

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Telmisartán/Amlodipino Teva 80 mg/10 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Telmisartán/Amlodipino Teva 80 mg/10 mg comprimidos EFG

Cada comprimido contiene 80 mg de telmisartán y 10 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Telmisartán/Amlodipino Teva 80 mg/10 mg comprimidos EFG

Comprimido oblongo, biconvexo de dos capas, con un lado de color blanco a blanquecino y el otro lado amarillo, con ligeras motas por el lado amarillo, con unas dimensiones de aproximadamente 15 x 7 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos:

Terapia de combinación

Telmisartán/amlodipino 80 mg/10 mg está indicado en adultos cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente con telmisartán/amlodipino 40 mg/10 mg o telmisartán/amlodipino 80 mg/5 mg.

Terapia sustitutiva

Los pacientes adultos que reciban comprimidos de telmisartán y amlodipino por separado pueden en su lugar tomar comprimidos de Telmisartán/amlodipino Teva que contengan las mismas dosis de estos componentes.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de este medicamento es de un comprimido al día.

La dosis máxima recomendada es de un comprimido de 80 mg de telmisartán/10 mg de amlodipino por día. Este medicamento está indicado para tratamientos de larga duración.

No se recomienda la administración de amlodipino junto con pomelo o zumo de pomelo puesto que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes y puede dar lugar a un aumento del efecto hipotensor (ver sección 4.5).

Terapia de combinación

Telmisartán/amlodipino 80 mg/10 mg puede administrarse a pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente con telmisartán/amlodipino 40 mg/10 mg o telmisartán/amlodipino 80 mg/5 mg.

Antes de cambiar a la combinación a dosis fijas se recomienda el ajuste de la dosis con los componentes individuales (es decir, amlodipino y telmisartán). Cuando sea clínicamente apropiado, se puede considerar el cambio directo de monoterapia a combinación a dosis fijas.

Los pacientes tratados con 10 mg de amlodipino que experimenten cualquier reacción adversa limitante de dosis tal como edema pueden cambiar a telmisartán/amlodipino 40 mg/5 mg una vez al día, reduciendo la dosis de amlodipino sin reducir la respuesta antihipertensiva global esperada.

Terapia sustitutiva

Los pacientes que reciban comprimidos de telmisartán y amlodipino por separado pueden en su lugar tomar comprimidos de telmisartán/amlodipino que contengan las mismas dosis de estos componentes en un comprimido una vez al día.

Edad avanzada (> 65 años)

No es necesario un ajuste de dosis para pacientes de edad avanzada. Hay poca información disponible en pacientes de edad muy avanzada.

Se recomiendan las pautas posológicas normales de amlodipino en los pacientes de edad avanzada, pero el aumento de la dosis debe realizarse con precaución (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal

La experiencia con pacientes con insuficiencia renal grave o en hemodiálisis es limitada. Se recomienda precaución al utilizar telmisartán/amlodipino en estos pacientes ya que el amlodipino no es dializable y telmisartán no se elimina de la sangre por hemofiltración y no es dializable (ver también sección 4.4.).

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Insuficiencia hepática

Telmisartán/amlodipino está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Telmisartán/amlodipino debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Para el telmisartán la posología no debe superar los 40 mg una vez al día (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de telmisartán/amlodipino en niños de menos de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Telmisartán/amlodipino puede tomarse con o sin alimentos. Se recomienda tomar telmisartán/amlodipino con un poco de líquido.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos, a los derivados de la dihidropiridina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver las secciones 4.4 y 4.6)

- Trastornos obstructivos biliares e insuficiencia hepática grave
- Shock (incluyendo shock cardiogénico)
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (p. ej., estenosis valvular aórtica severa)
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio

El uso concomitante de telmisartán/amlodipino con medicamentos que contengan aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal ($\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (ver las secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con bloqueantes de los receptores de la angiotensina II durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver sección 4.3 y 4.6).

Insuficiencia hepática

El telmisartán se elimina principalmente con la bilis. Puede esperarse que los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática presenten un aclaramiento reducido.

La semivida del amlodipino se prolonga y los valores del AUC son más altos en pacientes con una función hepática deteriorada; no se han establecido recomendaciones de dosis. Por consiguiente, el tratamiento con amlodipino debe iniciarse en el extremo inferior del intervalo posológico y debe tenerse precaución tanto en el tratamiento inicial como al aumentar la dosis.

Por lo tanto, telmisartán/amlodipino debe emplearse con precaución en estos pacientes.

Hipertensión renovascular

En pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcional tratados con medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal.

Insuficiencia renal y trasplante renal

Cuando se emplea telmisartán/amlodipino en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la vigilancia periódica de los niveles séricos de potasio y creatinina. No se dispone de experiencia respecto a la administración de telmisartán/amlodipino en pacientes con un trasplante renal reciente. El telmisartán no se elimina de la sangre mediante hemofiltración y no es dializable y el amlodipino no es dializable.

Pacientes con depleción de volumen y/o sodio En pacientes con depleción de volumen y/o sodio ocasionada, por ejemplo, por un tratamiento intensivo con diuréticos, por una dieta restrictiva en sal, por diarreas o por vómitos, puede producirse una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de telmisartán. Si se da hipotensión con telmisartán/amlodipino, el paciente debe ser colocado en decúbito supino y, si fuera necesario, se le debe administrar una perfusión intravenosa de solución salina isotónica. Una vez que la presión arterial se haya estabilizado se puede continuar con el tratamiento.

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskiren (ver las secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, esta solo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente vigilancia de la función renal, los electrolitos y la presión arterial. No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Otras situaciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

En pacientes cuyo tono vascular y cuya función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria o, raramente, fallo renal agudo (ver sección 4.8).

Aldosteronismo primario

Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. En consecuencia, no se recomienda el uso de telmisartán.

Angioedema intestinal

Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ver sección 4.8). Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con telmisartán/amlodipino e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

Estenosis valvular aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Angina de pecho inestable, infarto agudo de miocardio

No hay datos para respaldar el uso de telmisartán/amlodipino en la angina de pecho inestable y durante o en el mes posterior a un infarto agudo de miocardio.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

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

Los bloqueantes de los canales de calcio, incluido el amlodipino, se deben usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros acontecimientos cardiovasculares y de mortalidad.

Pacientes diabéticos tratados con insulina o antidiabéticos

En estos pacientes puede aparecer hipoglucemia bajo tratamiento con telmisartán. Por lo tanto, en estos pacientes se debe considerar una adecuada vigilancia de la glucosa en sangre. Cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o de antidiabéticos.

Hiperpotasemia

El uso de medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona puede producir hiperpotasemia. La hiperpotasemia puede ser mortal en pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, diabéticos, pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio y/o pacientes con episodios clínicos concurrentes.

Debe evaluarse la relación beneficio/riesgo antes de considerar el uso concomitante de medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Los principales factores de riesgo a tener en cuenta en relación con la hiperpotasemia son:

- Diabetes mellitus, insuficiencia renal, edad (> 70 años)
- La combinación con uno o más medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona y/o suplementos de potasio. Los medicamentos o grupos terapéuticos de medicamentos que pueden producir hiperpotasemia son sustitutos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2), heparina, inmunosupresores (ciclosporina o tacrólimus) y trimetoprim.
- Episodios clínicos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, empeoramiento de la función renal, empeoramiento repentino de la situación renal (por ejemplo, enfermedades infecciosas), lisis celular (por ejemplo, isquemia aguda de las extremidades, rabdomiólisis, traumatismo extenso).

En estos pacientes se debe vigilar estrechamente el potasio en suero (ver sección 4.5).

Pacientes de edad avanzada

El aumento de la dosis de amlodipino se debe realizar con precaución en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.2 y 5.2).

Cardiopatía isquémica

Como sucede con cualquier fármaco antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con miocardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede producir un infarto de miocardio o un ictus.

Telmisartán/ Amlodipino Teva contiene sodio

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En los estudios clínicos no se han observado interacciones entre los dos componentes de esta combinación a dosis fijas.

Interacciones relacionadas con la combinación

No se han realizado estudios de interacción farmacológica.

A tener en cuenta en el uso concomitante

Otros medicamentos antihipertensivos

El efecto hipotensor de telmisartán/amlodipino puede verse incrementado por el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.

Medicamentos con potencial hipotensor

En base a sus propiedades farmacológicas se puede esperar que los siguientes medicamentos puedan potenciar el efecto hipotensor de todos los antihipertensivos incluyendo este medicamento, p. ej., baclofeno, amifostina, neurolépticos o antidepresivos. Además, la hipotensión ortostática puede agravarse por el alcohol.

Corticosteroides (administración sistémica)

Disminución del efecto antihipertensivo.

Interacciones relacionadas con el telmisartán

Uso concomitante no recomendado

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio

Los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, tales como el telmisartán, disminuyen la pérdida de potasio debida a los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio, como por ejemplo espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida, los suplementos de potasio o los sustitutos de la sal que contienen potasio pueden conducir a un aumento significativo del potasio en suero. Si está indicado el uso concomitante debido a hipopotasemia documentada, deben utilizarse con precaución y debe vigilarse con frecuencia el potasio en suero.

Litio

Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones de litio en suero y de la toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA y con bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, incluyendo el telmisartán. Si se considera necesario el uso de esta combinación, se recomienda la estrecha vigilancia de los niveles de litio en suero.

Otros agentes antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

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, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Uso concomitante que requiere precaución

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

Los AINEs (es decir, ácido acetilsalicílico administrado en dosis propias de un tratamiento antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II. En algunos pacientes con función renal comprometida (por ejemplo, pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal comprometida), la administración conjunta de bloqueantes de los receptores de la angiotensina II y medicamentos inhibidores de la ciclo-oxigenasa puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo un posible fallo renal agudo, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben ser

hidratados de forma adecuada, y debe considerarse la vigilancia de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante y de forma periódica a partir de entonces.

Ramipril

En un estudio la administración conjunta de telmisartán y ramipril condujo a un aumento de hasta 2,5 veces el AUC₀₋₂₄ y la C_{max} de ramipril y de ramiprilato. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

Uso concomitante a tener en cuenta

Digoxina

Cuando se administró telmisartán conjuntamente con digoxina se observaron aumentos medianos en la concentración plasmática máxima (49 %) y en la concentración mínima (20 %) de digoxina. Al iniciar, ajustar e interrumpir el tratamiento con telmisartán, se deben vigilar los niveles de digoxina para mantenerlos en el intervalo terapéutico.

Interacciones relacionadas con el amlodipino

Uso concomitante que requiere precaución

Inhibidores del CYP3A4

El uso concomitante de amlodipino con inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento importante de la exposición al amlodipino, lo cual produce un aumento del riesgo de hipotensión. La expresión clínica de estas variaciones farmacocinéticas puede ser más pronunciada en los pacientes de edad avanzada. Por consiguiente, puede ser necesario una vigilancia clínica y un ajuste de la dosis.

Inductores del 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 el ajuste de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, *Hypericum perforatum* [hierba de san Juan]).

Dantroleno (perfusión)

En animales, se observan fibrilación ventricular mortal y colapso cardiovascular asociados a hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración concomitante de bloqueantes de los canales de calcio como el amlodipino en pacientes propensos a sufrir hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Pomelo y zumo de pomelo

No se recomienda la administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo, puesto que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes y dar lugar a un aumento de los efectos hipotensores.

Uso concomitante a tener en cuenta

Tacrolimus

Existe el riesgo de un aumento en los niveles de tacrolimus en sangre cuando se administra de manera concomitante con amlodipino, pero el mecanismo farmacocinético de esta interacción no se entiende completamente. Para evitar la toxicidad del tacrolimus, la administración de amlodipino en un paciente tratado con tacrolimus requiere vigilar los niveles de tacrolimus en sangre y ajustar la dosis de tacrolimus cuando sea necesario.

Ciclosporina

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con ciclosporina y amlodipino en voluntarios sanos u otra población excepto en pacientes con trasplante renal, en los que se observaron aumentos variables en la concentración mínima de ciclosporina (media 0% - 40%). Se debe considerar la vigilancia de los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal que tomen amlodipino, y deben realizarse las reducciones necesarias en la dosis de ciclosporina.

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 a estos.

Simvastatina

La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de amlodipino con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento en la exposición a la simvastatina de hasta un 77 % en comparación con la simvastatina sola. Por tanto, en pacientes que toman amlodipino, se debe limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de telmisartán/amlodipino en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción en animales con telmisartán/amlodipino.

Telmisartán

No se recomienda el uso de los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

Los estudios con telmisartán en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a bloqueantes de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestre 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 una exposición a bloqueantes de los receptores de la angiotensina II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan tomado bloqueantes de los receptores de la angiotensina II deberán ser cuidadosamente vigilados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Amlodipino

No se ha establecido la seguridad del amlodipino en el embarazo en humanos.

En los estudios realizados en animales se observó toxicidad para la reproducción a dosis altas (ver sección 5.3).

Lactancia

Amlodipino se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado en un intervalo intercuartílico del 3 - 7%, con un máximo del 15%. Se desconoce el efecto de amlodipino en los lactantes.

Puesto que no existe información relativa a la utilización de telmisartán durante la lactancia, no se recomienda administrar telmisartán/amlodipino y son preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad en el periodo de lactancia mejor establecidos, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Fertilidad

No se dispone de datos de ensayos clínicos controlados con la asociación a dosis fijas o con los componentes individuales.

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad para la reproducción distintos con la combinación de telmisartán y amlodipino.

En estudios preclínicos, no se observaron efectos del telmisartán sobre la fertilidad masculina o femenina.

En algunos pacientes tratados con bloqueantes de los canales de calcio, se han notificado cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides. En relación con el potencial efecto del amlodipino sobre la fertilidad los datos clínicos son insuficientes. En un estudio en ratas, se observaron efectos adversos sobre la fertilidad masculina (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Al conducir vehículos o utilizar maquinaria se debe tener en cuenta que ocasionalmente pueden producirse síncope, somnolencia, mareos o vértigo cuando se toma tratamiento antihipertensivo (ver sección 4.8). Los pacientes deben evitar realizar tareas potencialmente peligrosas tales como conducir o utilizar máquinas si experimentan estos efectos adversos.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes incluyen mareo y edema periférico. El síncope grave puede ocurrir raramente (en menos de 1 caso por cada 1.000 pacientes).

Las reacciones adversas notificadas previamente con uno de los componentes individuales (telmisartán o amlodipino) pueden también ser reacciones adversas potenciales con telmisartán/amlodipino, aunque no se hayan observado en ensayos clínicos o durante el período poscomercialización.

Tabla de reacciones adversas

La seguridad y tolerancia del medicamento de referencia que contiene telmisartán/amlodipino ha sido evaluada en cinco estudios clínicos controlados con más de 3.500 pacientes, de los cuales más de 2.500 recibieron telmisartán en combinación con amlodipino.

Las reacciones adversas han sido ordenadas según sus frecuencias utilizando la siguiente clasificación: 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 ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Medicamento de referencia que contiene telmisartán/amlodipino	Telmisartán	Amlodipino
Infecciones e infestaciones			
Poco frecuentes		infección del tracto respiratorio superior incluyendo faringitis y sinusitis, infección del tracto urinario incluyendo cistitis	
Raras	cistitis	sepsis incluyendo desenlace mortal ¹	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Poco frecuentes		anemia	
Raras		trombocitopenia, eosinofilia	
Muy raras			leucocitopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico			
Raras		hipersensibilidad, reacción anafiláctica	
Muy raras			hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Poco frecuentes		hiperpotasemia	
Raras		hipoglucemia (en pacientes diabéticos) hiponatremia	
Muy raras			hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos			
Poco frecuentes			cambios de humor
Raras	depresión, ansiedad, insomnio		confusión
Trastornos del sistema nervioso			

Frecuentes	mareo		
Poco frecuentes	somnolencia, migraña, cefalea, parestesia		
Raras	síncope, neuropatía periférica, hipoestesia, disgeusia, temblores		
Muy raras			síndrome extrapiramidal, hipertonía
Trastornos oculares			
Frecuentes			alteraciones visuales (incluyendo diplopia)
Poco frecuentes			deficiencia visual
Raras		alteraciones visuales	
Trastornos del oído y del laberinto			
Poco frecuentes	vértigo		Acúfenos
Trastornos cardiacos			
Poco frecuentes	bradicardia, palpitaciones		
Raras		taquicardia	
Muy raras			infarto de miocardio, arritmia, taquicardia ventricular, fibrilación auricular
Trastornos vasculares			
Poco frecuentes	hipotensión, hipotensión ortostática, rubor		
Muy raras			vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Poco frecuentes	tos	disnea	disnea, rinitis
Muy raras	enfermedad pulmonar intersticial ³		
Trastornos gastrointestinales			
Frecuentes			alteración de los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento)
Poco frecuentes	dolor abdominal, diarrea, náusea	flatulencia	
Raras	vómitos, hipertrofia gingival, dispepsia, sequedad de boca	molestias de estómago	
Muy raras			pancreatitis, gastritis
Trastornos hepatobiliares			

Raras		función hepática anormal, trastorno hepático ²	
Muy raras			hepatitis, ictericia, elevación de las enzimas hepáticas (principalmente relacionada con colestasis)
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
Poco frecuentes	prurito	hiperhidrosis	alopecia, púrpura, cambio de coloración cutánea, hiperhidrosis
Raras	eccema, eritema, exantema	angioedema (incluyendo desenlace mortal), erupción medicamentosa, erupción cutánea tóxica, urticaria	
Muy raras			angioedema, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, fotosensibilidad
Frecuencia no conocida			necrólisis epidérmica tóxica
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>			
Frecuentes			inflamación en los tobillos
Poco frecuentes	artralgia, espasmos musculares (calambres en las piernas), mialgia		
Raras	dolor de espalda, dolor en las extremidades (dolor de piernas)	dolor en los tendones (síntomas parecidos a tendinitis)	
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			
Poco frecuentes		insuficiencia renal incluyendo fallo renal agudo	trastornos de la micción, polaquiuria
Raras	nicturia		
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>			

Poco frecuentes	disfunción eréctil		ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Frecuentes	edema periférico		
Poco frecuentes	astenia, dolor en el pecho, fatiga, edema		dolor
Raras	malestar	enfermedad pseudogripal	
Exploraciones complementarias			
Poco frecuentes	aumento de las enzimas hepáticas	aumento de la creatinina en sangre	aumento de peso, disminución de peso
Raras	aumento del ácido úrico en sangre	aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre, disminución de la hemoglobina	

¹: la reacción puede ser un hallazgo fortuito o relacionado a un mecanismo de acción actualmente no conocido.

²: la mayoría de casos de función hepática anormal/trastorno hepático procedentes de la experiencia poscomercialización con telmisartán se dieron en pacientes japoneses. Los pacientes japoneses son más propensos a experimentar estas reacciones adversas.

³: en la experiencia poscomercialización con telmisartán se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (predominantemente neumonía intersticial y neumonía eosinofílica).

Descripción de algunas reacciones adversas:

Se han notificado casos de angioedema intestinal después del uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ver sección 4.4).

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Cabe esperar que los signos y síntomas de la sobredosis estén en línea con los efectos farmacológicos exagerados. Se espera que las manifestaciones más destacadas en caso de sobredosis de telmisartán sean hipotensión y taquicardia; también se han notificado bradicardia, mareo, aumento de la creatinina sérica y fallo renal agudo.

La sobredosis de amlodipino puede resultar en una vasodilatación periférica excesiva y una posible taquicardia refleja. Se han notificado hipotensión sistémica marcada y probablemente prolongada que puede incluir shock con desenlace mortal.

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

El paciente debe someterse a una vigilancia estrecha y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. El tratamiento depende del tiempo transcurrido desde la ingesta y de la gravedad de los síntomas. Entre las medidas sugeridas se incluyen la inducción del vómito y/o el lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de las sobredosis tanto de telmisartán como de amlodipino.

Deben vigilarse con frecuencia la creatinina y los electrolitos séricos. En caso de hipotensión, el paciente debe ser colocado en decúbito supino con las extremidades elevadas, con administración rápida de sales y reposición de la volemia. Se debe iniciar tratamiento de soporte.

El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio. En algunos casos puede ser útil realizar un lavado gástrico. En voluntarios sanos, se ha observado que el uso de carbón hasta 2 horas después de la administración de 10 mg de amlodipino reduce la tasa de absorción de amlodipino.

Amlodipino no es dializable y telmisartán no se elimina de la sangre mediante hemofiltración y no es dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (BRA) y bloqueantes de los canales de calcio, código ATC: C09DB04.

Telmisartán/Amlodipino es una asociación de dos compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión esencial: un bloqueante de los receptores de la angiotensina II, telmisartán, y un bloqueante de los canales de calcio dihidropiridínico, amlodipino.

La asociación de estos componentes tiene un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que cualquiera de los componentes solos.

Telmisartán/Amlodipino una vez al día produce reducciones eficaces y constantes de la presión arterial dentro de las 24 horas del intervalo de dosis terapéutica.

Telmisartán

Telmisartán es un bloqueante específico de los receptores de la angiotensina II (tipo AT₁), activo por vía oral. El telmisartán desplaza a la angiotensina II, con una afinidad muy elevada, de su lugar de unión al receptor subtipo AT₁, el cual es responsable de las conocidas acciones de la angiotensina II. Telmisartán no presenta ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT₁. Telmisartán se une selectivamente al receptor AT₁. La unión es de larga duración. Telmisartán no muestra afinidad por otros receptores, incluyendo los AT₂ y otros receptores AT menos caracterizados. El papel funcional de estos receptores no es conocido, ni tampoco el efecto de su posible sobreestimulación por la angiotensina II, cuyos niveles están aumentados por telmisartán. Los niveles plasmáticos de aldosterona son disminuidos por telmisartán. Telmisartán no inhibe la renina plasmática humana ni bloquea los canales iónicos. Telmisartán no inhibe la enzima convertidora de la angiotensina (quininasa II), enzima que también degrada la bradiquinina. Por lo tanto, no es de esperar una potenciación de las reacciones adversas mediadas por la bradiquinina.

En humanos, una dosis de 80 mg de telmisartán inhibe casi completamente el aumento de la presión arterial producido por la angiotensina II. El efecto inhibitor se mantiene durante 24 horas y es todavía medible hasta las 48 horas.

Después de la administración de la primera dosis de telmisartán, la actividad antihipertensiva se hace gradualmente evidente en 3 horas. La reducción máxima de la presión arterial se alcanza generalmente a las 4-8 semanas de iniciar el tratamiento y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo.

El efecto antihipertensivo persiste de forma constante durante 24 horas después de la administración, incluso durante las últimas 4 horas previas a la siguiente dosis, tal como se demuestra por mediciones ambulatorias de la presión arterial. Esto se confirma por la relación valle/pico constantemente por encima del 80 % observadas después de dosis de 40 y 80 mg de telmisartán en estudios clínicos controlados con placebo. Existe una tendencia aparente a una relación entre la dosis y el tiempo hasta la recuperación de la presión sistólica basal. En cuanto a esto se refiere, los datos de la presión diastólica son discordantes.

En pacientes hipertensos, telmisartán reduce la presión arterial tanto sistólica como diastólica sin afectar a la frecuencia del pulso. La contribución del efecto diurético y natriurético del medicamento a la actividad hipotensora todavía tiene que definirse. La eficacia antihipertensiva de telmisartán es comparable a la de fármacos representativos de otros grupos de antihipertensivos (tal como se demostró en ensayos clínicos en los cuales se comparó telmisartán con amlodipino, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida y lisinopril).

Después de la interrupción brusca del tratamiento con telmisartán, la presión arterial retorna gradualmente a los valores pretratamiento durante un periodo de varios días, sin evidencia de hipertensión de rebote.

En los ensayos clínicos donde se comparó directamente los dos tratamientos antihipertensivos, la incidencia de tos seca fue significativamente menor en pacientes tratados con telmisartán que en aquellos tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Dos grandes ensayos 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 antagonista de los receptores de la angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en 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 los resultados renales y/o cardiovasculares y la mortalidad, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión en comparación con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también son relevantes para otros inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II 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 antagonista de los receptores de la angiotensina II 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 del aliskiren que en el grupo del placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo del aliskiren que en el del placebo.

Amlodipino

Amlodipino es un inhibidor del flujo de entrada de iones de calcio del grupo de las dihidropiridinas (bloqueante de los canales lentos de calcio o antagonista de los iones de calcio) e inhibe el flujo de entrada transmembrana de los iones de calcio hacia el músculo cardíaco y el músculo liso vascular. El mecanismo de la acción antihipertensiva de amlodipino se basa en un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular que conduce a reducciones de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial. Datos experimentales indican que amlodipino se une a los lugares de unión dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos. Amlodipino es relativamente vasoselectivo, con un mayor efecto en células del músculo liso vascular que sobre células del músculo cardíaco.

En pacientes hipertensos, la dosificación una vez al día produce reducciones clínicamente significativas de la presión arterial en las posiciones supina y erecta durante el intervalo de 24 horas. Debido al comienzo lento de la acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración de amlodipino. En pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipino resultaron en una resistencia vascular renal disminuida y en una tasa de filtración glomerular y un flujo de plasma renal eficaz aumentados, sin cambios en la fracción de filtración o proteinuria.

Amlodipino no ha sido relacionado con ningún efecto adverso metabólico o cambios en los lípidos del plasma y es adecuado para su uso en pacientes con asma, diabetes y gota.

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca

Estudios hemodinámicos y ensayos clínicos controlados basados en el ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca clase II-IV de la NYHA han demostrado que amlodipino no ocasionó deterioro clínico según se midió por la tolerancia al ejercicio, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la sintomatología clínica.

En un estudio controlado con placebo (PRAISE) diseñado para la evaluación de pacientes con insuficiencia cardíaca clase III-IV de la NYHA, quienes recibían digoxina, diuréticos e inhibidores de la ECA, se demostró que amlodipino no produjo un aumento en el riesgo de mortalidad ni en la mortalidad y morbilidad combinadas con insuficiencia cardíaca.

En un estudio de seguimiento a largo plazo de amlodipino controlado con placebo (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardíaca clase III y IV de la NYHA sin síntomas clínicos o resultados objetivos sugestivos de enfermedad isquémica subyacente, con dosis estables de inhibidores de la ECA, diuréticos, el amlodipino no tuvo ningún efecto en la mortalidad cardiovascular total. En esta misma población, amlodipino se asoció a un incremento de notificaciones de edema pulmonar.

Telmisartán/Amlodipino

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, factorial de 8 semanas de duración con 1.461 pacientes con hipertensión de leve a grave (presión arterial diastólica media en sedestación ≥ 95 y ≤ 119 mmHg), el tratamiento con cada dosis combinada del medicamento de referencia que contiene telmisartán/amlodipino resultó en reducciones de la presión arterial diastólica y sistólica significativamente mayores y en tasas de control más altas en comparación con los respectivos componentes en monoterapia.

El medicamento de referencia que contiene telmisartán/amlodipino mostró una reducción en la presión arterial sistólica/diastólica relacionada con la dosis en el intervalo terapéutico de -21,8/-16,5 mmHg (40 mg/5 mg), -22,1/-18,2 mmHg (80 mg/5 mg), -24,7/-20,2 mmHg (40 mg/10 mg) y -26,4/-20,1 mmHg (80

mg/10 mg). La reducción en la presión arterial diastólica de <90 mmHg se alcanzó en el 71,6 %, el 74,8 %, el 82,1 % y el 85,3 % de los pacientes, respectivamente. Los valores están ajustados al valor basal y al país.

La mayor parte del efecto antihipertensivo se alcanzó tras 2 semanas del inicio del tratamiento. En un subconjunto de 1.050 pacientes con hipertensión de moderada a grave (PAD \geq 100 mmHg) el 32,7-51,8 % respondió suficientemente a la monoterapia tanto de telmisartán como de amlodipino. Los cambios medios observados en la presión arterial sistólica/diastólica con una terapia combinada que contenía 5 mg de amlodipino (-22,2/-17,2 mmHg con 40 mg/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg con 80 mg/5 mg) fueron comparables o superiores a los observados con 10 mg de amlodipino (-21,0/-17,6 mmHg) y se asociaron a tasas de edema significativamente más bajas (1,4 % con 40 mg/5 mg; 0,5 % con 80 mg/5 mg; 17,6 % con 10 mg de amlodipino).

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) automática realizada en un subconjunto de 562 pacientes confirmó los resultados observados con reducciones clínicas de la presión arterial sistólica y diastólica de forma consistente durante todo el periodo de dosificación de 24 horas.

En un estudio adicional multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con tratamiento activo, un total de 1.097 pacientes con hipertensión de leve a grave que no estaban controlados adecuadamente con 5 mg de amlodipino recibieron el medicamento de referencia que contiene telmisartán/amlodipino (40 mg/5 mg o 80 mg/5 mg) o amlodipino solo (5 mg o 10 mg). Tras 8 semanas de tratamiento, cada una de las combinaciones mostró superioridad estadísticamente significativa a ambas dosis de amlodipino en monoterapia en la reducción de la presión arterial sistólica y diastólica (-13,6/-9,4 mmHg, -15,0/-10,6 mmHg con 40 mg/5 mg, 80 mg/5 mg frente a -6,2/-5,7 mmHg, -11,1/-8,0 mmHg con 5 mg y 10 mg de amlodipino) y se alcanzaron unas tasas de control de la presión arterial diastólica más altas en comparación con las respectivas monoterapias (56,7 %, 63,8 % con 40 mg/5 mg y 80 mg/5 mg frente al 42 %, 56,7 % con 5 mg y 10 mg de amlodipino). Las tasas de edema fueron significativamente más bajas con 40 mg/5 mg y 80 mg/5 mg en comparación con 10 mg de amlodipino (4,4 % frente al 24,9 %, respectivamente).

En otro estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con tratamiento activo, un total de 947 pacientes con hipertensión de leve a grave que no estaban controlados adecuadamente con 10 mg de amlodipino recibieron el medicamento de referencia que contiene telmisartán/amlodipino (40 mg/10 mg o 80 mg/10 mg) o amlodipino solo (10 mg). Tras 8 semanas de tratamiento, cada una de las combinaciones mostró superioridad estadísticamente significativa a la monoterapia con amlodipino en la reducción de la presión arterial sistólica y diastólica (-11,1/-9,2 mmHg, -11,3/-9,3 mmHg con 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg frente a -7,4/-6,5 mmHg con 10 mg de amlodipino) y se alcanzaron tasas de normalización de la presión arterial diastólica más altas en comparación con la monoterapia (63,7 %, 66,5 % con 40 mg/10 mg, 80 mg/10 mg frente al 51,1 % con 10 mg de amlodipino).

En dos estudios abiertos de seguimiento a largo plazo realizados durante otros 6 meses adicionales el efecto del medicamento de referencia que contiene telmisartán/amlodipino se mantuvo durante el periodo de estudio. Adicionalmente se demostró que algunos pacientes no controlados adecuadamente con el medicamento de referencia que contiene telmisartán/amlodipino 40 mg/10 mg obtuvieron reducciones adicionales de la presión arterial mediante ajuste ascendente de la dosis al medicamento de referencia que contiene telmisartán/amlodipino 80 mg/10 mg.

La incidencia global de reacciones adversas con el medicamento de referencia que contiene telmisartán/amlodipino en el programa de ensayos clínicos fue baja con solo un 12,7 % de pacientes tratados que experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes fueron el edema

periférico y el mareo, ver también la sección 4.8. Las reacciones adversas notificadas coincidían con aquellas previstas a partir de los perfiles de seguridad de los componentes telmisartán y amlodipino. No se observaron reacciones adversas nuevas o más graves. Los acontecimientos relacionados con edema (edema periférico, edema generalizado y edema) fueron consistentemente más bajos en pacientes que recibieron el medicamento de referencia que contiene telmisartán/amlodipino en comparación con pacientes que recibieron 10 mg de amlodipino. En el ensayo de diseño factorial las tasas de edema fueron del 1,3 % con el medicamento de referencia que contiene telmisartán/amlodipino 40 mg/5 mg y 80 mg/5 mg, del 8,8 % con el medicamento de referencia que contiene telmisartán/amlodipino 40 mg/10 mg y 80 mg/10 mg y del 18,4 % con 10 mg de amlodipino. En pacientes no controlados con 5 mg de amlodipino las tasas de edema fueron del 4,4 % para 40 mg/5 mg y 80 mg/5 mg y del 24,9 % para 10 mg de amlodipino.

El efecto antihipertensivo del medicamento de referencia que contiene telmisartán/amlodipino fue similar independientemente de la edad y el sexo, y fue similar en pacientes con y sin diabetes.

No se ha estudiado el medicamento de referencia que contiene telmisartán/amlodipino en otra población de pacientes diferente a los hipertensos. Telmisartán ha sido estudiado en un gran estudio con 25.620 pacientes con elevado riesgo cardiovascular (ONTARGET).

Amlodipino ha sido estudiado en pacientes con angina crónica estable, angina vasoespástica y enfermedad arterial coronaria documentada angiográficamente.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene telmisartán/amlodipino en todos los grupos de la población pediátrica en la hipertensión (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética de la combinación a dosis fijas

La tasa y el grado de absorción de telmisartán/amlodipino son equivalentes a la biodisponibilidad de telmisartán y de amlodipino cuando se administran en comprimidos individuales.

Absorción

La absorción de telmisartán es rápida a pesar de que la cantidad absorbida varía. La biodisponibilidad media absoluta de telmisartán es aproximadamente del 50 %. Cuando telmisartán se toma con alimentos, la reducción en el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo ($AUC_{0-\infty}$) de telmisartán varía entre un 6 % (dosis de 40 mg) y un 19 % (dosis de 160 mg), aproximadamente. A las 3 horas de la administración, las concentraciones plasmáticas son similares tanto si telmisartán se toma en ayunas como si se toma con alimentos.

Tras la administración oral de dosis terapéuticas, amlodipino se absorbe bien con niveles plasmáticos máximos entre 6-12 horas tras la administración. Se ha estimado que la biodisponibilidad absoluta está entre el 64 % y el 80 %. La biodisponibilidad de amlodipino no se ve afectada por la ingesta de alimentos.

Distribución

Telmisartán se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (>99,5 %), principalmente a la albúmina y a la glucoproteína alfa-1 ácida. El volumen de distribución aparente en equilibrio (V_{dss}) medio es de aproximadamente 500 litros.

El volumen de distribución de amlodipino es de aproximadamente 21 l/kg. Estudios *in vitro* han mostrado que en los pacientes hipertensos aproximadamente el 97,5 % de amlodipino circulante está unido a proteínas plasmáticas.

Biotransformación

Telmisartán se metaboliza por conjugación para formar el glucurónido del compuesto original. El conjugado no ha mostrado actividad farmacológica.

Amlodipino se metaboliza ampliamente (aproximadamente el 90 %) en el hígado a metabolitos inactivos.

Eliminación

Telmisartán se caracteriza por una declinación farmacocinética biexponencial con una semivida de eliminación terminal de >20 horas. La concentración plasmática máxima (C_{max}) y, en un menor grado, el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo (AUC) aumentan desproporcionalmente con la dosis. No hay evidencia de acumulación clínicamente relevante de telmisartán tomado a la dosis recomendada. Las concentraciones plasmáticas fueron más altas en las mujeres que en los hombres, sin influir significativamente en la eficacia.

Después de la administración oral (e intravenosa), telmisartán es excretado casi exclusivamente en las heces principalmente como fármaco inalterado. La excreción urinaria acumulativa es <1 % de la dosis. El aclaramiento plasmático total (Cl_{tot}) es elevado (1.000 ml/min aproximadamente) comparado con el flujo sanguíneo hepático (1.500 ml/min aproximadamente).

La eliminación plasmática del amlodipino es bifásica, con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30-50 horas compatible con una dosificación una vez al día. Los niveles plasmáticos estacionarios se alcanzan tras la administración continua durante 7-8 días. El diez por ciento del amlodipino original y el 60 % de los metabolitos de amlodipino se excretan en la orina.

Linealidad/No linealidad

No se espera que la pequeña reducción del AUC para telmisartán cause una reducción de la eficacia terapéutica. No hay una relación lineal entre las dosis y los niveles plasmáticos. La C_{max} y, en menor grado, el AUC aumentan desproporcionadamente a dosis superiores a 40 mg.

Amlodipino exhibe una farmacocinética lineal.

Población pediátrica (menores de 18 años)

No se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica.

Sexo

Se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de telmisartán, con una C_{max} y un AUC aproximadamente 3 y 2 veces más elevados, respectivamente, en las mujeres en comparación con los hombres.

Edad avanzada

La farmacocinética de telmisartán no difiere entre los pacientes jóvenes y los pacientes de edad avanzada. El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en pacientes de edad avanzada y en individuos más jóvenes. El aclaramiento de amlodipino en pacientes de edad avanzada tiende a disminuir dando lugar a aumentos en el AUC y la semivida de eliminación.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada y grave, las concentraciones plasmáticas de telmisartán fueron el doble. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal en diálisis se observaron concentraciones plasmáticas más bajas. Telmisartán se une de forma elevada a las proteínas plasmáticas en individuos con insuficiencia renal y no puede eliminarse por diálisis. La semivida de eliminación no varía en pacientes con insuficiencia renal. La farmacocinética del amlodipino no se ve influenciada significativamente por la insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Los estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática mostraron un aumento de la biodisponibilidad absoluta de telmisartán hasta casi el 100 %. La semivida de eliminación de telmisartán no varía en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática poseen un aclaramiento de amlodipino disminuido ocasionando un aumento del AUC de aproximadamente el 40-60 %.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Debido a que los perfiles de toxicidad preclínica de telmisartán y de amlodipino no se solapan, no se espera una exacerbación de la toxicidad para la combinación. Esto fue confirmado en un estudio subcrónico de toxicología en ratas (13 semanas) en el que se probaron niveles de dosis de 3,2/0,8, 10/2,5 y 40/10 mg/kg de telmisartán y amlodipino.

Los datos preclínicos disponibles para los componentes de esta combinación a dosis fijas se presentan a continuación.

Telmisartán

En estudios preclínicos de seguridad, dosis que producen una exposición comparable al intervalo clínico terapéutico causaron una reducción de los parámetros de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito), alteraciones de la hemodinámica renal (aumento del nitrógeno ureico en sangre y de la creatinina) y un aumento en el potasio sérico en animales normotensos. En perros se observaron dilatación y atrofia de los túbulos renales. En ratas y perros también se detectaron lesiones de la mucosa gástrica (erosión, úlceras o inflamación). Estos efectos adversos debidos a la farmacología conocidos de estudios preclínicos con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y bloqueantes de los receptores de la angiotensina II se previnieron mediante la suplementación con solución salina oral. En ambas especies, se observó un aumento de la actividad plasmática de la renina y una hipertrofia/hiperplasia de las células renales yuxtaglomerulares. Estos cambios, que son también un efecto de clase de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y de otros bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, no parecen tener relevancia clínica.

No se observó evidencia clara de un efecto teratogénico; sin embargo, a niveles de dosis tóxicas de telmisartán se observó un efecto en el desarrollo postnatal de la descendencia como, por ejemplo, peso corporal inferior y retraso en abrir los ojos.

En estudios *in vitro* no hubo evidencia de mutagenicidad ni de actividad clastogénica relevante y no se observó evidencia de carcinogenicidad en ratas y ratones.

Amlodipino

Toxicidad para la reproducción

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han mostrado una fecha retrasada del parto, una prolongación de la duración del parto y una disminución de la supervivencia de las crías en dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada en el ser humano basada en mg/kg.

Afectación de la fertilidad

No hubo ningún efecto en la fertilidad de ratas tratadas oralmente con amlodipino maleato (machos durante 64 días y hembras durante 14 días antes del apareamiento) a dosis de hasta 10 mg de amlodipino/kg/día (aproximadamente 8 veces* la dosis máxima recomendada para humanos de 10 mg/día en base a mg/m²). En otro estudio en ratas en el que se trató a ratas macho con amlodipino besilato durante 30 días en una dosis similar a la dosis en humanos basada en mg/kg, se observó una disminución de la concentración plasmática de hormona folículo-estimulante y de testosterona y una disminución de la densidad de espermatozoides y del número de espermátides maduras y de células de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis

Ratas y ratones tratados con amlodipino en la dieta durante dos años, a concentraciones calculadas para proporcionar unos niveles de dosis diaria de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día, no mostraron signos de carcinogenicidad. La dosis más alta (en ratones, similar a, y en ratas, dos veces mayor* que la dosis clínica máxima recomendada de 10 mg basada en mg/m²) estaba próxima a la dosis máxima tolerada en ratones pero no en ratas.

Los estudios de mutagenicidad no mostraron efectos relacionados con el fármaco a nivel génico ni cromosómico.

*Basada en un peso del paciente de 50 kg

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Crospovidona
Óxido de hierro amarillo (E172)
Estearato de magnesio
Almidón de maíz
Manitol
Meglumina
Povidona K25
Sílice coloidal anhidra
Hidróxido de sodio
Almidón pregelatinizado

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de Al/OPA/Al/PVC en envases de 14, 28, 30, 56, 90 y 98 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva B.V.
Swensweg 5,
2031GA Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

87953

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

Julio 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/ 2024

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/>).