

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tarlodix 5 mg/2,5 mg cápsulas duras

Tarlodix 5 mg/5 mg cápsulas duras

Tarlodix 5 mg/10 mg cápsulas duras

Tarlodix 10 mg/5 mg cápsulas duras

Tarlodix 10 mg/10 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tarlodix 5 mg/2,5 mg cápsulas duras: cada cápsula contiene amlodipino besilato equivalente a 5 mg amlodipino y 2,5 mg ramipril.

Tarlodix 5 mg/5 mg cápsulas duras: cada cápsula contiene amlodipino besilato equivalente a 5 mg amlodipino y 5 mg ramipril.

Tarlodix 5 mg/10 mg cápsulas duras: cada cápsula contiene amlodipino besilato equivalente a 5 mg amlodipino y 10 mg ramipril.

Tarlodix 10 mg/5 mg cápsulas duras: cada cápsula contiene amlodipino besilato equivalente a 10 mg amlodipino y 5 mg ramipril.

Tarlodix 10 mg/10 mg cápsulas duras: cada cápsula contiene amlodipino besilato equivalente a 10 mg amlodipino y 10 mg de ramipril.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

Tarlodix 5 mg/2,5 mg cápsulas duras: cápsula dura de gelatina, de aproximadamente 19 mm de longitud, con la tapa opaca rosa y el cuerpo opaco blanco que lleva impreso en color negro “R 2.5 mg A 5 mg”. El contenido de las cápsulas es un polvo blanco o casi blanco.

Tarlodix 5 mg/5 mg cápsulas duras: cápsula dura de gelatina, de aproximadamente 19 mm de longitud, con la tapa de color rosa opaco y el cuerpo de color blanco opaco que lleva impreso en color negro “R 5 mg A 5 mg”. El contenido de las cápsulas es un polvo blanco o casi blanco.

Tarlodix 5 mg/10 mg cápsulas duras: cápsula dura de gelatina, de aproximadamente 19 mm de longitud, con la tapa de color rosa oscuro opaco y el cuerpo de color blanco opaco que lleva impreso en color negro “R 10 mg A 5 mg”. El contenido de las cápsulas es un polvo blanco o casi blanco.

Tarlodix 10 mg/5 mg cápsulas duras: cápsula dura de gelatina, de aproximadamente 19 mm de longitud, con la tapa de color rojo marrón opaco y el cuerpo de color blanco opaco que lleva impreso en color negro “R 5 mg A 10 mg”. El contenido de las cápsulas es un polvo blanco o casi blanco.

Tarlodix 10 mg/10 mg cápsulas duras: cápsula dura de gelatina, de aproximadamente 19 mm de longitud, con la tapa de color marrón opaco y el cuerpo de color blanco opaco que lleva impreso en color negro “R 10 mg A 10 mg”. El contenido de las cápsulas es un polvo blanco o casi blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión en adultos.

Tarlodix está indicado para el tratamiento de la hipertensión en adultos como terapia de sustitución en pacientes con presión arterial controlada adecuadamente con amlodipino y ramipril, utilizados simultáneamente a la misma dosis.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Tarlodix no debe utilizarse para iniciar el tratamiento de la hipertensión. Las dosis de cada componente deben individualizarse según el perfil del paciente y el control de la presión arterial.

Si se requiere un cambio de dosis, el régimen de dosificación debe determinarse individualmente utilizando primero los componentes individuales de ramipril y amlodipino, y una vez establecido, podría cambiarse a Tarlodix.

La dosis recomendada es de una cápsula al día. La dosis máxima diaria es una cápsula de 10 mg/10 mg.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Para encontrar la dosis inicial y la dosis de mantenimiento óptimas para los pacientes con insuficiencia renal, los pacientes deben ser valorados individualmente utilizando los componentes amlodipino y ramipril por separado.

Ramipril es ligeramente dializable, el medicamento debe administrarse pocas horas después de la hemodiálisis.

Amlodipino no es dializable. Amlodipino debe administrarse con especial precaución a los pacientes sometidos a diálisis.

Se deben controlar la función renal y los niveles séricos de potasio durante el tratamiento con Tarlodix. En el caso de deterioro de la función renal, se debe suspender el uso de Tarlodix debe ser suprimido y sustituido por los componentes individuales adecuadamente ajustados.

Insuficiencia hepática

La dosis máxima recomendada es de 2,5 mg de ramipril.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada se recomienda una dosis inicial baja y el aumento de la dosis deberá hacerse con precaución.

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipino/ ramipril en los niños y adolescentes. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 4.8, 5.1, 5.2 y 5.3, pero no existe una recomendación posológica.

Forma de administración

Dado que los alimentos no afectan la absorción de ramipril y amlodipino, Tarlodix puede tomarse independientemente de las comidas. Se recomienda que Tarlodix se tome a la misma hora del día.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a amlodipino, ramipril, derivados de la dihidropiridina, otros inhibidores de la ECA (Enzima Convertidora de Angiotensina) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 .

Relativo a ramipril:

- El uso concomitante de amlodipino/ ramipril con medicamentos que contienen aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1).
- El uso concomitante con el tratamiento de sacubitril/valsartán. Tarlodix no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver secciones 4.4 y 4.5).
- Antecedentes de angioedema (hereditario, idiopático o debido a un angioedema previo con inhibidores de la ECA o ARAS II).
- Tratamientos extracorpóreos que lleven 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.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Estados hipotensivos o hemodinámicamente inestables.

Relativo a amlodipino:

- Hipotensión grave.
 - Shock (incluyendo shock cardiogénico).
 - Obstrucción del conducto arterial del ventrículo izquierdo (por ejemplo: estenosis aórtica grave).
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable después de infarto agudo de miocardio.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se recomienda precaución en pacientes que están siendo tratados simultáneamente con diuréticos, ya que estos pacientes pueden sufrir una depleción de volumen y/o de sales. Se debe monitorizar la función renal y el potasio sérico.

Relativo a ramipril

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, ARAS II o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). Como consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, ARAS II o aliskireno (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta solo deberá llevarse a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial. Los inhibidores de la ECA y los ARAS II no deben utilizarse en forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

Poblaciones especiales

Embarazo

No debe iniciarse el tratamiento con inhibidores de la ECA durante el embarazo. Las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente e iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Pacientes con riesgo 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 severa.
- 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 con cirrosis hepática y/o ascitis.
- pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión.

En general, se recomienda corregir la deshidratación, la hipovolemia o la depleción de sal antes de iniciar el tratamiento. En pacientes con insuficiencia cardíaca, sin embargo, dichas medidas correctivas se deben realizar cuidadosamente para evitar el riesgo de sobrecarga de volumen.

- Insuficiencia cardíaca transitoria o permanente post infarto de miocardio.
- Pacientes con riesgo de isquemia cardíaca o cerebral en caso de hipotensión aguda.

La fase inicial del tratamiento requiere especial supervisión médica.

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.

Monitorización de la función renal

La función renal debe ser evaluada antes y durante el tratamiento, con ajuste de la dosis, especialmente en las primeras semanas de tratamiento. Es necesario monitorizar cuidadosamente a los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2). Existe riesgo de deterioro de la función renal, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o después de un trasplante renal.

Angioedema

Se ha notificado angioedema (por ejemplo, hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido ramipril (ver sección 4.8). En caso de angioedema, se debe interrumpir el tratamiento con ramipril.

La terapia de emergencia debe instituirse de inmediato. El paciente debe permanecer en observación durante al menos 12 a 24 horas y debe ser dado de alta después de la resolución completa de los síntomas. Se ha notificado angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluido ramipril (ver sección 4.8). Estos pacientes presentaban dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos).

El uso concomitante de inhibidores de la ECA con sacubitril/ valsartán está contraindicado debido al mayor riesgo de angioedema. El tratamiento con sacubitril/ valsartán no debe iniciarse antes de las 36 horas posteriores a la última dosis de ramipril. El tratamiento con amlodipino/ramipril no debe iniciarse antes de las 36 horas posteriores a 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 (p. Ej., Sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.5). Se

debe tener precaución al comenzar con racecadotril, inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un inhibidor de la ECA.

Reacciones anafilácticas durante la desensibilización

La probabilidad y la gravedad de las reacciones anafilácticas y anafilactoides al veneno de insectos y a otros alérgenos aumentan con la inhibición de la ECA. Se debe considerar la suspensión temporal de ramipril antes de la desensibilización.

Potasio en sangre

Los inhibidores de la ECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal o afecciones como deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica y/o en pacientes mayores de 70 años, con diabetes mellitus no controlada, que tomen suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio, trimetoprim o cotrimoxazol, también conocido como trimetoprim/sulfametoxazol y especialmente antagonistas de la aldosterona o bloqueadores de los receptores de angiotensina, puede producirse hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueantes de los receptores de angiotensina deben usarse con precaución en pacientes que reciben inhibidores de la ECA, y deben controlarse el potasio sérico y la función renal (ver sección 4.5).

Neutropenia/ agranulocitosis

Raramente se han notificado casos de neutropenia/ agranulocitosis, así como de trombocitopenia y anemia. También se ha informado de depresión de la médula ósea. Se recomienda vigilar el recuento de glóbulos blancos para permitir la detección de una posible leucopenia. Se recomienda una monitorización más frecuente en la fase inicial del tratamiento y en pacientes con insuficiencia renal, aquellos con enfermedad del colágeno concomitante (por ejemplo, lupus eritematoso o esclerodermia), y todos aquellos tratados con otros medicamentos que pueden producir cambios en la imagen sanguínea (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.

Relativo a amlodipino

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

Poblaciones especiales

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 aumenta 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, los aumentos de dosis se deben realizar con precaución (ver secciones 4.2 y 5.2).

Excipientes

Tarlodix contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Relativo a ramipril

Combinaciones contraindicadas

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema: 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 amlodipino/ ramipril.

Los datos de 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 reacciones adversas como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente que actúa como RAAS (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

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 dicho tratamiento, se debe considerar el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de agente antihipertensivo.

Precauciones de uso

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio: Aunque el potasio en sangre, en general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con amlodipino/ ramipril. Los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio pueden dar lugar a aumentos significativos en el potasio en sangre. Además, se debe tener cuidado cuando amlodipino/ ramipril se administra de forma conjunta con otros medicamentos que aumentan el potasio en sangre, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprim/ sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprim actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de amlodipino/ ramipril con los medicamentos mencionados anteriormente. Si

el uso concomitante estuviese indicado, se utilizarán con precaución y con controles frecuentes del potasio en sangre.

Ciclosporina y tacrolimus: Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con ciclosporina y tacrolimus. Se recomienda la monitorización del potasio sérico.

Heparina: Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de inhibidores de la ECA con heparina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Los agentes antihipertensivos (por ejemplo, diuréticos) y otros medicamentos que pueden reducir la presión arterial (por ejemplo, nitratos, antidepresivos tricíclicos, anestésicos, la ingesta aguda de alcohol, baclofeno, alfuzosina, doxazosina, prazosina, tamsulosina, terazosina) pueden conllevar un mayor riesgo de hipotensión (en cuanto a los diuréticos, ver sección 4.2).

Vasopresores simpaticomiméticos y otras sustancias (por ejemplo, isoproterenol, dobutamina, dopamina, epinefrina) que pueden reducir el efecto antihipertensivo de ramipril: se recomienda la monitorización de la presión arterial.

Alopurinol, inmunosupresores, corticosteroides, procainamida, citostáticos y otras sustancias que pueden alterar el hemograma: aumento de la probabilidad de reacciones hematológicas (ver sección 4.4).

Sales de litio: los inhibidores de la ECA pueden reducir la excreción de litio, por lo que puede aumentar la toxicidad de este. Se debe monitorizar el nivel de litio.

Agentes antidiabéticos, incluyendo la insulina: Puede producirse hipoglucemia. Se recomienda la determinación periódica de la glucemia.

Antiinflamatorios no esteroideos y ácido acetilsalicílico: Cabe esperar una disminución del efecto antihipertensivo de ramipril. Además, el tratamiento concomitante de inhibidores de la ECA y AINEs puede provocar un aumento del riesgo de deterioro de la función renal y un aumento de los niveles de potasio en sangre.

Racecadotril, inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina: el uso concomitante de inhibidores de la ECA con racecadotril, inhibidores de mTOR y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4). Se debe tener precaución al iniciar la terapia.

Relativo a amlodipino

Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino

Inhibidores del citocromo CYP3A4: El uso concomitante de amlodipino con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipino. La traducción clínica de estas variaciones de la pK puede ser más pronunciada en las personas de edad avanzada. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

Existe un mayor riesgo de hipotensión en pacientes que reciben claritromicina junto con amlodipino. Se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes cuando se administra amlodipino de forma conjunta con claritromicina.

Inductores del citocromo CYP3A4: Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipino puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e *Hypericum perforatum* [Hierba de San Juan]).

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo, debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes, dando lugar a un aumento de su efecto antihipertensivo.

Dantroleno (perfusión): En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales de calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Efectos de amlodipino sobre otros medicamentos

El efecto hipotensor de amlodipino se adiciona al efecto hipotensor de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas.

Tacrolimus: Existe el riesgo de presentar niveles sanguíneos elevados de tacrolimús cuando este se administra de forma conjunta con amlodipino. Para evitar la toxicidad del tacrolimús, la administración de amlodipino a un paciente tratado con tacrolimús requiere la monitorización de los niveles sanguíneos de tacrolimús y un ajuste de la dosis de tacrolimús cuando proceda.

Ciclosporina: No se han realizado estudios de interacción farmacológica con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos u otras poblaciones, con la excepción de pacientes con trasplante renal, donde se observan incrementos variables de la concentración de ciclosporina (promedio 0% - 40%). Se debe considerar la monitorización de los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal con amlodipino, y se debe reducir la dosis de ciclosporina según sea necesario.

Simvastatina: La co-administración de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina produjo un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con simvastatina sola. En pacientes tratados con amlodipino, limitar la dosis de simvastatina a 20 mg al día.

En los estudios clínicos de interacción, amlodipino no afectó la farmacocinética de atorvastatina, digoxina o warfarina.

Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR): 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 inhibidores de mTOR.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Debido a los efectos de los componentes individuales de este producto combinado sobre el embarazo y la lactancia:

Amlodipino/ramipril no se recomienda durante el primer trimestre del embarazo y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Amlodipino/ramipril no se recomienda durante la lactancia. La decisión de continuar o interrumpir la lactancia materna o de continuar o interrumpir la terapia con amlodipino/ ramipril debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia con amlodipino para la madre.

Embarazo

Relativo a ramipril

No se recomienda el uso de inhibidores de la ECA, entre los que se encuentra el ramipril, durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de inhibidores de la ECA está contraindicado durante el segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

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.

Lactancia

Relativo a ramipril

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

Relativo a amlodipino

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

Fertilidad

Se han notificado cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides en algunos pacientes tratados con bloqueadores de los canales de calcio. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al efecto potencial de amlodipino sobre la fertilidad. Varios estudios en animales han mostrado un impacto negativo de amlodipino sobre la fertilidad masculina (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Amlodipino/ramipril puede tener un efecto leve o moderado sobre la capacidad del paciente para conducir vehículos y utilizar máquinas.

Algunos efectos adversos (por ejemplo, síntomas de reducción de la presión arterial como mareos, dolor de cabeza, fatiga) 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. Se recomienda precaución especialmente al comienzo del tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

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

Las reacciones adversas más frecuentes durante el tratamiento con amlodipino son somnolencia, mareos, cefalea, palpitaciones, rubor, dolor abdominal, náuseas, hinchazón de tobillo, edema y fatiga.

Las reacciones adversas se agrupan en base a la Clasificación de Órganos del Sistema. Dentro de la clasificación las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante el tratamiento con amlodipino y ramipril de forma independientes:

Clasificación por sistema orgánico	Frecuencia	Efectos adversos	
		Amlodipino	Ramipril
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Poco frecuentes		Eosinofilia
	Raras		Disminución del recuento de glóbulos blancos (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), del recuento de glóbulos rojos, de la hemoglobina y de las plaquetas

	Muy raras	Leucopenia, trombocitopenia	
	No conocida		Insuficiencia de la médula ósea, pancitopenia, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raras	Reacciones alérgicas	
	No conocida		Reacciones anafilácticas o anafilactoides, aumento de anticuerpos antinucleares
Trastornos del Metabolismo y de la nutrición	Frecuentes		Aumento del potasio en sangre
	Poco frecuentes		Anorexia, disminución del apetito
	Muy raras	Hiperglucemia	
	No conocida		Disminución de sodio en sangre
Trastornos endocrinos	No conocido		Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH)
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Insomnio, cambios de humor (incluyendo ansiedad), depresión	Depresión, ansiedad, nerviosismo, inquietud, trastornos del sueño incluyendo somnolencia.
	Raras	Confusión	Estado de confusión
	No conocida		Trastorno de la atención
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Somnolencia, mareo, dolor de cabeza (especialmente al inicio del tratamiento)	Cefalea, mareo
	Poco frecuentes	Temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, parestesia	Vértigo, parestesia, ageusia, disgeusia.
	Raras		Temblor, trastornos del equilibrio
	Muy raras	Hipertonía, neuropatía periférica	

	No conocida	Trastorno extrapiramidal	Isquemia cerebral, incluyendo el accidente cerebrovascular isquémico y accidente isquémico transitorio, dificultad en la destreza psicomotora, sensación de quemazón, parosmia
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Alteraciones visuales (incluyendo diplopía)	Trastornos visuales, incluida la visión borrosa
	Raras		Conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Acúfenos	
	Raras		Disminución de la audición, acúfenos
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Palpitaciones	
	Poco frecuentes		Isquemia del miocardio, incluyendo angina de pecho o infarto de miocardio, taquicardia, arritmia, palpitaciones, edema periférico.
	Muy raras	Infarto de miocardio, arritmia (incluidas bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	
Trastornos vasculares	Frecuentes	Rubefacción	Hipotensión, disminución de la presión arterial ortostática, síncope
	Poco frecuentes	Hipotensión	Rubor facial
	Raras		Estenosis vascular, hipoperfusión, vasculitis
	Muy raras	Vasculitis	
	No conocida		Fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes		Tos irritativa no productiva, bronquitis, sinusitis, disnea

	Poco frecuentes	Disnea, rinitis	Broncoespasmo, incluyendo agravamiento del asma, congestión nasal
	Muy raras	Tos	
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal, náuseas, dispepsia, alteración del tránsito gastrointestinal (incluyendo diarrea y estreñimiento)	Inflamación gastrointestinal, trastornos digestivos, molestias abdominales, dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos
	Poco frecuentes	Vómitos, sequedad de boca	Pancreatitis (se han notificado de forma muy excepcional casos de desenlace fatal con inhibidores de la ECA), elevación de las enzimas pancreáticas, angioedema de intestino delgado, dolor abdominal superior, incluyendo gastritis, estreñimiento, sequedad de boca
	Raras		Glositis
	Muy raras	Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival	
	No conocida		Estomatitis aftosa
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes		Elevación de las enzimas hepáticas y/o bilirrubina conjugada
	Raras		Ictericia colestásica, lesión hepatocelular
	Muy raras	Hepatitis, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas*	
	No conocida		Fallo hepático agudo, hepatitis colestásica o citolítica (con desenlace fatal en casos muy excepcionales)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes		Exantema, en particular maculopapular

	Poco frecuentes	Alopecia, púrpura, cambio de coloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, erupción, exantema, urticaria	Angioedema; muy excepcionalmente, la obstrucción de las vías respiratorias como consecuencia del angioedema puede tener un desenlace fatal; prurito, hiperhidrosis
	Raras		Dermatitis exfoliativa, urticaria, onicolisis.
	Muy raras	Angioedema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens- Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad	Reacción de fotosensibilidad
	No conocida	Necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pénfigo, empeoramiento de la psoriasis, dermatitis psoriasiforme, exantema o enantemapenfigoide o liquenoide, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuentes	Hinchazón de tobillos, calambres musculares,	Espasmos musculares, mialgia
	Poco frecuentes	Artralgia, mialgia, dolor de espalda	Artralgia
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Trastornos de la micción, nicturia, aumento de la frecuencia urinaria	Alteración renal incluyendo fallo renal agudo, aumento de la diuresis, agravamiento de proteinuria preexistente, elevación de urea en sangre, elevación de creatinina en sangre.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Edema, fatiga	Dolor torácico, fatiga
	Poco frecuentes	Dolor torácico, dolor, malestar general	Fiebre
	Raros		Astenia
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Aumento de peso, disminución de peso	

* en su mayoría coincidiendo con colestasis

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <http://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Relativo a ramipril

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. El paciente debe ser monitorizado estrechamente y el tratamiento debe ser sintomático y de mantenimiento. Las medidas sugeridas incluyen la desintoxicación primaria (lavado gástrico, administración de adsorbentes) y las medidas para restaurar la estabilidad hemodinámica, entre ellas, la administración de agonistas alfa-1 adrenérgicos o de angiotensina II (angiotensinamida). El ramiprilato, el metabolito activo del ramipril, se elimina en poca cantidad de la circulación general por hemodiálisis.

Relativo a amlodipino

La experiencia en sobredosis intencionada en humanos es limitada.

Síntomas

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.

Tratamiento

La hipotensión clínicamente importante, debida a una sobredosis de amlodipino, requiere medidas de apoyo cardiovascular activas, incluida la monitorización frecuente de las funciones cardíaca y respiratoria, la elevación de las extremidades y el control del volumen circulante y de la excreción de orina.

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.

El lavado de estómago puede ser útil en algunos casos. La administración de carbón activado en voluntarios sanos, inmediatamente después o durante las dos horas siguientes a la ingestión de 10 mg de amlodipino, ha demostrado reducir de forma significativa la absorción de amlodipino.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores ECA y bloqueadores del canal de calcio. Ramipril y amlodipino.
Código ATC: C09 BB07.

Ramipril

Mecanismo de acción

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.

Eficacia clínica y seguridad

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 cardíaca	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

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

El análisis principal mostró que 117 (6,5%) participantes de ramipril y 149 (8,4%) en el grupo placebo desarrollaron una nefropatía manifiesta, lo que equivale a una reducción del RR del 24% (IC al 95% [3-40], $p = 0,027$).

El estudio REIN, un estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, tuvo como objetivo evaluar el efecto del tratamiento con ramipril sobre la tasa de disminución de la tasa de función glomerular (TFG) en 352 pacientes normotensos o hipertensos (18-70 años de edad) que sufren proteinuria leve (es decir, excreción media de proteína urinaria > 1 y < 3 g/24 h) o proteinuria severa (≥ 3 g/24 h) debido a nefropatía crónica no diabética. Ambas subpoblaciones fueron estratificadas prospectivamente.

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

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] y VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) han estudiado el uso de la combinación de un 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 aliskireno 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 aliskireno 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 aliskireno que en el de placebo.

Prevención secundaria tras un infarto agudo de miocardio

El estudio AIRE incluyó a más de 2.000 pacientes con signos clínicos transitorios/persistentes de insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio documentado. El tratamiento con ramipril se inició de 3 a 10 días después del infarto agudo de miocardio. El estudio mostró que después de un tiempo de seguimiento promedio de 15 meses, la mortalidad en los pacientes tratados con ramipril fue del 16,9% y

en los pacientes tratados con placebo fue del 22,6%. Esto significa una reducción absoluta de la mortalidad del 5,7% y una reducción del riesgo relativo del 27% (IC del 95% [11-40%]).

Población pediátrica

Se realizó un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo con 244 pacientes pediátricos con hipertensión (hipertensión primaria 73 %) y con edades comprendidas entre 6 y 16 años. Recibieron una dosis baja, dosis media o dosis alta de ramipril para alcanzar las concentraciones plasmáticas de ramiprilato correspondiente al intervalo de dosis de adultos de 1,25 mg, 5 mg y 20 mg sobre el peso corporal. Al final de 4 semanas, ramipril fue ineficaz en la reducción de la presión arterial sistólica, pero disminuyó la presión arterial diastólica en la dosis más alta. Tanto dosis medias como altas de ramipril, mostraron una reducción significativa de la presión arterial sistólica y diastólica en niños con hipertensión confirmada.

Este efecto no se observó en un estudio de 4 semanas de dosis creciente, aleatorizado, doble ciego, con 218 pacientes pediátricos de 6 a 16 años (75% de hipertensión primaria), donde la presión arterial sistólica y diastólica demostraron un modesto efecto rebote, pero no un retorno estadísticamente significativo a la línea base, en los tres niveles de dosis probados [dosis baja (0,625 - 2,5 mg), dosis media (2,5 mg - 10 mg) o dosis altas (5 mg - 20 mg)] de ramipril en función del peso. Ramipril no presentó una respuesta lineal a la dosis en la población pediátrica estudiada.

Amlodipino

Mecanismo de acción

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. 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.

Uso en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC)

Se ha evaluado la eficacia de amlodipino en la prevención de eventos clínicos en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) de forma independiente, en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble-cego, controlado con placebo en 1.997 pacientes, Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). De estos pacientes, 663 fueron tratados con 5-10 mg de amlodipino, 673 pacientes fueron tratados con 10-20 mg de enalapril y 655 pacientes fueron tratados con placebo, además de la atención estándar con estatinas, betabloqueantes, diuréticos y ácido acetilsalicílico, durante 2 años.

Los resultados principales de eficacia se presentan en la Tabla 1. Los resultados indican que el tratamiento con amlodipino se asoció a un menos número de hospitalizaciones por angina de pecho y procedimientos de revascularización en pacientes con EAC.

Tabla 1. Incidencia de los resultados clínicamente significativos en el CAMELOT					
Eventos cardiovasculares No. (%)				Amlodipino vs. Placebo	
Resultados	Amlodipino	Placebo	Enalapril	Hazard ratio (95% IC)	Valor de P
Objetivo principal					
Reacciones adversas cardiovasculares	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Componentes individuales					
Revascularización coronaria	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalización por angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
IM no fatal	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Accidente cerebrovascular o AIT	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Muerte cardiovascular	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalización por ICC	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Reanimación tras paro cardíaco	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Reinicio de la enfermedad vascular periférica	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Abreviaturas: ICC, insuficiencia cardiaca congestiva; IC, intervalo de confianza; IM, infarto de miocardio; AIT, ataque isquémico transitorio

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 cardiaca (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], $p = 0,20$.

Población pediátrica (a partir de 6 años)

En un estudio con 268 niños de 6-17 años con hipertensión secundaria fundamentalmente, la comparación de dosis de 2,5 mg y de 5,0 mg de amlodipino con placebo, demostró que ambas dosis reducen significativamente la presión arterial sistólica, más que el placebo. La diferencia entre las dos dosis no fue estadísticamente significativa.

Los efectos a largo plazo de amlodipino en el crecimiento, la pubertad y el desarrollo en general no han sido estudiados. No se ha establecido la eficacia a largo plazo del tratamiento con amlodipino en la infancia para reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular en la edad adulta.

La Agencia Europea de Medicamentos ha renunciado a la obligación de presentar los resultados de los estudios con amlodipino/ ramipril en todos los subconjuntos de la población pediátrica en la indicación concedida (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. Una dosis oral única de ramipril produce un nivel indetectable de ramipril y su metabolito en la leche materna. Sin embargo no se conoce el efecto de dosis múltiples.

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.

Población pediátrica

El perfil farmacocinético de ramipril se estudió en 30 pacientes pediátricos hipertensos, con edades entre 2-16 años, con un peso ≥ 10 kg. Después de dosis de 0,05 a 0,2 mg /kg, ramipril fue rápida y extensamente metabolizado a ramiprilato. Las concentraciones plasmáticas máximas de ramiprilato se obtuvieron dentro de 2-3 horas.

El aclaramiento de ramiprilato está altamente correlacionado con el registro del peso corporal ($p < 0,01$), así como la dosis ($p < 0,001$).

El aclaramiento y el volumen de distribución eran mayores con el aumento de la edad de los niños de cada grupo de dosis. La dosis de 0,05 mg/ kg en los niños alcanzaba niveles de exposición comparables a los de los adultos tratados con ramipril 5 mg. La dosis de 0,2 mg/ kg en niños dio lugar a niveles de exposición superiores a la dosis máxima recomendada de 10 mg al día en adulto.

Amlodipino

Absorción, distribución y 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.

Población pediátrica

Se ha realizado un estudio de farmacocinética poblacional en 74 niños hipertensos de edades comprendidas entre 1 y 17 años (34 pacientes entre 6 y 12 años, y 28 pacientes entre 13 y 17 años) que recibieron entre 1,25 y 20 mg de amlodipino administrados una vez o dos veces al día. El aclaramiento oral típico (CL/F) en

los niños de 6 a 12 años y en adolescentes de 13-17 años de edad, fue de 22,5 y 27,4 l/h, respectivamente en varones y de 16,4 y 21,3 L/h, respectivamente en mujeres. Se observó una gran variabilidad en la exposición entre los individuos. Los datos notificados en niños menores de 6 años son limitados.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Relativo a ramipril

Se ha observado que la administración oral de ramipril carece de toxicidad aguda en roedores y perros. Se han realizado estudios que implican la administración oral crónica en 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 de ramipril, se ha observado un agrandamiento pronunciado del aparato yuxtaglomerular en el perro y el mono a partir de dosis diarias 400 veces * la dosis máxima recomendada para humanos en mg/m².

Las ratas, perros y monos toleraron dosis diarias 1,6, 6,9 y 12,9 veces * la dosis máxima recomendada para humanos basada en mg/ m² sin efectos nocivos.

Los estudios de toxicología para la reproducción en ratas, conejos y monos no revelaron propiedades teratogénicas. La fertilidad no se vio afectada ni en ratas macho ni en hembras.

La administración de ramipril a ratas hembras durante el período fetal y la lactancia produjo daño renal irreversible (dilatación de la pelvis renal) en la descendencia a dosis diarias 40 veces * o más respecto de la dosis máxima recomendada para humanos en mg/ m².

Las pruebas de mutagenicidad extensivas utilizando varios sistemas de prueba no han arrojado indicios de que ramipril posea propiedades mutagénicas o genotóxicas. No se ha observado potencial carcinogénico con el tratamiento con ramipril.

Se ha observado daño renal irreversible en ratas muy jóvenes que recibieron una dosis única de ramipril.

Relativo a amlodipino

Toxicidad 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.

Alteraciones de la 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

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

Cubierta de la cápsula (5 mg/2,5 mg; 5 mg/5 mg; 5 mg/10 mg; 10 mg/5 mg)

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

Cubierta de la cápsula (10 mg/10 mg)

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

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

30 meses para Tarlodix 5 mg/2,5 mg cápsulas duras.
3 años para Tarlodix 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg y 10 mg/10 mg cápsulas duras.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PA/Aluminio/PVC/Aluminio.

Tamaños de envase: 28, 30, 32, 56, 60, 90, 91, 96, 98, 100 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna 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

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

Febrero 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/ 2022