérdidas de bicarbonato y potasio en la orina y a la consecuente reducción del potasio sérico.

Aunque no se conoce con precisión su mecanismo de acción antihipertensiva, se postula que podría ser debido, al menos en parte, a una vasodilatación arteriolar directa y a una reducción de la resistencia periférica total.

Adicional a su eficacia como antihipertensivo, ha demostrado ser de utilidad para el manejo del edema asociado a insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, disfunción renal y tratamientos con corticosteroides o estrógenos.

#### Administración concomitante de ramipril e hidroclorotiazida

En los ensayos clínicos, esta combinación resultó en reducción de la presión arterial mayor que la observada con la administración de cualquiera de sus principios activos en monoterapia. Presumiblemente a través del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la coadministración de ramipril e hidroclorotiazida tiende a





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

revertir la pérdida de potasio que se produce con este tipo de diuréticos. La combinación de un inhibidor de la ECA con un diurético tiazídico produce un efecto sinérgico y también reduce el riesgo de hipopotasemia producido por el diurético en monoterapia.

### 3.2. Farmacocinética

#### Ramipril

##### **Absorción**

Tras su administración oral, ramipril se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal: las concentraciones plasmáticas máximas de ramipril se alcanzan en el plazo de una hora. De acuerdo a los datos de su recuperación urinaria, el grado de absorción es de como mínimo el 56% y no se ve influido de manera significativo por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad del metabolito activo, ramiprilato, tras la administración oral de 2,5 mg y 5 mg de ramipril es del 45%. Las concentraciones plasmáticas máximas de ramiprilato, el único metabolito activo de ramipril, se alcanzan 2 - 4 horas después de la toma del producto. Las concentraciones plasmáticas de 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 de ramipril es de aproximadamente el 73%, mientras que la de ramiprilato se encuentra en torno al 56%.

##### **Biotransformación**

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.

##### **Insuficiencia renal**

La eliminación renal de ramiprilato es menor en los pacientes con insuficiencia renal, estando la eliminación de 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.

##### **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.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### Hidroclorotiazida (HTC)

#### **Absorción**

Después de la administración oral, las concentraciones máximas de hidroclorotiazida se alcanzan aproximadamente al cabo de 1.0 – 3.0 horas después de la administración de la dosis. En base a la excreción renal acumulativa de Hidroclorotiazida, la biodisponibilidad absoluta fue alrededor del 60%.

#### **Distribución**

La unión de hidroclorotiazida a las proteínas plasmáticas es del 68% y su volumen aparente de distribución es de 0.83 – 1.14 L/kg.

#### **Biotransformación**

No se metaboliza en el ser humano.

#### **Eliminación**

Se excreta casi completamente como fármaco inalterado en la orina. Alrededor del 60% de la dosis oral se elimina en el plazo de 48 horas. El aclaramiento renal es de alrededor de 250 a 300 mL/min. La semivida de eliminación terminal de hidroclorotiazida es de 10 - 15 horas.

#### **Linealidad**

Muestra una farmacocinética lineal.

#### **Insuficiencia renal**

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

#### **Insuficiencia hepática**

En pacientes con cirrosis hepática, la farmacocinética de la hidroclorotiazida no se modificó de manera significativa. No se ha estudiado la farmacocinética de la hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia cardíaca.

#### **Ramipril e hidroclorotiazida**

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

### **3.3. Información preclínica sobre seguridad**

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

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

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





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 4. INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes que no respondan a la monoterapia.

### 5. POSOLOGIA

#### 5.1. Dosis

##### Adultos

Ramipril 2,5 mg a 5 mg e hidroclorotiazida 12,5 mg a 25 mg cada 24 horas.

#### 5.2. Dosis máxima

10 mg de ramipril asociados a 25 mg de hidroclorotiazida.

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

#### 5.3. Dosis en poblaciones especiales

##### Insuficiencia renal

Los pacientes con afectación de la función renal no severa podrían precisar la reducción de la dosis de ramipril - hidroclorotiazida. Los pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 mL/min sólo deben recibir tratamiento con la dosis fija más baja de la combinación de ramipril e hidroclorotiazida después de la administración de ramipril en monoterapia. Las dosis permitidas máximas son de 5 mg de ramipril y 25 mg de hidroclorotiazida al día. Está contraindicado en la insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

##### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de grado leve a moderado, sólo deberá iniciarse el tratamiento con ramipril - hidroclorotiazida bajo estrecha supervisión médica y con unas dosis diarias máximas de 2.5 mg de ramipril y 12.5 mg de hidroclorotiazida. Está contraindicado en la insuficiencia hepática grave

##### Edad avanzada ( $\geq 65$ años)

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

##### Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ramipril - hidroclorotiazida en pacientes pediátricos.

#### 5.4. Modo de empleo o forma de administración

Se recomienda tomar ramipril - hidroclorotiazida una vez al día con medio vaso con agua, a la misma hora, generalmente por la mañana.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Ramipril - hidrocloreotiazida puede tomarse antes, con o después de la comida, ya que la ingesta de alimentos no modifica su biodisponibilidad. No debe masticarse o triturarse.

Debe individualizarse la dosis según el perfil del paciente y los valores de presión arterial. Por lo general, se recomienda la administración de la combinación fija de ramipril e hidrocloreotiazida tras el intento de ajuste de la dosis de uno de sus componentes individuales.

Ramipril - hidrocloreotiazida debe iniciarse a la dosis más baja posible. Si es necesario, puede aumentarse progresivamente la dosis para alcanzar la presión arterial deseada.

### 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

#### Relacionadas con ramipril.

##### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Poco frecuentes: Eosinofilia.

Raras: Disminución del recuento de leucocitos (incluyendo: neutropenia o agranulocitosis), eritrocitos, hemoglobina y plaquetas.

Frecuencia no conocida: Anemia hemolítica, insuficiencia de la médula ósea, pancitopenia.

##### **Trastornos del sistema inmunológico**

Poco frecuentes: Angioedema.

Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica/anafilactoide, aumento de anticuerpos antinucleares.

##### **Trastornos endocrinos**

Frecuencia no conocida: Síndrome de inadecuada secreción de hormona antidiurética.

##### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Poco frecuentes: Disminución del apetito, anorexia.

Frecuentes: Hiperpotasemia.

Frecuencia no conocida: Hiponatremia.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Trastornos psiquiátricos**

Poco frecuentes: Estado de ánimo depresivo, ansiedad, nerviosismo, inquietud, trastornos del sueño (incluyendo somnolencia), disminución de la libido, disfunción eréctil.

Raras: Confusión.

Frecuencia no conocida: Trastornos de atención.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Poco frecuentes: Parestesia, ageusia, disgeusia.

Frecuentes: Cefalea, mareo.

Raras: Temblor, trastornos del equilibrio.

Frecuencia no conocida: Isquemia cerebral (incluyendo accidente cerebrovascular isquémico y ataque isquémico transitorio), trastornos psicomotores, sensación de quemazón, parosmia.

### **Trastornos oculares**

Poco frecuentes: Trastornos visuales (incluyendo visión borrosa).

Raras: Conjuntivitis.

### **Trastornos del oído y del laberinto**

Poco frecuentes: Vértigo.

Raras: Trastornos auditivos, tinnitus.

### **Trastornos cardiacos**

Poco frecuentes: Arritmias, taquicardia, palpitaciones, isquemia miocárdica (incluyendo angina de pecho o infarto de miocardio).

Raras: Estenosis valvular, hipoperfusión.

### **Trastornos vasculares**

Poco frecuentes: Rubor, edema periférico.

Frecuentes: Hipotensión, síncope.

Raras: Vasculitis, estenosis vascular, hipoperfusión.

Frecuencia no conocida: Fenómeno de Raynaud.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Poco frecuentes: Congestión nasal, broncoespasmo (incluyendo empeoramiento del asma).

Frecuentes: Tos irritativa no productiva, sinusitis, bronquitis, disnea.

### **Trastornos gastrointestinales**

Poco frecuentes: Sequedad bucal, disgeusia, ageusia, dolor abdominal superior, gastritis, estreñimiento, angioedema intestinal, pancreatitis.

Frecuentes: Náuseas, vómito, dispepsia, malestar abdominal, diarrea.

Raras: Glositis.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Frecuencia no conocida: Estomatitis aftosa.

### **Trastornos hepatobiliares**

Poco frecuentes: Aumento de enzimas hepáticas, aumentos de bilirrubina.

Raras: Ictericia colestásica, daño hepatocelular.

Frecuencia no conocida: Insuficiencia hepática aguda, hepatitis colestásica o citolítica (ocasionalmente fatal).

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Poco frecuentes: Hiperhidrosis, prurito, angioedema.

Frecuentes: Erupción (incluida erupción maculopapular).

Raras: Dermatitis exfoliativa, urticaria, onicólisis.

Muy raras: Reacciones de fotosensibilidad.

Frecuencia no conocida: Eritema multiforme, pénfigo, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, exantema penfigoide o liquenoide, dermatitis psoriasiforme, agravamiento de psoriasis pre-existente, alopecia.

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Poco frecuentes: Artralgia.

Frecuentes: Espasmos musculares, mialgia.

### **Trastornos renales y urinarios**

Poco frecuentes: Aumento de la producción de orina, empeoramiento de proteinuria pre-existente, falla renal aguda.

### **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**

Frecuencia no conocida: Ginecomastia.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Frecuentes: Dolor de pecho, fatiga.

Poco frecuentes: Pirexia.

Raras: Astenia.

### **Exploraciones complementarias**

**Poco frecuentes: Aumento de enzimas pancreáticas, aumentos de creatinina, aumentos de urea en sangre.**

Frecuentes: Elevación del potasio en sangre, elevación de las enzimas hepáticas y/o de la bilirrubina conjugada.

Frecuencia no conocida: Disminución del sodio en sangre.

### **Relacionadas con hidroclorotiazida**

### **Infecciones e infestaciones**

Frecuencia no conocida: Sialoadenitis.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)**

Frecuencia no conocida: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Raras: Trombocitopenia (a veces con púrpura)

Frecuencia no conocida: Anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Frecuencia no conocida: Reacciones anafilácticas, hipersensibilidad.

### **Trastornos endocrinos**

Frecuencia no conocida: Control inadecuado de la diabetes mellitus.

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Frecuentes: Hipomagnesemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipocloremia

Poco frecuentes: Anorexia.

Raras: Hipercalcemia.

Muy raras: Alcalosis hipoclorémica.

Frecuencia no conocida: Anorexia, disminución del apetito, desequilibrio electrolítico, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipovolemia.

### **Trastornos psiquiátricos**

Frecuentes: Confusión.

Poco frecuentes: Disfunción eréctil.

Frecuencia no conocida: Inquietud.

Raras: Depresión, inquietud, trastornos del sueño.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Raras: Cefalea.

Frecuencia no conocida: Mareo.

### **Trastornos oculares**

Frecuencia no conocida: Derrame coroideo, xantopsia, glaucoma agudo de ángulo cerrado, miopía.

### **Trastornos del oído y del laberinto**

Frecuentes: Vértigo.

### **Trastornos cardiacos**

Raras: Arritmias cardiacas.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Trastornos vasculares**

Poco frecuentes: Hipotensión ortostática.

Raras: Trombosis.

Frecuencia no conocida: Vasculitis necrosante.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Muy raras: Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

### **Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: Náuseas, dolor abdominal, constipación, diarrea, irritación gástrica.

Frecuencia no conocida: Pancreatitis, sialoadenitis.

### **Trastornos hepatobiliares**

Frecuencia no conocida: Ictericia hepatocelular, ictericia colestásica.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuencia no conocida: Síndrome pseudo-lúpico, reacciones de fotosensibilidad, vasculitis cutánea, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson.

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Raras: Espasmo muscular.

Frecuencia no conocida: Debilidad.

### **Trastornos renales y urinarios**

Frecuencia no conocida: Nefritis intersticial, disfunción renal, glucosuria.

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Frecuencia no conocida: Fiebre.

### **Exploraciones complementarias**

Raras: Aumento de creatinina sérica, aumento del nitrógeno ureico en sangre.

Frecuencia no conocida: Aumento de los triglicéridos.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>".





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 7. INTERACCIONES

#### 7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Durante el tratamiento con la combinación ramipril - hidroclorotiazida, se deben evitar tratamientos extracorpóreos que implican el contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente, como la hemodiálisis o la hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (por ejemplo, membranas de poliacrilonitrilo) y la aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano, dado el aumento del riesgo de reacciones anafilactoides graves. 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.

Con el uso concomitante de ramipril - hidroclorotiazida con sales de potasio, heparina, diuréticos que retienen potasio y otros principios activos que elevan el potasio plasmático (por ejemplo, antagonistas de la angiotensina II, trimetoprim, tacrolimus, ciclosporina): Puede producirse una hiperpotasemia, por lo que se precisa una estrecha vigilancia del potasio sérico.

Con el uso conjunto de ramipril - hidroclorotiazida con agentes antihipertensivos (por ejemplo, diuréticos) y otras sustancias que puedan reducir la presión arterial (por ejemplo, nitratos, antidepresivos tricíclicos, anestésicos, ingesta aguda de alcohol, baclofeno, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina): se espera un mayor riesgo de hipotensión.

Si durante el tratamiento con ramipril - hidroclorotiazida, se amerita el uso de vasopresores simpaticomiméticos y otras sustancias (por ejemplo, adrenalina), pueden reducir el efecto antihipertensivo del ramipril: Se recomienda el control o medición periódica de la presión arterial.

El alopurinol, inmunosupresores, corticosteroides, procainamida, citostáticos y otras sustancias que puedan alterar el hemograma: pueden producir aumento de la probabilidad de reacciones hematológicas.

Los inhibidores de la ECA pueden reducir la excreción de litio, por lo que puede aumentar la toxicidad de éste. Deben vigilarse los niveles de litio. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de la toxicidad del litio e incrementar el riesgo ya de por sí mayor de toxicidad del litio con los inhibidores de la ECA. Por tanto, no se recomienda la combinación de ramipril e hidroclorotiazida con litio.

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

Con la Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y ácido acetilsalicílico: Cabe esperar la disminución del efecto antihipertensivo de ramipril – hidroclorotiazida. Además, el





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA y AINES puede resultar en un aumento del riesgo de deterioro de la función renal y en elevación del potasio en sangre.

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

Corticosteroides, ACTH, anfotericina B, carbenoxolona, grandes cantidades de regaliz, laxantes (en caso de uso prolongado) y otros diuréticos eliminadores de potasio o agentes reductores del potasio plasmático: aumenta el riesgo de hipopotasemia.  
Digitálicos, principios activos que se sabe que prolongan el intervalo QT y antiarrítmicos: en caso de trastornos electrolíticos (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia) puede incrementarse su toxicidad pro arrítmica o reducirse su efecto antiarrítmico.

Metildopa: puede producirse hemolisis.

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

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

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

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

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

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

Quinina: la hidroclorotiazida reduce la eliminación de la quinina.

### 7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

La hidroclorotiazida puede ocasionar resultados positivos en el control del dopaje, también puede interferir con los exámenes de la función paratiroidea.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 8.1. Generales

No se administre concomitantemente con otros diuréticos.

Debe ajustarse la dosis de acuerdo con la función renal del paciente, ya que en diferentes grados de hipofunción renal puede estar aumentada la frecuencia de reacciones adversas.

El tratamiento con este producto debe suspenderse si se presentan erupciones cutáneas, fiebre, anemia o pancitopenia, así como polineuritis o hemorragia gastrointestinal.

Los pacientes con activación alta del sistema renina-angiotensina-aldosterona pueden sufrir una disminución aguda pronunciada de la presión arterial y el deterioro de la función renal como consecuencia de la inhibición de la ECA, en especial en la administración por primera vez de un inhibidor de la ECA o de un diurético concomitante o en su primer aumento de la dosis.

Cabe esperar una importante activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, por lo que se precisa supervisión médica, que deberá incluir la vigilancia de la presión arterial, por ejemplo, en:

Pacientes con hipertensión grave.

Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva descompensada.

Pacientes con impedimento al flujo de llenado o vaciado ventricular izquierdo hemodinámicamente relevante (por ejemplo, estenosis aórtica o mitral).

Pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal con un segundo riñón que funcione.

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).

Si el paciente va a ser intervenido quirúrgicamente, si es posible, se recomienda la suspensión del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, como ramipril, el día anterior a la intervención.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

En pacientes en riesgo de isquemia cardiaca o cerebral en caso de hipotensión aguda, la fase inicial de tratamiento requiere supervisión médica especial.

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

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

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

Al igual que sucede con cualquier paciente en tratamiento con diuréticos, deben realizarse determinaciones periódicas de los electrolitos séricos a intervalos adecuados. Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden provocar un desequilibrio hídrico o electrolítico (hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Aunque los diuréticos tiazídicos pueden producir hipopotasemia, la terapia concomitante con Ramipril puede reducir la hipopotasemia inducida por el diurético. El riesgo de hipopotasemia es mayor en los pacientes con cirrosis hepática, en los pacientes con aumento rápido de la diuresis, en los pacientes que no están recibiendo los electrolitos adecuados y en los pacientes en tratamiento concomitante con corticoesteroides o con ACTH. La primera determinación de los niveles plasmáticos de potasio deberá efectuarse en la primera semana siguiente al comienzo del tratamiento. Si se observaran unos niveles bajos de potasio, deberán corregirse. Puede producirse una hiponatremia dilucional. La disminución de los niveles de sodio puede ser inicialmente asintomática, por lo que es esencial la determinación periódica de dichos niveles. Esta determinación debe ser más frecuente en los pacientes de edad avanzada y en los cirróticos. Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede resultar en hipomagnesemia.

Se ha observado hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido ramipril - hidroclorotiazida. Entre los pacientes con riesgo de hiperpotasemia se encuentran: pacientes con insuficiencia renal, pacientes mayores de 70 años, pacientes con diabetes mellitus no controlada o en tratamiento con sales de potasio, diuréticos que retienen potasio y otros principios activos que elevan el potasio plasmático, o en situaciones tales como deshidratación, descompensación cardíaca aguda o acidosis metabólica. Si se considera apropiado el uso concomitante





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

de cualquiera de los agentes antes mencionados, se recomienda la determinación periódica del potasio sérico.

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

La hidroclorotiazida estimula la reabsorción renal de calcio, por lo que puede provocar hipercalcemia.

Se han notificado casos de angioedema en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido el ramipril. En caso de angioedema, se debe suspender el tratamiento con ramipril - hidroclorotiazida.

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

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido ramipril - hidroclorotiazida. Estos pacientes presentaron el cuadro con dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos).

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

Se han notificado casos raros de neutropenia/agranulocitosis, así como también de depresión de médula ósea. Se recomienda la determinación con frecuencia del recuento leucocitario, a fin de poder detectar una posible leucopenia. Se recomienda un control frecuente en la fase inicial del tratamiento y en los pacientes con afectación de la función renal, en aquellos otros con enfermedad del colágeno concomitante (por ejemplo, lupus eritematoso o esclerodermia) y en los tratados con medicamentos que puedan alterar el cuadro hemático.

Los inhibidores de la ECA pueden provocar angioedema con mayor frecuencia en los pacientes afroamericanos que en los de otras razas.

Al igual que con otros inhibidores de la ECA, la eficacia hipotensora del Ramipril puede ser menor en las personas de raza negra que en las de otras razas, posiblemente por la mayor prevalencia de hipertensión con un bajo nivel de renina en la población negra hipertensa.

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

Durante la terapia con tiazidas puede manifestarse una diabetes mellitus latente.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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

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.

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

Algunos efectos adversos (por ejemplo, síntomas derivados de la disminución de la presión arterial, como mareo) pueden reducir la capacidad de concentración y reacción de los pacientes y, en consecuencia, suponer un riesgo en situaciones en las que dicha capacidad es especialmente importante (por ejemplo, conduciendo un vehículo o utilizando máquinas).

Este efecto adverso puede tener lugar especialmente al comienzo del tratamiento o al cambiar desde otro medicamento. Después de la primera dosis o de aumentos posteriores de la dosis no se recomienda conducir o utilizar máquinas durante unas horas

### 8.2. Embarazo

No se recomienda el uso de ramipril - hidrocortiazida durante el embarazo. No se administre durante el embarazo.

### 8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo ramipril o a cualquier otro inhibidor de la ECA (enzima convertidora de la angiotensina), a la hidrocortiazida, otros diuréticos tiazídicos, sulfamidas o cualquiera de los excipientes de la formulación.

Antecedentes de angioedema (hereditario, idiopático o angioedema previo con inhibidores de la ECA o con antagonistas del receptor de la angiotensina II [ARA II]).

Tratamientos extracorpóreos que lleven al contacto de la sangre con superficies de carga negativa.

Estenosis importante de la arteria renal.

Insuficiencia renal grave, con aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min en pacientes no dializados.

Trastornos electrolíticos clínicamente importantes que pudieran deteriorarse tras el tratamiento con ramipril – hidrocortiazida.

Insuficiencia hepática grave, encefalopatía hepática.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Embarazo.

### 10. SOBREDOSIS

#### 10.1. Signos y síntomas

Los síntomas derivados de la sobredosis con inhibidores de la ECA pueden consistir en vasodilatación periférica excesiva (con hipotensión marcada, shock), bradicardia, trastornos electrolíticos, insuficiencia renal, arritmia cardíaca, afectación de la consciencia (incluido coma), convulsiones de origen cerebral, paresias e íleo paralítico. En pacientes predispuestos (por ejemplo, con hiperplasia prostática), la sobredosis de Hidroclorotiazida puede inducir una retención urinaria aguda.

#### 10.2. Tratamiento

Vigilancia estrecha

Administrar tratamiento sintomático y de mantenimiento.

Como medidas se sugieren:

Lavado gástrico, administración de adsorbentes

Restauración de la estabilidad hemodinámica, lo que podría incluir la administración de agonistas alfa 1 adrenérgicos o de angiotensina II (angiotensinamida).

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

### 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase definitivamente la lactancia materna.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

Antecedentes de angioedema.

Estenosis importante de la arteria renal.

Insuficiencia renal grave, con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min en pacientes no dializados.

Insuficiencia hepática grave, encefalopatía hepática.

Embarazo.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

### 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Octubre de 2022



Gobierno Bolivariano  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"

