

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tarlodix Plus 5 mg/5 mg/12,5 mg cápsulas duras
Tarlodix Plus 5 mg/5 mg/25 mg cápsulas duras
Tarlodix Plus 5 mg/10 mg/25 mg cápsulas duras
Tarlodix Plus 10 mg/10 mg/25 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tarlodix Plus 5 mg/5 mg/12,5 mg cápsulas duras:
Una cápsula contiene 5 mg de amlodipino (6,934 mg como amlodipino besilato), 5 mg de ramipril y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Tarlodix Plus 5 mg/5 mg/25 mg cápsulas duras:
Una cápsula contiene 5 mg de amlodipino (6,934 mg como amlodipino besilato), 5 mg de ramipril y 25 mg de hidroclorotiazida.

Tarlodix Plus 5 mg/10 mg/25 mg cápsulas duras:
Una cápsula contiene 5 mg de amlodipino (6,934 mg como amlodipino besilato), 10 mg de ramipril y 25 mg de hidroclorotiazida.

Tarlodix Plus 10 mg/10 mg/25 mg cápsulas duras:
Una cápsula contiene 10 mg de amlodipino (13,868 como amlodipino besilato), 10 mg de ramipril y 25 mg de hidroclorotiazida.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Tarlodix Plus 5 mg/5 mg/12,5 mg cápsulas duras:
Cápsula con tapa opaca rosa y cuerpo opaco gris claro. La longitud total de la cápsula cerrada es de aproximadamente 15,6 - 16,2 mm y el diámetro externo máximo de la cápsula es de 5,76 - 5,88 mm.

Tarlodix Plus 5 mg/5 mg/25 mg cápsulas duras:
Cápsula con tapa opaca rosa y cuerpo opaco marfil. La longitud total de la cápsula cerrada es de aproximadamente 19,1 - 19,7 mm y el diámetro externo máximo de la cápsula es de 6,85 - 6,97 mm.

Tarlodix Plus 5 mg/10 mg/25 mg cápsulas duras:
Cápsula con tapa opaca rosa oscuro y cuerpo opaco amarillo. La longitud total de la cápsula cerrada es de aproximadamente 19,1 - 19,7 mm y diámetro externo máximo de la cápsula 6,85 - 6,97 mm.

Tarlodix Plus 10 mg/10 mg/25 mg cápsulas duras:
Cápsula con tapa opaca marrón y cuerpo opaco caramelo. La longitud total de la cápsula cerrada es de aproximadamente 19,1 - 19,7 mm y el diámetro externo máximo de la cápsula es de 6,85 - 6,97 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tarlodix Plus está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial como terapia de sustitución en pacientes adultos con presión arterial controlada adecuadamente con amlodipino, ramipril e hidroclorotiazida, tomada en formulaciones de cada uno de los tres componentes por separado o en una formulación de dos componentes más la de un componente sólo (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis diaria recomendada es una cápsula al día.

Tarlodix Plus puede tomarse antes, con o después de las comidas, porque la ingesta de alimentos no modifica su biodisponibilidad (ver sección 5.2).

La combinación a dosis fija no es adecuada para la terapia inicial.

Los pacientes en los que se inician simultáneamente ramipril, amlodipino y el diurético pueden desarrollar hipotensión sintomática.

Si es necesario ajustar la dosis, esto sólo debe hacerse con los monocomponentes y, después de establecer la dosis apropiada, será posible cambiar a la combinación a dosis fijas.

Poblaciones especiales

Pacientes tratados con diuréticos

En pacientes tratados con diuréticos, se recomienda precaución, ya que en estos pacientes puede producirse disminución de líquidos y/o sal. Se debe controlar la función renal y el nivel de potasio en suero.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2)

Tarlodix Plus no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática porque la cantidad de componente de ramipril excede la dosis máxima permitida en esta afección.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Para encontrar la dosis óptima inicial y de mantenimiento en pacientes con insuficiencia renal, la dosis de los pacientes debe ajustarse individualmente mediante la valoración de las dosis por separado de ramipril, amlodipino e hidroclorotiazida (para obtener más información, consulte la ficha técnica de las preparaciones monocomponentes).

La dosis diaria de Tarlodix Plus en pacientes con insuficiencia renal debe basarse en el aclaramiento de creatinina

- Si el aclaramiento de creatinina es ≥ 60 ml/min, la dosis máxima diaria de Tarlodix Plus es 10 mg /10 mg/25 mg.
- Si el aclaramiento de creatinina está entre 30-60 ml/min, la dosis máxima diaria de Tarlodix Plus es 5 mg /10 mg/25 mg.
- Tarlodix Plus está contraindicado en pacientes con anuria o insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular (TFG) < 30 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).
- En pacientes hemodializados: la dosis máxima diaria es de 5 mg /10 mg/25 mg; el medicamento debe administrarse unas horas después de la hemodiálisis.

La función renal y el potasio sérico deben controlarse durante el tratamiento con Tarlodix Plus. En caso de deterioro de la función renal, se debe suspender la administración de Tarlodix Plus y sus componentes deben administrarse en dosis ajustadas adecuadamente.

Pacientes de edad avanzada

Se recomienda precaución, incluida la monitorización más frecuente de la presión arterial, en pacientes de edad avanzada particularmente a la dosis máxima de Tarlodix Plus 10 mg/10 mg/25 mg, debido a la mayor posibilidad de efectos adversos, especialmente en pacientes de edad muy avanzada y frágiles.

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de Tarlodix Plus en los niños y adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración

Las cápsulas deben tomarse por vía oral una vez al día, a la misma hora del día con o sin alimentos. No debe masticarse ni triturarse. No debe tomarse con zumo de pomelo.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a amlodipino u otros BCC dihidropiridínicos (bloqueadores de los canales de calcio), ramipril u otros inhibidores de la ECA (Enzima Convertidora de Angiotensina), hidroclorotiazida u otros diuréticos tiazídicos, sulfonamidas o cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de angioedema (hereditario, idiopático o debido a angioedema previo con inhibidores de la ECA o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II)).
- Shock (incluido shock cardiogénico).
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Tratamientos extracorpóreos que lleven a contacto de la sangre con superficies de carga negativa (ver sección 4.5).
- Estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria renal de un único riñón funcional.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o anuria.
- En pacientes con estados hipotensivos o hemodinámicamente inestables.
- En pacientes con insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable después de un infarto agudo de miocardio.
- Obstrucción del conducto arterial del ventrículo izquierdo (por ejemplo, estenosis aórtica grave).
- El uso concomitante con el tratamiento con sacubitril/valsartán. Ramipril no debe iniciarse antes de las 36 horas posteriores a la última dosis de sacubitril/valsartán (ver secciones 4.4 y 4.5).
- El uso concomitante de Tarlodix Plus con medicamentos que contienen aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).
- Insuficiencia hepática grave.
- Gota.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Relativo a Ramipril

Poblaciones especiales

Mujeres embarazadas

Los inhibidores de la ECA como el ramipril o los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII) no deben iniciarse durante el embarazo. A menos que la terapia con inhibidores continuos de ECA/ARAII se considere esencial, las pacientes que planeen 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/ARAII debe suspenderse inmediatamente y, si corresponde, se debe iniciar una terapia alternativa (ver secciones 4.3 y 4.6).

Pacientes con riesgo particular de hipotensión

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

Los pacientes con alta activación 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, especialmente cuando se administra un inhibidor de la ECA o un diurético concomitante por primera vez o al aumentar la dosis.

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

- pacientes con hipertensión grave.
- pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva descompensada.
- pacientes con impedimento al flujo de llenado o vaciado ventricular izquierdo hemodinámicamente relevante (por ejemplo, estenosis aórtica o mitral).
- pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal con un segundo riñón funcional.
- pacientes en los que existe o puede desarrollarse una disminución de líquidos o sal (incluidos pacientes con diuréticos).
- pacientes con cirrosis hepática y/o ascitis.
- pacientes sometidos a cirugía mayor o durante 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, dichas medidas correctivas se deben realizar cuidadosamente para evitar 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, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hipercalemia y disminución de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda). Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo dual de SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si la terapia de bloqueo doble se considera absolutamente necesaria, esto sólo debe ocurrir bajo la supervisión de un especialista y sujeto a una estrecha vigilancia frecuente de la función renal, los electrolitos y la presión arterial.

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben usarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.

- Pacientes con riesgo de isquemia cardíaca o cerebral en caso de hipotensión aguda.

La fase inicial del tratamiento requiere especial supervisión médica.

Pacientes con insuficiencia hepática

Tarlodix Plus no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática porque la cantidad de ramipril excede la dosis máxima diaria permitida (2,5 mg) para esta enfermedad.

Pacientes de edad avanzada

Ver sección 4.2.

Cirugía

Se recomienda la suspensión del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, como ramipril, en cuanto sea posible o al menos un día antes de la cirugía.

Angioedema

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitril/valsartán está contraindicado debido al riesgo elevado de sufrir angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no debe iniciarse antes de las 36 horas tras la última dosis de ramipril. El tratamiento con ramipril no se debe iniciar antes de las 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver secciones 4.3 y 4.5).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (por ejemplo, inflamación de las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) (ver sección 4.5). Se debe tener precaución al iniciar racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un inhibidor de la ECA.

En caso de angioedema, se debe suspender el tratamiento con ramipril.

El tratamiento de emergencia debe establecerse rápidamente. Debe mantenerse al paciente bajo observación durante 12 - 24 horas como mínimo, siendo dado de alta una vez resueltos los síntomas.

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA,

incluyendo ramipril (ver sección 4.8). Estos pacientes aquejaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos).

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización

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

Cambios electrolíticos en suero: Hiperpotasemia

Los inhibidores de la ECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal y/o en pacientes que toman suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio, trimetoprima o cotrimoxazol, también conocidos como trimetoprima/sulfametoxazol y en especial antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina, se puede dar hiperpotasemia.

Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina se deben usar con precaución en pacientes que reciben inhibidores de la ECA, y se debe controlar la función renal y el potasio en sangre (ver sección 4.5).

Cambios electrolíticos en suero: Hiponatremia

El síndrome de hormona antidiurética inapropiada (SIADH) y la hiponatremia posterior se han observado en algunos pacientes tratados con Ramipril. Se recomienda que los niveles séricos de sodio se controlen regularmente en los ancianos y en otros pacientes con riesgo de hiponatremia.

Neutropenia/agranulocitosis

Raramente se han notificado casos de neutropenia/agranulocitosis, así como trombocitopenia y anemia, también depresión de la médula ósea después del tratamiento con inhibidores de la ECA. Se recomienda vigilar el recuento de glóbulos blancos para detectar una posible leucopenia. Se recomienda un control más frecuente en fases iniciales del tratamiento y en pacientes con insuficiencia renal, en personas con enfermedades del colágeno concomitante (por ejemplo, lupus eritematoso o esclerodermia), y en todos los tratados con medicamentos que pueden alterar el cuadro sérico (ver secciones 4.5 y 4.8).

Diferencias étnicas

Los inhibidores de la ECA pueden provocar angioedema con mayor frecuencia en los pacientes de raza negra que en los de otras razas. Al igual que con otros inhibidores de la ECA, ramipril puede ser menos efectivo en la disminución de la presión arterial en las personas de raza negra que en pacientes de otras razas, posiblemente debido a una mayor prevalencia de hipertensión con bajo nivel de renina en la población negra hipertensa.

Tos

Se han notificado casos de tos con el uso de inhibidores de la ECA. Característicamente, es una tos no productiva, persistente y se resuelve espontáneamente al interrumpir el tratamiento. La tos inducida por inhibidores de la ECA debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Combinaciones antihipertensivas

Es recomendable reducir la dosis cuando se combina con otro agente antihipertensivo, al menos inicialmente.

El efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA, los antagonistas de la angiotensina II o los inhibidores de la renina se potencia mediante tratamientos que aumentan la actividad de la renina plasmática (diuréticos).

Se recomienda precaución cuando se administra un inhibidor de la ECA, un antagonista de la angiotensina II o un inhibidor directo de la renina junto con hidroclorotiazida, particularmente en pacientes con depleción de cloruro de sodio y/o pacientes con hipovolemia.

Relativo a Amlodipino

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipino en crisis hipertensivas.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

Se debe tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia cardíaca. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clases III y IV de la NYHA) la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipino que en el grupo placebo (ver sección 5.1).

Los antagonistas de canales de calcio, incluyendo amlodipino, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y de mortalidad.

Pacientes con insuficiencia hepática

La semivida de amlodipino se prolonga y los valores AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación. En consecuencia, el fármaco deberá iniciarse con la dosis más baja del rango y debe ser usado con precaución, tanto al inicio del tratamiento como cuando se aumente la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se requiere una elevación lenta de la dosis y una monitorización cuidadosa.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, el aumento de la dosis debe realizarse con precaución (ver secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal

Se puede utilizar amlodipino en estos pacientes a dosis normales. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipino no se correlacionan con el grado de insuficiencia renal. Amlodipino no es dializable.

Relativo a Hidroclorotiazida

Pacientes con insuficiencia renal

Se debe evaluar la función renal antes y durante el tratamiento con Tarlodix Plus y ajustar la dosis, especialmente en las primeras semanas de tratamiento. Se requiere una monitorización especialmente cuidadosa en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Los diuréticos tiazídicos sólo son plenamente eficaces cuando la función renal es normal o sólo ligeramente alterada (evaluada, por ejemplo, calculando el aclaramiento de creatinina a partir de la creatinina sérica). En los ancianos, el valor del aclaramiento de creatinina debe reajustarse en función de la edad, el peso y el sexo del paciente, según la fórmula de Cockcroft, por ejemplo

$$\text{Clcr} = (140 - \text{edad}) \times \text{peso} / 0,814 \times \text{creatinina sérica.}$$

Con:

- la edad expresada en años,
- el peso en kg,
- la creatinina sérica en micromol/L.

Esta fórmula es válida para sujetos masculinos de edad avanzada y debe corregirse para mujeres multiplicando el resultado por 0,85.

La hipovolemia, secundaria a la pérdida de agua y sodio, inducida por el diurético al inicio del tratamiento, conduce a una reducción del filtrado glomerular. Esto puede dar lugar a un aumento de la urea en sangre y de la creatinina sérica. Esta insuficiencia renal funcional transitoria puede agravar la insuficiencia renal preexistente.

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar azotemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Cuando se utiliza Tarlodix Plus en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles séricos de electrolitos (incluido el potasio), creatinina y ácido úrico. Tarlodix Plus está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria renal en un solo riñón funcional. Este medicamento tampoco se recomienda en caso de un solo riñón que funcione y en caso de hipopotasemia.

Existe riesgo de deterioro de la función renal, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca

congestiva o después de un trasplante renal.

Desequilibrio de electrolitos séricos – potasio

El tratamiento con Tarlodix Plus sólo debe comenzar después de la normalización de las concentraciones séricas de potasio y magnesio. Las tiazidas y los diuréticos relacionados pueden causar hipopotasemia o exacerbar la hipopotasemia preexistente. Las tiazidas deben usarse con precaución en pacientes con enfermedades que pueden causar una pérdida significativa de potasio, como en la enfermedad renal con pérdida de sales o trastornos de la función renal de origen prerrenal (cardiogénico).

El riesgo de aparición de hipopotasemia (<3.5 mmol/l) debe prevenirse en ciertas poblaciones en riesgo, representadas por pacientes de edad avanzada y/o malnutridos y/o pacientes polimedcados, pacientes cirróticos con edema y ascitis, pacientes con insuficiencia coronaria y cardíaca. De hecho, en este caso, la hipopotasemia aumenta la toxicidad cardíaca de la digital y el riesgo de trastornos del ritmo.

Los pacientes con un intervalo QT prolongado en el ECG también están en riesgo, ya sea porque el origen sea congénito o por medicamentos. La hipopotasemia (así como la bradicardia) actúa como un factor que favorece la aparición de arritmias graves, en particular las “torsades de pointes”, potencialmente fatales, especialmente en presencia de bradicardia.

Se recomienda la normalización de la concentración sérica de potasio y cualquier hipomagnesemia acompañante, antes de iniciar el tratamiento con Tarlodix Plus.

El primer control del potasio plasmático debe realizarse durante la semana siguiente al comienzo del tratamiento. A partir de entonces, se recomienda un control regular del potasio sérico. El equilibrio electrolítico, particularmente el del potasio, debe controlarse en todos los pacientes que reciben diuréticos tiazídicos. En el tratamiento crónico, los niveles de potasio en suero deben controlarse al comienzo del tratamiento. Se puede considerar un control a las 3-4 semanas en función de los factores de riesgo. Luego se deben recomendar controles regulares, especialmente en pacientes en riesgo.

Desequilibrio de electrolitos séricos – sodio

Los niveles séricos de sodio deben controlarse antes del inicio del tratamiento y posteriormente a intervalos regulares. Los diuréticos tiazídicos pueden causar hiponatremia o exacerbar la hiponatremia preexistente. En sujetos con una disminución significativa en el sodio sérico y/o un agotamiento significativo del volumen, como se observa en pacientes que reciben altas dosis de diuréticos, puede ocurrir hipotensión sintomática en casos raros después del inicio del tratamiento con hidroclorotiazida.

La caída en el sodio plasmático puede ser inicialmente asintomática, por lo tanto, la monitorización regular es esencial y debe ser aún más frecuente en las poblaciones en riesgo representadas por los pacientes de edad avanzada, desnutridos, en pacientes con ascitis por cirrosis hepática y en pacientes con edema por síndrome nefrótico (ver secciones 4.8 y 4.9).

Se observaron casos aislados de hiponatremia acompañados de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía) después del tratamiento con diuréticos tiazídicos. Tarlodix Plus deben usarse solo después de la normalización de cualquier volumen y/o volumen sanguíneo existente. De lo contrario, el tratamiento debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica.

Todos los pacientes que reciben diuréticos tiazídicos deben ser monitorizados periódicamente por desequilibrios en electrolitos, particularmente potasio, sodio y magnesio.

Calcio sérico

Los diuréticos tiazídicos disminuyen la excreción urinaria de calcio y pueden provocar una elevación leve y transitoria del calcio sérico en ausencia de anomalías conocidas en el metabolismo del calcio. La hidroclorotiazida debe usarse con precaución en pacientes con hipercalcemia y solo debe administrarse después de la corrección de cualquier hipercalcemia preexistente. La hidroclorotiazida debe interrumpirse si se produce hipercalcemia durante el tratamiento. El calcio sérico debe controlarse periódicamente durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos. La hipercalcemia marcada puede ser un signo de hiperparatiroidismo enmascarado. Los diuréticos tiazídicos deben suspenderse antes de explorar la función paratiroidea.

Cáncer de piel no melanoma

Se ha observado un mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CCE)] con el aumento de la dosis acumulativa de exposición a

hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos basados en el Registro Nacional de Cáncer de Dinamarca. Las acciones de fotosensibilización de HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo para CPNM.

Los pacientes que toman HCTZ deben ser informados del riesgo de CPNM y se les debe aconsejar que revisen regularmente su piel para detectar nuevas lesiones y que informen de inmediato sobre cualquier lesión cutánea sospechosa. Las posibles medidas preventivas, como la exposición limitada a la luz solar y los rayos UV y, en caso de exposición, se debe recomendar una protección adecuada a los pacientes para minimizar el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones cutáneas sospechosas deben examinarse de inmediato con la posibilidad de incluir exámenes histológicos de biopsias. Es posible que deba reconsiderarse el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado CPNM previo (ver también la sección 4.8).

Fotosensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad con el uso de diuréticos tiazídicos (ver sección 4.8).

En caso de que ocurra una reacción de fotosensibilidad en el tratamiento, se recomienda suspender el tratamiento. Si la readministración del tratamiento es esencial, se recomienda proteger las áreas expuestas al sol o a los rayos UVA artificiales.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrásica, resultando en derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen un inicio agudo de disminución de la agudeza visual o dolor ocular y, por lo general, ocurren entre unas horas y semanas después del inicio del fármaco. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión permanente. El tratamiento primario es suspender la hidroclorotiazida lo más rápido posible. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o la penicilina.

Glucemia y dislipidemia

La terapia con tiazidas puede disminuir la tolerancia a la glucosa y aumentar los niveles séricos de colesterol y triglicéridos. En pacientes diabéticos, pueden requerirse ajustes de dosis de insulina o agentes hipoglucemiantes orales.

Ácido úrico

La hidroclorotiazida, como otros diuréticos, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de ácido úrico, debido a la disminución de su excreción urinaria y, en consecuencia, promover el desarrollo de hiperuricemia o agravar la hiperuricemia preexistente que puede desencadenar ataques de gota en pacientes predispuestos.

La dosis debe ajustarse de acuerdo con los niveles plasmáticos de ácido úrico.

Deportistas

Los deportistas deben prestar especial atención al hecho de que esta especialidad contiene un principio activo, que puede inducir una reacción positiva en las pruebas realizadas durante los controles antidopaje.

Toxicidad respiratoria aguda

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar Tarlodix Plus y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Otros

Lupus: se han notificado casos de exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico con diuréticos tiazídicos, incluida la hidroclorotiazida.

Las reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida son más comunes con alergias y asma.

Excipientes

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción con otros medicamentos con Tarlodix Plus. Por lo tanto, en esta sección solo se proporciona información sobre las interacciones con otros medicamentos conocidos por los principios activos individuales.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que Tarlodix Plus puede aumentar el efecto hipotensor de otros agentes antihipertensivos (por ejemplo, diuréticos).

Combinaciones contraindicadas

Relativo a ramipril

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

Tratamientos extracorpóreos que conducen al contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente como diálisis o hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (por ejemplo, membranas de poliacrilonitrilo) y 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.

Ramipril	<i>Membranas de alto flujo en diálisis o hemofiltración</i>	Tratamientos extracorpóreos que conducen al contacto de la sangre con superficies cargadas negativamente, como diálisis o hemofiltración con ciertas membranas de alto flujo (por ejemplo, membranas de poliacrilonitrilo) y aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano debido al mayor riesgo de reacciones anafilactoides graves (ver sección 4.3). Si se requiere dicho tratamiento, se debe considerar el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de agente antihipertensivo
	<i>Sacubitril/valsartán</i>	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 Tarlodix Plus

Uso concomitante no recomendado

Tarlodix Plus	Interacciones conocidas	Efecto de la interacción con otros
---------------	-------------------------	------------------------------------

componentes individuales	con los siguientes agentes	medicamentos.
Ramipril e HCTZ	<i>Sales de litio</i>	Los inhibidores de la ECA y las tiazidas pueden reducir la excreción de litio y, por lo tanto, puede aumentar la toxicidad del litio. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de ramipril e hidroclorotiazida con litio. Se recomienda un control cuidadoso de las concentraciones séricas de litio durante el uso concomitante.

Precauciones de uso

Tarlodix Plus componentes individuales	Interacciones conocidas con los siguientes agentes	Efecto de la interacción con otros medicamentos.
Ramipril	<i>Antiinflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico</i>	Se prevé una reducción del efecto antihipertensivo de ramipril. Además, el tratamiento concomitante de inhibidores de ECA y AINEs puede conducir a un mayor riesgo de empeoramiento de la función renal y a un aumento de la calemia.
	<i>Sales de potasio, heparina, diuréticos retenedores de potasio y otros principios activos que aumentan el potasio plasmático (incluidos los antagonistas de la angiotensina II, trimetoprim y en combinación a dosis fija con sulfametoxazol, tacrolimus, ciclosporina</i>	Puede producirse hiperpotasemia, por lo que se requiere una estrecha vigilancia del potasio sérico.
	<i>Agentes antihipertensivos (p. ej., diuréticos) y otras sustancias que pueden disminuir la presión arterial (p. ej., nitratos, antidepresivos tricíclicos, anestésicos, ingesta aguda de alcohol, baclofeno, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina</i>	Se debe anticipar la potenciación del riesgo de hipotensión (ver sección 4.2 para diuréticos).
	<i>Simpaticomiméticos vasopresores y otras sustancias (por ejemplo, isoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefrina)</i>	Puede reducir el efecto antihipertensivo de ramipril. Se recomienda monitorizar la presión arterial.

	<i>Alopurinol, inmunosupresores, corticosteroides, procainamida, citostáticos y otras sustancias que pueden cambiar el recuento de células sanguíneas.</i>	Mayor probabilidad de reacciones hematológicas (ver sección 4.4).
	<i>Agentes antidiabéticos, incluida la insulina.</i>	Pueden producirse reacciones hipoglucémicas. Se recomienda monitorizar la glucosa en sangre.
	<i>Inhibidores de mTOR o inhibidores de DPP-IV</i>	Es posible que aumente el riesgo de angioedema en pacientes que toman medicamentos concomitantes, como inhibidores de mTOR (p. ej., temsirolimus, everolimus, sirolimus) o vildagliptina. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento (ver sección 4.4).
	<i>Inhibidores de neprilisina (NEP)</i>	Se ha notificado un aumento del riesgo de angioedema con el uso concomitante de inhibidores de la ECA e inhibidores de la NEP como el racecadotril (ver sección 4.4).
Amlodipino	<i>Inhibidores de CYP3A4 (es decir, inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina, claritromicina, verapamilo o diltiazem)</i>	El uso concomitante de amlodipino con inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 puede dar lugar a un aumento significativo de la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de PK puede ser más pronunciada en los ancianos. La monitorización clínica y el ajuste de dosis pueden ser necesarios.
	<i>Inductores CYP3A4 (es decir, rifampicina, hypericum perforatum)</i>	Tras la administración conjunta de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe controlar la presión arterial y considerar la regulación de la dosis durante y después de la medicación concomitante, especialmente con inductores potentes de CYP3A4.
	<i>Pomelo o zumo de pomelo</i>	No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo, ya que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes, lo que aumenta los efectos de disminución de la presión arterial.
	<i>Dantroleno (infusión)</i>	En animales, se observa fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hipercalemia después de la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hipercalemia, se recomienda evitar la administración conjunta de bloqueadores de los canales de calcio, como amlodipino, en

		pacientes susceptibles de hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.
	<i>Simvastatina</i>	La administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina resultó en un aumento del 77% en la exposición a la simvastatina en comparación con la simvastatina sola. Limite la dosis de simvastatina a 20 mg diarios en pacientes tratados con amlodipino
	<i>Ciclosporina</i>	No se han realizado estudios de interacción farmacológica con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos u otras poblaciones, con la excepción de los pacientes con trasplante renal, donde se observaron aumentos de la concentración mínima variable (promedio 0% - 40%) de ciclosporina. Se debe considerar la monitorización de los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal tratados con amlodipino, y se deben realizar reducciones de la dosis de ciclosporina según sea necesario.
	<i>Tacrolimus</i>	Existe un riesgo de aumento de los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando se administra conjuntamente con amlodipino pero el mecanismo farmacocinético de esta interacción no se comprende completamente. Para evitar la toxicidad de tacrolimus, la administración de amlodipino en un paciente tratado con tacrolimus requiere un control de los niveles sanguíneos de tacrolimus y un ajuste de dosis de tacrolimus cuando sea apropiado.
	<i>Mecanismo de los Inhibidores de rapamicina (mTOR)</i>	Los inhibidores de mTOR como sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos de CYP3A. Amlodipino es un inhibidor débil de CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR, amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.
HCTZ	<i>Medicamentos que pueden causar hipopotasemia.</i>	La hipopotasemia es un factor predisponente para los trastornos del ritmo cardíaco (torsades de pointes, en particular) y aumenta la toxicidad de ciertos medicamentos, como la digoxina. Por lo tanto, los medicamentos que pueden causar hipopotasemia están involucrados en una gran cantidad de interacciones. Estos son diuréticos calioréticos, solos o combinados, laxantes

	estimulantes, glucocorticoides, la tetracosactida y la anfotericina B (vía IV).
<i>Medicamentos que pueden causar hiponatremia.</i>	Algunos medicamentos están involucrados con mayor frecuencia en la aparición de hiponatremia. Estos son diuréticos, desmopresina, antidepresivos que inhiben la recaptación de serotonina, carbamazepina y oxcarbazepina. La combinación de estos medicamentos aumenta el riesgo de hiponatremia.
<i>Antiinflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico</i>	Insuficiencia renal aguda en pacientes de riesgo (ancianos y/o deshidratados) por disminución del filtrado glomerular (inhibición de prostaglandinas vasodilatadoras por antiinflamatorios no esteroideos). Además, reducción del efecto antihipertensivo. Por tanto, se recomienda la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento, así como una adecuada hidratación del paciente.
<i>Agentes antidiabéticos, incluida la insulina.</i>	Pueden ocurrir reacciones hiperglucémicas. La hidroclorotiazida puede atenuar el efecto de los medicamentos antidiabéticos. Por lo tanto, se recomienda una monitorización de glucosa en sangre especialmente estrecha en la fase inicial de la administración conjunta.
<i>Anticoagulantes orales</i>	El efecto anticoagulante puede disminuir debido al uso concomitante de hidroclorotiazida.
<i>Sustancias activas conocidas que prolongan el intervalo QT y antiarrítmicos, , susceptibles de inducir torsade de pointes. (amiodarona, amisulprida, arsénico, artenimol, cloroquina, clorpromazina, citalopram, ciamemazina, difemanil, disopiramida, dofetilida, dolasetrón, domperidona, dronedarona, droperidol, eritromicina, escitalopram, flupentixol, flufenazina, halofantrina, haloperidol, hidroquinidina, hidroxizina, ibutilida, levofloxacino levomepromazina, lumefantrina, mequitazina, metadona, mizolastina,</i>	Su toxicidad proarrítmica incluyendo torsade de pointes, puede aumentar o disminuir su efecto antiarrítmico en presencia de alteraciones electrolíticas (por ejemplo, hipopotasemia, hipomagnesemia). Controle el potasio sérico antes y lleve a cabo una monitorización clínica, electrolítica y electrocardiográfica.

<p><i>moxifloxacino, pentamidina, pimozida, pipamperona, piperquina, pipotiazina, prucaloprida, quinidina, sotalol, espiramicina, sulpirida, sultoprida, tiaprida, toremifeno, vandetanib, vincamina, zuclopentixol)</i></p>	
<p><i>Digital</i></p>	<p>La hipopotasemia promueve los efectos tóxicos de los digitálicos. Corregir previamente cualquier hipopotasemia y realizar monitorización clínica, electrolítica y electrocardiográfica.</p>
<p><i>Diuréticos ahorradores de potasio (solos o combinados)</i></p>	<p>La combinación racional, útil para algunos pacientes, no excluye la aparición de hipopotasemia o, particularmente en insuficiencia renal y diabetes, hipercalemia. Monitorice el potasio sérico, realice un electrocardiograma y, si corresponde, reconsidere el tratamiento.</p>
<p><i>Sales de calcio y medicamentos que aumentan el calcio plasmático</i></p>	<p>Se prevé un aumento de la concentración sérica de calcio por disminución de la eliminación urinaria de calcio en caso de administración concomitante de hidroclorotiazida; por lo tanto, se requiere una estrecha monitorización del calcio sérico.</p>
<p><i>Medicamentos que causan hipotensión ortostática.</i></p>	<p>Los antihipertensivos pueden causar hipotensión ortostática. Es el caso de los nitratos, los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, los bloqueadores alfa también los destinados al uso urológico (alfuzosina, doxazosina, prazosina, silodosina, tamsulosina y terazosina), los antidepresivos tricíclicos y las fenotiazinas neurolépticas, los agonistas de la dopamina, la levodopa, el baclofeno, la amifostina</p>
<p><i>Carbamazepina</i></p>	<p>Riesgo de hiponatremia sintomática debido al efecto aditivo con hidroclorotiazida. Monitorización clínica y biológica</p>
<p><i>Secuestrantes de ácidos biliares (resinas quelantes), (por ejemplo, colestiramina)</i></p>	<p>Los secuestrantes de ácidos biliares se unen a los diuréticos tiazídicos en el intestino e impiden la absorción gastrointestinal en un 43-85%. La administración de tiazida 4 horas después de un secuestrante de ácido biliar redujo la absorción de hidroclorotiazida en un 30-35%. Administre tiazida 2-4 horas antes o 6 horas después del secuestrante de ácido biliares. Mantener una secuencia consistente</p>

		de administración. Controle la presión arterial y aumente la dosis de tiazida, si es necesario
	<i>Medios de contraste que contienen yodo</i>	En caso de deshidratación inducida por diuréticos, incluida la hidroclorotiazida, existe un mayor riesgo de insuficiencia renal aguda, cuando se usan dosis importantes de medios de contraste que contienen yodo. Rehidratación antes de la administración del producto yodado.
	<i>Ciclosporina</i>	Riesgo de aumento de la creatinemia sin modificación de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina, incluso en ausencia de agotamiento de sodio. También riesgo de hiperuricemia y gota como complicaciones.
	<i>Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina</i>	<p>Riesgo de hipotensión arterial súbita y/o insuficiencia renal aguda al iniciar o aumentar la dosis de tratamiento con un inhibidor de la ECA o un antagonista de la angiotensina II en caso de depleción de agua y sodio preexistente. En la hipertensión arterial, cuando el tratamiento previo con diuréticos haya podido provocar una depleción de agua y sodio, es necesario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • interrumpir el diurético antes de iniciar el tratamiento con el antagonista de la angiotensina II o la ECA, y reintroducir un diurético hipopotasémico si es necesario posteriormente; • administrar dosis iniciales reducidas de antagonista de la angiotensina II o ACE y aumentar gradualmente la dosis. <p>En insuficiencia cardíaca congestiva tratada con diuréticos, comenzar con una dosis muy baja de IEC o antagonista de la angiotensina II, posiblemente después de la reducción de la dosis del diurético hipopotasémico asociado. En todos los casos, vigilar la función renal (creatinina sérica) en las primeras semanas de tratamiento con ECA o antagonista de la angiotensina II.</p>

En estudios de interacción clínica, amlodipino no afectó a la farmacocinética de atorvastatina, digoxina o warfarina.

Doble bloqueo del SRAA con ARAIIs, inhibidores de la ECA o aliskiren

Los datos de los ensayos clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, bloqueadores de los receptores

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

Relativo a ramipril

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente, sin embargo un pequeño aumento del riesgo no puede ser excluido. Salvo que se considere esencial continuar la terapia con inhibidores de la ECA, las pacientes que planeen quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente e iniciarse un tratamiento alternativo.

La exposición a la terapia con inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestres induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3). Si se produce exposición a inhibidores de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Deben observarse de cerca a los bebés cuyas madres han tomado inhibidores de la ECA debido a hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Relativo a amlodipino

No se ha establecido la seguridad de amlodipino en mujeres embarazadas.

En estudios con animales, la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas (ver sección 5.3).

Su uso durante el embarazo solo está recomendado cuando no hay alternativa más segura y cuando la enfermedad en sí conlleva un mayor riesgo para la madre y el feto.

Relativo a hidroclorotiazida

Los datos sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo son limitados, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria, en casos de exposición prolongada durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo, puede causar isquemia feto-placentaria, riesgo de retraso del crecimiento y ictericia y desequilibrios electrolíticos. Además, se han notificado casos raros de hipoglucemia y trombocitopenia en neonatos en caso de exposición a corto plazo. La hidroclorotiazida puede reducir el volumen plasmático y el flujo sanguíneo uteroplacentario.

La hidroclorotiazida no debe utilizarse en casos de edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria, sin efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.

La hidroclorotiazida no debe usarse en el tratamiento de la hipertensión esencial en mujeres embarazadas, excepto en casos raros en los que no se puede usar otro tratamiento.

Amlodipino/ramipril/hidroclorotiazida

No hay experiencia sobre el uso de Tarlodix Plus en mujeres embarazadas y son preferibles los tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente durante la lactancia de un recién nacido o un bebé prematuro. Según los datos existentes con los componentes, no se recomienda el uso de Tarlodix Plus durante el primer trimestre y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Tarlodix Plus está contraindicado durante la lactancia y son preferibles los tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente durante la lactancia de un recién nacido o un bebé prematuro.

El ramipril y la hidroclorotiazida se excretan en la leche materna hasta tal punto que es probable que se produzcan efectos en el lactante si se administran dosis terapéuticas de ramipril e hidroclorotiazida a mujeres en periodo de lactancia. Se dispone de información insuficiente sobre el uso de ramipril durante la lactancia y son preferibles los tratamientos alternativos con mejores perfiles de seguridad establecidos durante la lactancia, especialmente durante la lactancia de un recién nacido o un bebé prematuro. Las tiazidas durante la lactancia por parte de madres lactantes se han asociado con una disminución o incluso supresión de la lactancia. Puede producirse hipersensibilidad a sustancias activas derivadas de sulfonamida, hipopotasemia e ictericia nuclear. Debido al potencial de reacciones graves en los lactantes de ambos principios activos, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o interrumpir la terapia teniendo en cuenta la importancia de esta terapia para la madre.

Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha estimado con un rango intercuartílico del 3-7%, con un máximo del 15%. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes. La decisión de continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con amlodipino debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con amlodipino para la madre.

Fertilidad

Relativo a amlodipino

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipino sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos (ver sección 5.3).

Relativo a hidroclorotiazida

No hay datos sobre el efecto de la hidroclorotiazida en la fertilidad en humanos.

En estudios en animales, la hidroclorotiazida no tiene efecto sobre la fertilidad o la concepción (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunos efectos adversos (por ejemplo, síntomas de reducción de la presión sanguínea como mareos) pueden perjudicar la capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar y, por lo tanto, constituyen un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son particularmente importantes (por ejemplo, conducir un vehículo o utilizar máquinas).

Esto puede ocurrir especialmente al comienzo del tratamiento o al cambiar de otras preparaciones. Después de la primera dosis o los aumentos posteriores de la dosis, no es aconsejable conducir u operar maquinaria durante varias horas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Ramipril

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

Amlodipino

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con **amlodipino** son somnolencia, mareos, dolor de cabeza, palpitaciones, enrojecimiento, dolor abdominal, náuseas, hinchazón de tobillos, edema y fatiga. Las reacciones adversas graves incluyen leucopenia, trombocitopenia, infarto de miocardio, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, vasculitis, pancreatitis aguda, hepatitis, angioedema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa y síndrome de Steven-Johnson.

Hidroclorotiazida

El principio activo de **hidroclorotiazida** puede empeorar el metabolismo de la glucosa, los lípidos y el ácido úrico y tiene efectos inversos sobre el potasio plasmático.

Los efectos adversos graves incluyen trombocitopenia, leucopenia, insuficiencia de la médula ósea, arritmias, dificultad respiratoria, pancreatitis, reacciones cutáneas graves, insuficiencia renal aguda, cáncer de piel no melanoma.

Los efectos no deseados observados en el curso del uso de los principios activos por separado se administrarán de acuerdo con el siguiente grupo de frecuencias:

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

Frecuencia	Ramipril	Amlodipino	Hidroclorotiazida
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			
Poco frecuentes	Eosinofilia		
Raras	Disminución del recuento de glóbulos blancos (incluida neutropenia o agranulocitosis), recuento de glóbulos rojos disminuido, hemoglobina disminuida, recuento de plaquetas disminuido		Trombocitopenia (a veces con púrpura)
Muy raras		Leucopenia, trombocitopenia	Depresión de la médula ósea, agranulocitosis, anemia hemolítica, leucopenia.
Frecuencia no conocida	Insuficiencia de la médula ósea, pancitopenia, anemia hemolítica		anemia aplásica
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>			
Raras			Reacción de hipersensibilidad, vasculopatía necrotizante
Muy raras		Reacciones alérgicas	
Frecuencia no conocida	Reacciones anafilácticas o anafilactoides, aumento		

	de anticuerpos antinucleares		
Trastornos endocrinos			
Frecuencia no conocida	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SSIHA)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Muy frecuentes			hipopotasemia, hiperlipidemia
Frecuentes	Aumento de potasio en sangre		Hiperuricemia, hipomagnesemia, hiponatremia
Poco frecuentes	Anorexia, disminución del apetito		Glicosuria
Raras			Hiperpotasemia, hiperglucemia, empeoramiento de la diabetes metabólica
Muy raras		Hiperglucemia	alcalosis hipoclorémica
Frecuencia no conocida	Disminución de sodio en sangre		
Trastornos psiquiátricos			
Poco frecuentes	Depresión, ansiedad, nerviosismo, inquietud, trastornos del sueño, incluida la somnolencia	Cambios de humor (incluyendo ansiedad), insomnio, depresión	
Raras	Estado de confusión	Confusión	Trastornos del sueño, depresión
Frecuencia no conocida	Perturbación en la atención		
Trastornos del sistema nervioso			
Frecuentes	Dolor de cabeza, mareos.	Dolor de cabeza, mareos, somnolencia (especialmente al inicio del tratamiento)	
Poco frecuentes	Vértigo, parestesia, ageusia, disgeusia	Temblor, síncope disgeusia, hipoestesia, parestesia	
Raras	Temblor, trastorno del equilibrio		Dolor de cabeza, mareos, parestesia
Muy raras		Hipertonía, neuropatía periférica	

Frecuencia no conocida	Isquemia cerebral que incluye accidente cerebrovascular isquémico y ataque isquémico transitorio, habilidades psicomotoras deterioradas, sensación de ardor, parosmia	Trastorno extrapiramidal	
Trastornos oculares			
Frecuentes		Trastorno visual (incluida la diplopía)	
Poco frecuentes	Trastornos visuales, incluida visión borrosa		Trastornos visuales
Raras	Conjuntivitis		
Frecuencia no conocida			Miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado, derrame coroideo
Trastornos del oído y del laberinto			
Poco frecuentes		Tinnitus	
Raras	Discapacidad auditiva, tinnitus		
Trastornos cardiacos			
Frecuentes		Palpitaciones	
Poco frecuentes	Isquemia miocárdica que incluye angina de pecho o infarto de miocardio, taquicardia, arritmia, palpitaciones, edema periférico	Arritmia (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	
Raras			Arritmias
Muy raras		Infarto de miocardio	
Trastornos vasculares			
Frecuentes	Hipotensión, disminución de la presión arterial ortostática, síncope	Enrojecimiento	Hipotensión ortostática
Poco frecuentes	Enrojecimiento	Hipotensión	Vasculitis, vasculitis cutánea)
Raras	Estenosis vascular, hipoperfusión, vasculitis.		

Muy raras		Vasculitis	
Frecuencia no conocida	Fenómeno de Raynaud		
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.</i>			
Frecuentes	Tos cosquilleante no productiva, bronquitis, sinusitis, disnea	Disnea	
Poco frecuentes	Broncoespasmo incluyendo asma agravado, congestión nasal	Tos, rinitis	
Muy raras			Dificultad respiratoria (incluyendo neumonitis y edema pulmonar), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
Frecuentes	Inflamación gastrointestinal, trastornos digestivos, molestias abdominales, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos.	Náuseas, dolor abdominal, dispepsia, hábitos intestinales alterados (incluyendo diarrea y estreñimiento)	Náuseas, vómitos, diarrea, espasmos, pérdida de apetito.
Poco frecuentes	Pancreatitis (se han reportado casos de desenlace fatal con inhibidores de la ECA), aumento de enzimas pancreáticas, angioedema de intestino delgado, dolor abdominal superior, incluido gastritis, estreñimiento, boca seca	Vómito, boca seca	
Raras	Glositis		Molestias abdominales, estreñimiento
Muy raras		Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival.	Pancreatitis
Frecuencia no conocida	Estomatitis aftosa		
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			
Poco frecuentes	Aumento de las enzimas hepáticas y/o bilirrubina conjugada		
Raras	Ictericia colestática, daño hepatocelular		Colestasis intrahepática, ictericia

Muy raras		Ictericia, hepatitis, enzimas hepáticas aumentadas*	
Frecuencia no conocida	Insuficiencia hepática aguda, hepatitis colestásica o citolítica (resultado fatal ha sido muy excepcional).		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Frecuentes	Rash cutáneo en particular maculopapular		Urticaria y otras formas de rash cutáneo
Poco frecuentes	Angioedema; muy excepcionalmente, la obstrucción de las vías respiratorias como resultado del angioedema, puede tener un desenlace fatal; prurito, hiperhidrosis	Alopecia, púrpura, decoloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, rash cutáneo, exantema, urticaria	
Raras	Dermatitis exfoliativa, urticaria, onicólisis		Reacción de fotosensibilidad
Muy raras	Reacción de fotosensibilidad	Angioedema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad	Tipo de reacción de lupus eritematoso, reactivación de lupus eritematoso, necrotizante y necrólisis epidérmica tóxica
Frecuencia no conocida	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, pénfigo, psoriasis agravada, dermatitis psoriasiforme, exantema o enantema lipoide o liquenoide, alopecia	Necrólisis epidérmica toxica	Eritema multiforme
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			
Frecuencia no conocida			Cáncer de piel no melanoma (carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas) **
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			

Frecuentes	Espasmos musculares, mialgia	Inflamación del tobillo, calambres musculares	
Poco frecuentes	Artralgia	Artralgia, mialgia, dolor de espalda	Calambres musculares
Trastornos renales y urinarios			
Poco frecuentes	Insuficiencia renal que incluye insuficiencia renal aguda, aumento de la producción de orina, empeoramiento de una proteinuria preexistente, aumento de urea en sangre, aumento de creatinina en sangre	Trastorno miccional, nocturia, aumento de la frecuencia urinaria	Nefritis intersticial, disfunción renal, insuficiencia renal aguda
Trastornos del sistema reproductor y trastornos mamarios			
Frecuentes			Impotencia
Poco frecuentes	Impotencia eréctil transitoria, disminución de la libido	Impotencia, ginecomastia	
Frecuencia no conocida	Ginecomastia		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración			
Muy frecuentes		Edema	
Frecuentes	Dolor en el pecho, fatiga	Fatiga, astenia	
Poco frecuentes	Pirexia	Dolor en el pecho, dolor, malestar general	Fiebre
Raras	Astenia		
Frecuencia no conocida			Astenia
Investigaciones			
Poco frecuentes		Aumento de peso, disminución de peso	

* En su mayoría coincidiendo con colestasis

** Cáncer de piel no melanoma: según los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación acumulativa dependiente de la dosis entre HCTZ y CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Relativo a ramipril

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

Relacionado con amlodipino

La experiencia en sobredosis intencionada en humanos es limitada.

Los datos disponibles sugieren que una sobredosis severa puede provocar excesiva vasodilatación periférica y, posiblemente, taquicardia refleja. Se ha informado de hipotensión sistémica marcada y, probablemente, prolongada que puede llegar incluso al shock con resultado de muerte.

En raras ocasiones se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de una sobredosis de amlodipino que puede manifestarse con un inicio tardío (24-48 horas después de la ingestión) y requerir soporte ventilatorio. Las medidas de reanimación tempranas (incluida la sobrecarga de líquidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

Relacionado con hidroclorotiazida

En pacientes predispuestos (por ejemplo, hiperplasia prostática) la sobredosis de hidroclorotiazida puede inducir retención urinaria aguda.

La sobredosis con hidroclorotiazida se asocia con el agotamiento de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación resultante de una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más comunes de sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede provocar espasmos musculares y /o acentuar las arritmias cardíacas asociadas con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o ciertos medicamentos antiarrítmicos.

Tratamiento

En caso de sobredosis con Tarlodix Plus, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo. El manejo depende del tiempo transcurrido desde la ingestión y la gravedad de los síntomas. El lavado gástrico puede valer la pena en algunos casos. Se puede considerar la desintoxicación primaria mediante, por ejemplo, la administración de adsorbentes. En voluntarios sanos, se ha demostrado que el uso de carbón hasta 2 horas después de la administración de 10 mg de amlodipino reduce la tasa de absorción de amlodipino. La hipotensión clínicamente significativa debida a una sobredosis de amlodipino requiere un apoyo cardiovascular activo que incluya la monitorización frecuente de la función cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades y la atención al volumen de líquido circulante y a la diuresis. En caso de hipotensión, debe considerarse la administración de agonistas adrenérgicos α 1 (por ejemplo, noradrenalina, dopamina) o angiotensina II (angiotensinamida) además del volumen y la sustitución de sal. La administración de medicamentos vasoconstrictores puede ser útil para restablecer el tono vascular y la presión arterial, siempre que administración no esté contraindicada. La administración intravenosa de gluconato cálcico puede ser de utilidad para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

Al intentar eliminar el ramipril, o ramiprilato, el metabolito activo de ramipril, existe una experiencia limitada o nula disponible sobre la eficacia de la diuresis forzada o la alteración del pH de la orina.

Ramiprilato, se elimina pobremente de la circulación general por hemodiálisis. Sin embargo, si se contempla diálisis o hemofiltración, considere los riesgos de reacciones anafilactoides con membrana de alto flujo.

Como amlodipino se une en una elevada proporción a las proteínas plasmáticas, no es probable que la diálisis aporte beneficio alguno.

La eliminación de diuréticos tiazídicos por diálisis también es insignificante.

El tratamiento consiste en restablecer el equilibrio de líquidos y electrolitos, la corrección de la hiponatremia debe ser gradual.

Debe llevarse a cabo un soporte cardiovascular activo, que incluya la monitorización frecuente de la función cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades y la atención al volumen de líquido circulante y la producción de orina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la ECA, otras combinaciones.
Código ATC: C09BX03

Mecanismo de acción de ramipril

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

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

Efectos farmacodinámicos

Propiedades antihipertensivas

La administración de ramipril provoca una marcada reducción de la resistencia arterial periférica. En general, no hay grandes cambios en el flujo plasmático renal y en la tasa de filtración glomerular. La administración de ramipril a pacientes con hipertensión conduce a una reducción en la presión arterial en supino y en bipedestación sin un aumento compensatorio en el ritmo cardíaco. En la mayoría de los pacientes, el comienzo del efecto antihipertensivo de una dosis única aparece de 1 a 2 horas después de la administración oral. El efecto máximo de una dosis única se alcanza generalmente de 3 a 6 horas después de la administración oral. El efecto antihipertensivo de una dosis única, por lo general tiene una duración de 24 horas.

El efecto antihipertensivo máximo del tratamiento continuado con ramipril se hace, por lo general, evidente después de 3 a 4 semanas. Se ha demostrado que el efecto antihipertensivo se mantiene en el tratamiento a largo plazo de dos años de duración.

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

Insuficiencia cardíaca

El fármaco tuvo efectos beneficiosos sobre la hemodinámica cardíaca (disminución de las presiones de llenado de los ventrículos izquierdo y derecho, reducción de la resistencia vascular periférica total, aumento del gasto cardíaco y mejora del índice cardíaco). También redujo la activación neuroendocrina.

Eficacia clínica y seguridad de ramipril

Prevención cardiovascular

Se ha llevado a cabo un ensayo preventivo controlado con placebo (estudio HOPE) en el que se añadió ramipril al tratamiento estándar en más de 9.200 pacientes. En dicho ensayo se incluyeron pacientes con aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular aterotrombótica (antecedentes de cardiopatía coronaria, ictus o vasculopatía periférica) o diabetes mellitus con al menos un factor de riesgo adicional (microalbuminuria documentada, hipertensión, aumento del colesterol total, disminución de las lipoproteínas de alta densidad o hábito tabáquico).

El ensayo mostró que el ramipril, tanto en monoterapia como en combinación, redujo significativamente la incidencia de infarto de miocardio, muerte por causas cardiovasculares e ictus, solos y combinados (eventos principales combinados).

Tabla 1. Estudio HOPE: Principales Resultados

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

Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS):

Dos grandes ensayos aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartán Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un ARAII.

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

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en tanto cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, lesión renal aguda y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la ECA y ARAII.

En consecuencia, los inhibidores de ECA y ARAII no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la ECA o un ARAII en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

Mecanismo de acción de amlodipino

Amlodipino es un inhibidor de la entrada de iones calcio del grupo de dihidropiridinas (bloqueantes de los

canales lentos o antagonista del ion calcio) e impide el paso de los iones de calcio a través de la membrana celular en el músculo cardíaco y en músculo liso vascular.

El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipino se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular. No se ha determinado el mecanismo exacto por el que amlodipino alivia la angina, pero amlodipino reduce la carga isquémica total mediante las dos acciones siguientes:

- 1) Amlodipino dilata las arteriolas periféricas, reduciendo así la resistencia periférica total (postcarga), frente a la que trabaja el corazón. Como la frecuencia cardíaca permanece estable, se reduce el consumo de energía del miocardio, así como las necesidades de aporte de oxígeno del corazón.
- 2) El mecanismo de acción de amlodipino también probablemente implica la dilatación de las grandes arterias coronarias, así como de las arteriolas coronarias, tanto en las zonas normales, como en las isquémicas. Esta dilatación aumenta el aporte de oxígeno al miocardio en pacientes con espasmo de las arterias coronarias (angina variante o de Prinzmetal).

En pacientes hipertensos, una administración diaria de amlodipino reduce de forma clínicamente significativa la presión arterial, tanto en posición supina como erecta, a lo largo de 24 horas. Debido a su lento inicio de acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración de amlodipino.

En pacientes con angina, la administración de amlodipino una vez al día aumenta el tiempo total de ejercicio, el tiempo hasta el inicio de la angina y el tiempo hasta la depresión del segmento ST de 1 mm, y disminuye la frecuencia de ataque de angina y el consumo de comprimidos de trinitrato de glicerilo.

Amlodipino no se ha relacionado con ningún efecto metabólico adverso ni con alteraciones de los lípidos plasmáticos y es adecuado para su administración a pacientes con asma, diabetes y gota.

Eficacia clínica y seguridad de amlodipino

Uso en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

En un estudio de seguimiento a largo plazo, controlado con placebo (PRAISE-2) de amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases III y IV de la NYHA sin síntomas clínicos o datos objetivos que sugiriesen una enfermedad isquémica subyacente, a dosis estables de inhibidores de ECA, digitálicos y diuréticos, amlodipino no afectó la mortalidad cardiovascular total. En esta misma población, amlodipino se asoció con un aumento de casos de edema pulmonar.

Estudio sobre el tratamiento para prevenir ataques al corazón (ALLHAT)

El efecto de amlodipino sobre la morbi-mortalidad cardiovascular se evaluó en el estudio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego en el que se compararon los nuevos tratamientos: 2,5-10 mg/día de amlodipino (bloqueante de los canales del calcio) o 10-40 mg/día de lisinopril (inhibidor de ECA) como tratamientos de primera línea frente al diurético tiazídico, 12,5-25 mg/día de clortalidona en hipertensión leve a moderada. Se aleatorizó y se siguió un total de 33.357 pacientes de 55 años o más durante una media de 4,9 años. Los pacientes tenían al menos un factor adicional de riesgo de cardiopatía coronaria, incluyendo: infarto de miocardio o accidente cerebrovascular previos (> 6 meses antes de la inclusión) u otras enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas documentadas (en total 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), HDL-C <35 mg/dl (11,6%), hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por electrocardiograma o ecocardiograma (20,9%), tabaquismo (21,9%).

La variable principal era una combinación de enfermedad coronaria mortal o infarto de miocardio no mortal. No hubo diferencia significativa en la variable principal entre el tratamiento a base de amlodipino y la terapia basada en clortalidona: RR 0,98 IC 95% (0,90-1,07) p = 0,65. Entre los objetivos secundarios, la incidencia de insuficiencia cardíaca (componente compuesto de variables cardiovasculares combinadas) fue significativamente mayor en el grupo de amlodipino en comparación con el grupo de clortalidona (10,2% frente a 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p <0,001). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre el tratamiento a base de amlodipino y la terapia basada en la clortalidona. RR 0,96 IC 95% [0,89-1,02], p = 0,20.

Mecanismo de acción de la hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida es un diurético benzotiazídico. Los diuréticos tiazídicos actúan principalmente en el túbulo distal del riñón, donde inhibe la reabsorción de sodio y cloruro en el túbulo distal, lo que conduce a la excreción de aproximadamente el 15% de sodio filtrado glomerular y, de manera similar, cloruro (al bloquear el co-transportador de NaCl). El aumento de la excreción renal de estos iones se acompaña de un aumento de la producción de orina (debido a la unión osmótica del agua).

La mayor liberación de Na⁺ y agua en el tubo colector cortical y/o el aumento del flujo dan como resultado una mayor secreción y excreción de K⁺ y H⁺. La inhibición de la reabsorción de NaCl también da como resultado una estimulación indirecta de la reabsorción de Ca²⁺. Los efectos diuréticos y natriuréticos aparecen entre 1 y 2 horas después de la administración oral de hidroclorotiazida. Esta actividad es máxima después de 4 a 6 horas y podría persistir durante 10 a 12 horas.

Durante la terapia a largo plazo con hidroclorotiazida, se reduce la excreción renal de calcio. Este mecanismo puede resultar en hipercalcemia.

La excreción de potasio y magnesio aumenta, la excreción de ácido úrico disminuye. Las altas dosis de hidroclorotiazida pueden aumentar la excreción de bicarbonato debido a la inhibición de la carboanhidratasa, lo que resulta en un pH alcalino de la orina. La acidosis o la alcalosis no tienen efectos significativos sobre los efectos saluréticos y diuréticos de la hidroclorotiazida. La tasa de filtración glomerular se reduce en un grado mínimo al comienzo de la terapia.

Los posibles mecanismos de la acción antihipertensiva de la hidroclorotiazida podrían ser: el equilibrio de sodio modificado, la reducción del volumen extracelular de agua y plasma, un cambio en la resistencia vascular renal, así como una respuesta reducida a la norepinefrina y la angiotensina II. Probablemente, también una reducción en la resistencia de los vasos sanguíneos periféricos es discutida, probablemente debido a la reducción de la concentración de sodio en las paredes de los vasos sanguíneos, lo que resulta en una sensibilidad reducida de las paredes de los vasos sanguíneos a la noradrenalina.

La diuresis inducida por diuréticos tiazídicos conduce primero a una disminución del volumen plasmático, del gasto cardíaco y de la presión arterial sistémica. El sistema renina-angiotensina-aldosterona puede activarse. Durante la administración continua se mantiene el efecto hipotensor, probablemente debido a la disminución de la resistencia vascular periférica; el gasto cardíaco vuelve a los valores registrados antes del tratamiento, el volumen plasmático a veces permanece reducido y la actividad de la renina plasmática puede aumentar.

Efectos farmacodinámicos

Con hidroclorotiazida, el inicio de la diuresis ocurre en 2 horas, y el efecto máximo ocurre en aproximadamente 4 horas, mientras que la acción persiste durante aproximadamente 6 a 12 horas.

El inicio del efecto antihipertensivo ocurre después de 3 a 4 días y puede durar hasta una semana después de la interrupción de la terapia. Durante la administración crónica, el efecto antihipertensivo de la hidroclorotiazida depende de la dosis en la mayoría de los pacientes, en dosis de 12,5 mg/día a 50-75 mg/día.

El efecto reductor de la presión arterial se acompaña de ligeros aumentos en la fracción de filtración, la resistencia vascular renal y la actividad de la renina plasmática.

Superar una cierta dosis, el efecto terapéutico de los diuréticos tiazídicos no cambia, mientras que los efectos adversos continúan aumentando: en caso de ineficacia, no es útil, y a menudo mal tolerado, aumentar la dosis más allá de la dosis recomendada. (Ver sección 4.2).

En pacientes con diabetes insípida nefrogénica, la hidroclorotiazida reduce la producción de orina y aumenta la osmolalidad de la orina.

La hidroclorotiazida no es efectiva en pacientes con insuficiencia renal crónica (aclaramiento de creatinina <30 ml/min y/o creatinina sérica superior a 1,8 mg/100 ml).

Cáncer de piel no melanoma

Según los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulativa entre HCTZ y CPNM. Un estudio incluyó una población compuesta por 71.533 casos de BCC y 8629 casos de SCC emparejados con 1 430 833 y 172 462 controles de población, respectivamente. El uso elevado de HCTZ (≥50 000 mg acumulados) se asoció con un OR ajustado de 1,29 (IC 95 %: 1,23-1,35) para BCC y 3,98 (IC 95 %: 3,68-4,31) para SCC. Se observó una clara relación dosis-respuesta acumulada tanto para BCC como para SCC. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (SCC) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labio se compararon con

63.067 controles de población, utilizando una estrategia de muestreo de riesgo. Se demostró una relación dosis-respuesta acumulada con un OR ajustado de 2,1 (IC del 95 %: 1,7-2,6) que aumentó a OR 3,9 (3,0-4,9) para uso intensivo (~25 000 mg) y OR 7,7 (5,7-10,5) para el uso más elevado. dosis acumulada (~100.000 mg) (ver también sección 4.4).

Población pediátrica (de 6 años en adelante)

La Agencia Europea del Medicamento ha otorgado una exención específica para el medicamento Ramipril/Amlodipino/Hidroclorotiazida en todos los subgrupos de la población pediátrica en el tratamiento de la hipertensión, con el argumento de que el medicamento específico no representa un beneficio terapéutico significativo sobre los tratamientos existentes para población pediátrica (ver sección 4.2 información sobre el uso pediátrico).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Ramipril

Absorción

Tras la administración oral, ramipril se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal: las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en el plazo de una hora. Según los datos de recuperación urinaria, el grado de absorción es de al menos del 56% y no está significativamente influenciada por la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad del metabolito activo, ramiprilato, después de 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 de ramipril. Las concentraciones plasmáticas de ramiprilato en estado estacionario, después de la administración una vez al día con las dosis habituales de ramipril, se alcanzan alrededor del cuarto día de tratamiento.

Distribución

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

Metabolismo

Ramipril se metaboliza casi totalmente a ramiprilato, éster de dicetopiperazina, ácido dicetopiperazina y a los glucurónidos de ramipril y ramiprilato.

Eliminación

La eliminación de los metabolitos es principalmente renal. Las concentraciones plasmáticas de ramiprilato se reducen de manera polifásica. Como consecuencia de su unión potente y saturable a la ECA y de su lenta disociación de la enzima, el Ramiprilato muestra una fase de eliminación terminal prolongada a concentraciones plasmáticas muy bajas. Después de dosis múltiples de ramipril una vez al día, la semivida efectiva de las concentraciones de ramiprilato era de 13 a 17 horas para las dosis de 5-10 mg, y más prolongadas para las dosis de 1,25 a 2,5 mg. Esta diferencia está relacionada con la capacidad de saturación de la enzima para unirse a ramiprilato.

Pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2)

La eliminación renal de ramiprilato se reduce en pacientes con insuficiencia renal. El aclaramiento renal de ramiprilato está relacionado proporcionalmente con el aclaramiento de creatinina. Esto da lugar a concentraciones plasmáticas de ramiprilato elevadas, que disminuyen más lentamente que en los sujetos con una función renal normal.

Pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2)

En pacientes con insuficiencia hepática, el metabolismo de ramipril a ramiprilato fue más lenta debido a la disminución de la actividad de esterasas hepáticas por lo que los niveles de ramipril en plasma estuvieron aumentados. Las concentraciones máximas de ramiprilato en estos pacientes, sin embargo, no son diferentes de las observadas en los sujetos con una función hepática normal.

Lactancia

Una sola dosis oral de 10 mg de ramipril produjo un nivel indetectable en la leche materna. Sin embargo, se desconoce el efecto de dosis múltiples.

Amlodipino

Absorción, distribución, unión a proteínas plasmáticas

Después de la administración oral a dosis terapéuticas, amlodipino se absorbe bien, alcanzando concentraciones máximas en sangre a las 6-12 horas de la administración. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada entre el 64 y el 80%.

El volumen de distribución es aproximadamente 21 l/Kg. Los estudios *in vitro* han demostrado que aproximadamente el 97,5% del amlodipino circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

La biodisponibilidad de amlodipino no está afectada por la ingesta de comida.

Biotransformación/eliminación

La semivida plasmática de eliminación final es de aproximadamente 35-50 horas y permite la administración una vez al día. Amlodipino se metaboliza ampliamente en el hígado hasta metabolitos inactivos eliminándose por la orina hasta el 10% del fármaco inalterado y el 60% de los metabolitos.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Existen datos clínicos muy limitados con respecto a la administración de amlodipino en pacientes con insuficiencia hepática. Estos pacientes presentan una disminución del aclaramiento de amlodipino, lo que produce una mayor semivida y un aumento del AUC de aproximadamente 40-60%.

Uso en pacientes de edad avanzada

El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en pacientes de edad avanzada y en adultos. En pacientes de edad avanzada, el aclaramiento de amlodipino tiende a disminuir con el consiguiente aumento de la AUC y la semivida de eliminación. El aumento de la AUC y la semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron los esperados para el grupo de edad de los pacientes estudiados.

Hidroclorotiazida

Absorción

Después de una dosis oral de hidroclorotiazida, la absorción es rápida (T_{max} aproximadamente 2 horas).

El aumento en el AUC medio es lineal y proporcional a la dosis en el rango terapéutico.

El efecto de los alimentos sobre la absorción de hidroclorotiazida tiene poco impacto clínico. Después de la administración oral, la biodisponibilidad absoluta de hidroclorotiazida es del 70%.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, la absorción de hidroclorotiazida se ve afectada.

La administración continua no altera el metabolismo de la hidroclorotiazida. Después de 3 meses de tratamiento con una dosis diaria de 50 mg de hidroclorotiazida, la absorción, eliminación o excreción son similares a las observadas durante el tratamiento a corto plazo.

Distribución

La hidroclorotiazida se acumula en los eritrocitos, alcanzando su concentración máxima 4 horas después de la administración oral. Después de 10 horas, la concentración en los eritrocitos es aproximadamente 3 veces mayor que la del plasma. Se ha notificado una unión a proteínas plasmáticas de aproximadamente 40-70%, y un volumen aparente de distribución estimado en 4-8 L/kg.

La vida media es muy variable de un sujeto a otro: es entre 6 y 25 horas.

Metabolismo

La hidroclorotiazida sufre un metabolismo hepático insignificante y no se ha demostrado que induzca o inhiba ninguna isoenzima CYP450.

Excreción

La hidroclorotiazida se elimina del plasma principalmente sin cambios con una vida media de aproximadamente 6 a 15 h en la fase de eliminación terminal. En 72 horas, 60 a 80% de una única dosis

oral se excreta en la orina, 95% sin cambios y 4% como hidrolizado de 2-amino-4-cloro-m-bencenodisulfonamida (ABCS). Hasta el 24% de la dosis oral se recupera en las heces y una cantidad insignificante se excreta en la bilis. En insuficiencia renal y cardíaca, el aclaramiento renal de hidroclorotiazida se reduce y aumenta la eliminación de la vida media. Lo mismo en pacientes de edad avanzada, con un aumento adicional en la concentración plasmática máxima.

Insuficiencia Hepática

No se han observado cambios relevantes en la farmacocinética de hidroclorotiazida en la cirrosis hepática. La hidroclorotiazida no debe administrarse en coma hepático o precoma. Debe usarse solo con precaución en pacientes con enfermedad hepática progresiva (ver sección 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Relativo a ramipril

Toxicidad por dosis repetidas

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

Como expresión de la actividad farmacodinámica del ramipril, se ha observado un marcado aumento del aparato yuxtglomerular en el perro y el mono a partir de dosis diarias de 250 mg/kg/día. La rata, el perro y el mono toleraron dosis diarias de 2, 2,5 y 8 mg/kg/día, respectivamente, sin efectos nocivos.

Toxicología reproductiva

Los estudios de toxicología para la reproducción llevados a cabo en ratas, conejos y monos no evidenciaron propiedades teratogénicas. No se afectó la fertilidad en la rata macho o hembra.

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

Trastornos de fertilidad

La fertilidad no se vio afectada ni en ratas macho ni en ratas hembra.

Relativo a amlodipino

Toxicología reproductiva

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

Trastorno de fertilidad

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad de ratas tratadas con amlodipino (machos y hembras tratados durante 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg/día (8 veces * la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m²).

En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con amlodipino besilato durante 30 días a una dosis comparable con la dosis en humanos, basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante y la testosterona, así como una disminución de la densidad del esperma y el número de células espermáticas y de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis

Las ratas y los ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día, no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para para ratones y el doble* para las ratas de la dosis máxima

recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m²) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético ni cromosómico.

* Basado en un paciente de 50 kg de peso.

Relacionado con hidroclorotiazida

Los estudios de toxicidad subcrónica y crónica en perros y ratas no revelaron resultados marcados, excepto cambios en el equilibrio de electrolitos. Los ensayos de mutagenicidad in vitro e in vivo para mutaciones genéticas y cromosómicas mostraron resultados negativos. Los estudios de carcinogenicidad a largo plazo con hidroclorotiazida en ratas y ratones no mostraron elevaciones relevantes de la cantidad de tumor en los grupos de dosificación. En estudios con animales, la hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Los estudios en animales no mostraron efectos sobre la fertilidad en ratas ni efectos teratogénicos en ratas, ratones y conejos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Celulosa microcristalina
Hidrógeno fosfato de calcio anhidro
Almidón de maíz pregelatinizado
Carboximetilalmidón sódico de patata (tipo A)
Fumarato de estearilo y sodio

Cubierta de la cápsula (5 mg /5 mg/12,5 mg)

Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)
Dióxido de titanio (E171)
Gelatina

Cubierta de la cápsula (5 mg/5 mg/25 mg)

Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Dióxido de titanio (E171)
Gelatina

Cubierta de la cápsula (5 mg/10 mg/25 mg)

Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Dióxido de titanio (E171)
Gelatina

Cubierta de la cápsula (10 mg/10 mg/25 mg)

Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro negro (E172)
Dióxido de titanio (E171)
Gelatina

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases con 10, 28, 30, 60 y 100 cápsulas duras en PA-Aluminio-PVC (laminado) y blísteres de papel de aluminio, en caja de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ningún requerimiento especial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tarlodix Plus 5 mg/5 mg/12,5 mg cápsulas duras, N° Reg.: 86.523
Tarlodix Plus 5 mg/5 mg/25 mg cápsulas duras, N° Reg.: 86.525
Tarlodix Plus 5 mg/10 mg/25 mg cápsulas duras, N° Reg.: 86.522
Tarlodix Plus 10 mg/10 mg/25 mg cápsulas duras, N° Reg.: 86.524

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

Enero 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2023

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