FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Telmisartán/Amlodipino Krka 80 mg/5 mg comprimidos
Telmisartán/Amlodipino Krka 80 mg/10 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Telmisartán/Amlodipino Krka 80 mg/5 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 80 mg de telmisartán y 5 mg de amlodipino (como amlodipino besilato).

Telmisartán/Amlodipino Krka 80 mg/10 mg comprimidos
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 Krka 80mg/5mg: Comprimidos ovalados, biconvexos de color naranja claro, con posibles puntos claros u oscuros, marcados con N3 en una de las caras. Dimensiones del comprimidos: 17 mm.

Telmisartán/Amlodipino Krka 80mg/10mg: Comprimidos ovalados, biconvexos, de color amarillo amarronado, con posibles puntos claros u oscuros, marcados con N4 en una de las caras. Dimensiones del comprimido: 17 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Telmisartán/Amlodipino Krka está indicado como terapia de sustitución para el tratamiento de pacientes con hipertensión esencial ya controlados con telmisartán y amlodipino administrados simultáneamente con el mismo nivel de dosis que en la combinación.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Telmisartán/Amlodipino Krka es un comprimido al día.

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

Antes de cambiar a Telmisartán/Amlodipino Krka el paciente debe estar controlado con dosis estables de los componentes individuales administradas concomitantemente. Cuando se realice el cambio la dosis de Telmisartán/Amlodipino Krka ha de basarse en la dosis de los componentes individuales de la combinación.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La dosis diaria máxima recomendada de amlodipino es 10 mg y de telmisartán 80 mg.

Poblaciones especiales

Edad avanzada (> 65 años)
No es necesario un ajuste de dosis para pacientes de edad avanzada, pero el aumento de la dosis debe realizarse con cuidado (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal
No se requiere ajuste de la posología para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Se dispone de experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal grave o hemodiálisis. Se recomienda precaución ya que amlodipino y telmisartán no son dializables.

Insuficiencia hepática
Telmisartán/Amlodipino Krka está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).
En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, no se han establecido recomendaciones de dosificación, por lo tanto, Telmisartán/Amlodipino Krka debe administrarse con precaución. Para telmisartán en tales pacientes, 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
Telmisartán/Amlodipino Krka puede ser administrado con o sin alimentos. Se recomienda tomar, Telmisartán/Amlodipino Krka con líquido.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Trastornos obstructivos biliares.
- Insuficiencia hepática grave.
- Hipotensión grave.
- Shock (incluyendo shock cardiogénico).
- Obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo (p. ej. estenosis valvular aórtica severa).
- Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto de miocardio.
- El uso concomitante de telmisartán/amlodipino con medicamentos con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m^2) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

Embarazo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No se debe iniciar ningún tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, 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, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Insuficiencia hepática

Telmisartán/Amlodipino Krka no debe administrarse a pacientes con colestasis, trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3) ya que el telmisartán se elimina principalmente con la bilis. Se puede esperar que estos pacientes tengan un aclaramiento hepático reducido para telmisartán. La vida media de amlodipino es prolongada y los valores de AUC son más altos en pacientes con función hepática alterada; las recomendaciones de dosificación no han sido establecidas.
Telmisartán/Amlodipino Krka solo debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

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 riesgo aumentado de hipotensión grave e insuficiencia renal.

Insuficiencia renal y trasplante renal

Cuando se emplea telmisartán/amlodipino en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda la monitorización periódica de los niveles séricos de potasio y creatinina. No se dispone de experiencia respecto a la administración de telmisartán/amlodipino en pacientes que han sufrido un trasplante renal reciente. Telmisartán y amlodipino no son dializables.

Hipovolemia intravascular

En pacientes con depleción de volumen y/o sodio, ocasionada por un tratamiento intensivo con diuréticos, por una dieta restrictiva en sal, por diarreas o vómitos, puede producirse una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de telmisartán/amlodipino. La depleción de volumen y/o sodio deben ser corregidas antes de iniciar la administración de telmisartán/amlodipino.

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskireno 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 enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskireno (ver secciones 4.5 y 5.1).
Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar 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.
No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Otras situaciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En pacientes cuyo tono vascular y 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), se ha asociado el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema 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.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

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

Insuficiencia cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca deben seguir el tratamiento con precaución. En un estudio a largo plazo de amlodipino controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clase III y IV de la NYHA) amlodipino se asoció a un aumento de edemas pulmonares a pesar de no observarse diferencias significativas en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca comparado con placebo (ver sección 5.1). Los bloqueadores de los canales de calcio, incluido el amlodipino, deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y 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 monitorización 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 el 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 otros episodios clínicos concurrentes.

Debe evaluarse la relación beneficio riesgo cuando se valore la posibilidad de utilizar concomitantemente medicamentos que afectan el 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 el sistema renina-angiotensina-aldosterona y/o suplementos de potasio. Los medicamentos o grupos terapéuticos que pueden producir hiperpotasemia son sustitutivos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2), heparina, inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus) y trimetoprima.
- Otros episodios clínicos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, empeoramiento de la función renal, empeoramiento repentino de la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

enfermedad renal (por ejemplo, enfermedades infecciosas), lisis celular (por ejemplo isquemia aguda de las extremidades, rabdomiólisis, traumatismo extenso).

Se recomienda la estrecha monitorización de los niveles de potasio en suero en estos pacientes (ver sección 4.5).

Diferencias étnicas

Como se observó para los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, el telmisartán y los otros antagonistas de los receptores de angiotensina II son aparentemente menos efectivos para reducir la presión sanguínea en personas de raza negra que en personas de raza no negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia de estados de baja renina en la población de hipertensos negros.

Otras

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.

La seguridad y eficacia del amlodipino en las crisis hipertensivas no se ha establecido.

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

Sodio
Este medicamento 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

Interacciones relacionadas con telmisartán

Digoxina

Cuando se administró telmisartán conjuntamente con digoxina se observaron aumentos medios en el pico de la concentración plasmática (49 %) y en el valle de la concentración plasmática (20 %) de digoxina. Al iniciar, ajustar e interrumpir el tratamiento con telmisartán, se deben monitorizar los niveles de digoxina para mantenerlos en el rango terapéutico.

Al igual que con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, telmisartán puede provocar hiperpotasemia (ver sección 4.4). El riesgo puede aumentar en caso de combinación de tratamiento con otros medicamentos que también pueden provocar hiperpotasemia (sustitutos de sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2), heparina, inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus) y trimetoprim).

La aparición de hiperpotasemia depende de los factores de riesgo asociados. El riesgo aumenta en el caso de las combinaciones de tratamiento mencionadas anteriormente. El riesgo es particularmente alto en combinación con diuréticos ahorradores de potasio y cuando se combina con sustitutos de sal que contienen potasio. Una combinación con inhibidores de la ECA o AINE, por ejemplo, presenta un riesgo menor siempre que se sigan estrictamente las precauciones de uso.

Uso concomitante no recomendado

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, tales como 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 sustitutivos de la sal que contienen potasio pueden conducir a un aumento significativo de los niveles de potasio en suero. Si está indicado el uso concomitante debido a hipopotasemia documentada, deben utilizarse con precaución y debe monitorizarse con frecuencia el nivel de potasio en suero.

Litio

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

Uso concomitante que requiere precaución

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

El tratamiento con 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 antagonistas de los receptores de la angiotensina II.
En algunos pacientes con función renal alterada (por ejemplo pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal alterada), la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y medicamentos inhibidores de la ciclooxigenasa puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo 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 monitorización de la función renal al 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 la AUC_{0-24} y C_{max} de ramipril y ramiprilato. Se desconoce la relevancia de esta observación.

Diuréticos (diuréticos de tiazida o de asa)

El tratamiento previo con dosis altas de diuréticos como furosemida (diurético de asa) e hidroclorotiazida (diurético de tiazida) puede provocar una disminución del volumen y un riesgo de hipotensión al iniciar la terapia con telmisartán.

A tener en cuenta en el uso concomitante

Otros medicamentos antihipertensivos

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Con base en sus propiedades farmacológicas, se puede esperar que los siguientes medicamentos puedan potenciar los efectos hipotensivos de todos los antihipertensivos, incluyendo telmisartán: Baclofeno, amifostina. Además, la hipotensión ortostática puede verse agravada por el alcohol, los barbitúricos, los narcóticos o los antidepresivos.

Corticosteroides (administración sistémica)

Disminución del efecto antihipertensivo

Interacciones relacionadas con amlodipino

Efectos de otros medicamentos sobre amlodipino

Inhibidores del CYP3A4
El uso concomitante de amlodipino con inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azoles, macrólidos como eritromicina o claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo de la exposición a amlodipino, lo que aumenta el riesgo de hipotensión. La traducción clínica de estas variaciones farmacocinéticas puede ser más pronunciada en los ancianos. La monitorización clínica y el ajuste de la dosis pueden ser necesarios.

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 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]).

Pomelo y zumo de pomelo
La administración de amlodipino con pomelo o zumo de pomelo no está recomendada en pacientes puesto que la biodisponibilidad del amlodipino puede aumentar en algunos de ellos y puede dar lugar a un aumento del efecto hipotensor.

Dantroleno (infusión)
En animales, la fibrilación ventricular letal y el colapso cardiovascular se observan en asociación con hiperpotasemia después de la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración concomitante de bloqueadores del canal de calcio como el amlodipino en pacientes susceptibles de hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Efectos de amlodipino sobre otros medicamentos

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

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 de tacrolimus, la administración de amlodipino en un paciente tratado con tacrolimus requiere monitorizar los niveles de tacrolimus en sangre y ajustar la dosis de tacrolimus cuando sea necesario.

Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR)
Los inhibidores mTOR como sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos de CYP3A. El amlodipino es un inhibidor débil de CYP3A. Con el uso concomitante de los inhibidores mTOR, el amlodipino puede aumentar la exposición a los inhibidores mTOR.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 monitorización de los niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante renal que tomen amlodipino, y deben realizarse las reducciones necesarias en la dosis de ciclosporina.

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El uso de Telmisartán/Amlodipino Krka no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4).

Telmisartán/Amlodipino Krka está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, debido al telmisartán (ver secciones 4.3 y 4.4).

Telmisartán

No hay datos adecuados sobre el uso de telmisartán en mujeres embarazadas. Los estudios 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 de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II, las pacientes que estén planeando 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, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los antagonistas de los receptores de angiotensina II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a antagonistas de los receptores de 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 antagonistas de los receptores de 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 sido tratadas con antagonistas de los receptores de angiotensina II deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Amlodipino

La seguridad de amlodipino en mujeres embarazadas no se ha establecido.
En estudios con animales, se ha mostrado toxicidad para la reproducción en altas dosis (ver sección 5.3)

Lactancia

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se recomienda no administrar Telmisartán/Amlodipino Krka durante este periodo y cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

No hay información disponible sobre el uso de telmisartán durante la lactancia.

Amlopidino 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.

Fertilidad

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

Amlodipino
En pacientes tratados con antagonistas de los canales del calcio se han observado cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides.
Los datos clínicos son insuficientes con respecto al efecto potencial de la amlodipino en la fertilidad. En un estudio con ratas, se encontraron efectos adversos en la fertilidad masculina (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Telmisartán/Amlodipino Krka puede tener una influencia menor o moderada en la capacidad para conducir y usar máquinas. Al conducir vehículos o utilizar maquinaria, se debe tener en cuenta que, en ocasiones, pueden producirse mareos o somnolencia cuando se toma terapia antihipertensiva, como Telmisartán/Amlodipino Krka. Si los pacientes que toman amlodipino sufren mareos, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, la capacidad de reaccionar puede verse afectada. Se recomienda precaución especialmente al comienzo del tratamiento.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Telmisartán
Las reacciones adversas graves incluyen reacciones anafilácticas y angioedema que pueden ocurrir con poca frecuencia (≥1/10.000 a <1/1.000) e insuficiencia renal aguda.

La incidencia global de reacciones adversas informadas con telmisartán fue generalmente comparable a placebo (41,4% frente a 43,9%) en ensayos controlados en pacientes tratados por hipertensión. La incidencia de reacciones adversas no estuvo relacionada con la dosis y no mostró ninguna correlación con el sexo, la edad o la raza de los pacientes. El perfil de seguridad de telmisartán en pacientes tratados para la reducción de la morbilidad cardiovascular fue consistente con el obtenido en pacientes hipertensos.

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se han acumulado a partir de ensayos clínicos controlados en pacientes tratados por hipertensión y de informes posteriores a la comercialización. La lista también tiene en cuenta las reacciones adversas graves y las reacciones adversas que conducen a la interrupción informadas en tres estudios clínicos a largo plazo que incluyen 21.642 pacientes tratados con telmisartán para la reducción de la morbilidad cardiovascular durante hasta seis años.

Amlodipino
Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento son somnolencia, mareos, dolor de cabeza, palpitaciones, sofocos, dolor abdominal, náuseas, hinchazón del tobillo, edema y fatiga.

Tabla de reacciones adversas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las reacciones adversas han sido ordenadas según sus frecuencias utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥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.

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	**Efecto no deseado**	Frecuencia	
		Amlodipino	**Telmisartán**
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario incluyendo cistitis, infección del tracto respiratorio superior incluyendo faringitis y sinusitis	-	Poco frecuente
	Septicemia incluyendo desenlace mortal[1]	-	Rara
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	-	Poco frecuente
	Eosinofilia	-	Rara
	Trombocitopenia	Muy rara	Rara
	Leucocitopenia	Muy rara	-
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad	-	Rara
	Reacciones alérgicas	Muy rara	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperpotasemia	-	Poco frecuente
	Hipoglucemia (en pacientes diabéticos)		Rara
	Hiperglucemia	Muy rara	-
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio	Poco frecuente	Poco frecuente
	Cambios de humor (incluidos ansiedad)	Poco frecuente	
	Ansiedad	-	Rara
	Confusión	Rara	-
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	Frecuente	Rara
	Mareos	Frecuente	-
	Dolor de cabeza (especialmente al comienzo del tratamiento)	Frecuente	Poco frecuente
	Temblor, disgeusia, hipoestesia, parestesia	Poco frecuente	-
	Síncope	Poco frecuente	Poco frecuente
	Hipertonía, neuropatía periférica	Muy rara	-

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Síndrome extrapiramidal	No conocida	-
Trastornos oculares	molestias visuales (incluida la diplopía)	Frecuente	Rara
Trastornos del oído o del laberinto	Tinitus	Poco frecuente	-
	Vértigo	-	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Frecuente	-
	Bradicardia	Poco frecuente	Poco frecuente
	Taquicardia	-	Rara
	Arritmia (incluyendo taquicardia ventricular y fibrilación auricular)	Poco frecuente	-
	Infarto de miocardio	Muy rara	-
Trastornos vasculares	Enrojecimiento	Frecuente	
	Hipotensión	Poco frecuente	Poco frecuente[2]
	Hipotensión ortostática	-	Poco frecuente
	Vasculitis	Muy rara	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuente	Poco frecuente
	Rinitis	Poco frecuente	-
	Tos	Poco frecuente	Poco frecuente
	Enfermedad pulmonar instersticial		Muy rara[4]
Trastornos gastrointestinales	Cambios en los hábitos intestinales (incluyendo diarrea y estreñimiento), náusea	Frecuente	-
	Dolor abdominal, dispepsia	Frecuente	Poco frecuente
	Diarrea, flatulencia	-	Poco frecuente
	Vómitos	Poco frecuente	Poco frecuente
	Sequedad de boca	Poco frecuente	Rara
	Malestar estomacal, disgeusia	-	Rara
	Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival	Muy rara	-
Transtornos hepatobiliares	Hepatitis	Muy rara	
	Función hepática anormal/trastornos del hígado	-	Rara[3]
	Ictericia	Muy rara	-
	Elevación de las enzimas hepáticas	Muy rara*	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria	Poco frecuente	Rara
	Alopecia, púrpura, decoloración cutánea, exantema	Poco frecuente	-
	Prurito, erupción	Poco frecuente	Poco frecuente

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Hiperdrosis	Poco frecuente	Poco frecuente
	Eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad	Muy rara	-
	Eccema, eritema, urticaria, erupción medicamentosa, erupción cutánea tóxica	-	Rara
	Angioedema	Muy rara	Rara
	Necrólisis epidérmica tóxica	No conocida	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Hinchazón de tobillo, calambres musculares	Frecuente	-
	Mialgia	Poco frecuente	Poco frecuente
	Dolor de espalda	Poco frecuente	Poco frecuente
	Artralgia	Poco frecuente	Rara
	Espasmos musculares	-	Poco frecuente
	Dolor en las extremidades, dolor en los tendones (síntomas parecidos a tendinitis)	-	Rara
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal incluyendo fallo renal agudo	-	Poco frecuente
	Desórdenes de la micción, nocturia, aumento de la frecuencia urinaria	Poco frecuente	-
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Disfunción eréctil, ginecomastia	Poco frecuente	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema	Muy frecuente	-
	Fatiga	Frecuente	-
	Astenia	Frecuente	Poco frecuente
	Dolor en el pecho	Poco frecuente	Poco frecuente
	Malestar, dolor	Poco frecuente	-
	Enfermedad pseudogripal	-	Rara
Exploraciones complementarias	Aumento de peso, dismunición de peso	Poco frecuente	-
	Aumento de la creatinina en sangre	-	Poco frecuente
	Disminución de la hemoglobina, aumento del ácido úrico en sangre, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la creatinina fosfoquinasa en sangre	-	Rara

1, 2, 3, 4: para descripción más detallada, por favor ver sub-sección “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

* Mayormente consistente con colestasis

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Septicemia
En el ensayo PRoFESS, se observó una mayor incidencia de sepsis con telmisartán en comparación con placebo. El evento puede ser un hallazgo casual o estar relacionado con un mecanismo actualmente desconocido (ver también la sección 5.1).

Hipotensión
Esta reacción adversa se informó como común en pacientes con presión arterial controlada que fueron tratados con telmisartán para la reducción de la morbilidad cardiovascular además de la atención estándar.

Función hepática anormal / trastorno hepático
La mayoría de los casos de función hepática anormal / trastorno hepático de la experiencia posterior a la comercialización se produjo en pacientes japoneses. Los pacientes japoneses son más propensos a experimentar estas reacciones adversas.

Enfermedad pulmonar intersticial
Se han informado casos de enfermedad pulmonar intersticial a partir de la experiencia posterior a la comercialización en asociación temporal con la ingesta de telmisartán. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal.

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: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Hay información limitada disponible con respecto a la sobredosis en humanos.

Síntomas
Las manifestaciones más destacadas en caso de sobredosis de telmisartán fueron hipotensión y taquicardia; también se han notificado bradicardia, mareo, aumento de la creatinina sérica y fallo renal agudo.
Los datos disponibles sugieren que la sobredosis grave podría provocar una vasodilatación periférica excesiva y posiblemente taquicardia refleja. Se han notificado casos de hipotensión sistémica marcada y probablemente prolongada que pueden llegar incluso al 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 monitorización estrecha y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. El tratamiento depende del tiempo transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas. Entre las medidas sugeridas se incluye 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 monitorizarse con frecuencia la creatinina y los electrólitos 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Un vasoconstrictor puede ser útil para restaurar el tono vascular y la presión arterial, siempre que no haya contraindicaciones para su uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos del bloqueo del canal de calcio. Como el amlodipino está unido a proteínas, es probable que la diálisis no sea beneficiosa. El telmisartán no se elimina por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Telmisartán

Mecanismo de acción

Telmisartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (tipo AT_1), eficaz por vía oral. Telmisartán desplaza a la angiotensina II, con una afinidad muy elevada, de su lugar de unión al receptor subtipo AT_1, el cual es responsable de las conocidas acciones de la angiotensina II. Telmisartán no presenta ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT_1. Telmisartán se une selectivamente al receptor AT_1. La unión es de larga duración. Telmisartán no muestra una afinidad destacable por otros receptores, incluyendo los AT_2 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 los efectos adversos mediados por 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 inhibidor se mantiene durante 24 horas y es todavía medible hasta las 48 horas.

Seguridad y eficacia clínica

Tratamiento de hipertensión esencial

Después de la administración de la primera dosis de telmisartán, el inicio de la actividad antihipertensiva se produce gradualmente 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 hasta 24 horas después de la administración, incluso durante las últimas 4 horas previas a la administración siguiente, tal como se demuestra por mediciones ambulatorias de la presión arterial. Esto se confirma por mediciones de la relación valle/pico constantemente por encima del 80 %, observada después de dosis de 40 y 80 mg de telmisartán en estudios clínicos controlados con placebo. Existe una tendencia aparente de una relación entre la dosis y el tiempo a la recuperación de la presión sistólica basal. En cuanto a esto se refiere, los datos de la presión diastólica son inconsistentes.

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 otras clases de antihipertensivos (tal como se demostró en ensayos clínicos en los cuales se comparó telmisartán con amlodipino, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida y lisinopril).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Después de la interrupción brusca del tratamiento con telmisartán, la presión arterial retorna gradualmente a los valores pre-tratamiento 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.

Prevención cardiovascular

ONTARGET (ONgoing Telmisartán solo y en combinación con Ramipril Global Endpoint Trial) comparó los efectos de telmisartán, ramipril y la combinación de telmisartán y ramipril en los resultados cardiovasculares en 25620 pacientes de 55 años o más con antecedentes de enfermedad arterial coronaria, accidente cerebrovascular, AIT, enfermedad arterial periférica o diabetes mellitus tipo 2 acompañada de evidencia de daño de órganos terminales (p. ej., retinopatía, hipertrofia ventricular izquierda, macro o microalbuminuria), que es una población con riesgo de eventos cardiovasculares.

Los pacientes fueron aleatorizados a uno de los tres grupos de tratamiento siguientes: telmisartán 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), o la combinación de telmisartán 80 mg más ramipril 10 mg (n = 8502), y seguido por un tiempo de observación promedio de 4,5 años.

Telmisartán mostró un efecto similar al ramipril en la reducción del punto final compuesto primario de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva. La incidencia del punto final primario fue similar en los grupos de telmisartán (16,7%) y ramipril (16,5%). La relación de riesgo para telmisartán frente a ramipril fue 1,01 (97,5% IC 0,93 - 1,10; p (no inferioridad) = 0,0019 con un margen de 1,13). La tasa de mortalidad por todas las causas fue del 11,6% y 11,8% entre los pacientes tratados con telmisartán y ramipril, respectivamente.

Se encontró que telmisartán es igualmente efectivo al ramipril en el criterio de valoración secundario preespecificado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal [0,99 (97,5% IC 0,90 - 1,08), p (no inferioridad) = 0,0004], el punto final primario en el estudio de referencia HOPE (Estudio de Evaluación de Prevención de los Resultados del Corazón), que había investigado el efecto de ramipril versus placebo.

TRANSCEND aleatorizó a pacientes intolerantes a ACE-I con criterios de inclusión similares a ONTARGET a telmisartán 80 mg (n = 2954) o placebo (n = 2972), ambos administrados además de la atención estándar. La duración media del seguimiento fue de 4 años y 8 meses. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia del punto final primario compuesto (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva) [15,7% en el telmisartán y 17,0% en los grupos placebo con una relación de riesgo de 0,92 (IC 95% 0,81 - 1,05, p = 0,22)]. Hubo pruebas de un beneficio de telmisartán en comparación con placebo en el criterio de valoración compuesto secundario preespecificado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal [0,87 (IC del 95%: 0,76 a 1,00; p = 0,048)]. No hubo evidencia de beneficio en la mortalidad cardiovascular (cociente de riesgos instantáneos 1,03, IC del 95%: 0,85 a 1,24).

La tos y el angioedema se notificaron con menos frecuencia en los pacientes tratados con telmisartán que en los pacientes tratados con ramipril, mientras que la hipotensión se informó con mayor frecuencia con telmisartán.

La combinación de telmisartán con ramipril no agregó un beneficio adicional sobre ramipril o telmisartán solo. La mortalidad CV y la mortalidad por todas las causas fueron numéricamente más altas con la combinación. Además, hubo una incidencia significativamente mayor de hipercalemia, insuficiencia renal, hipotensión y síncope en el brazo de combinación. Por lo tanto, no se recomienda el uso de una combinación de telmisartán y ramipril en esta población.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En el ensayo "Prevención del régimen para evitar eficazmente los segundos accidentes cerebrovasculares" (PRoFESS) en pacientes de 50 años en adelante, que recientemente experimentaron ACV, se observó una mayor incidencia de sepsis para telmisartán en comparación con placebo, 0,70% vs. 0,49% [RR 1,43 (Intervalo de confianza del 95% 1,00 - 2,06)]; la incidencia de casos de sepsis fatal aumentó en pacientes que tomaron telmisartán (0,33%) frente a pacientes que tomaron placebo (0,16%) [RR 2,07 (intervalo de confianza del 95%: 1,14 - 3,76)]. El aumento observado en la tasa de ocurrencia de sepsis asociada con el uso de telmisartán puede ser un hallazgo fortuito o estar relacionado con un mecanismo que no se conoce actualmente.

Dos grandes ensayos aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartán Alone y en combinación con Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) han examinado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con una angiotensina Bloqueador del receptor II.
ONTARGET fue un estudio llevado a cabo en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2, acompañados por evidencia de daño al órgano final. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.
Estos estudios no han mostrado un efecto beneficioso significativo sobre los resultados renales y / o cardiovasculares y la mortalidad, mientras que se observó un aumento del riesgo de hipercalemia, lesión renal aguda y/o hipotensión en comparación con la monoterapia. Dadas sus propiedades farmacodinámicas similares, estos resultados también son relevantes para otros inhibidores de la ECA y bloqueadores del receptor de angiotensina II.
Por lo tanto, los inhibidores de la ECA y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II no deben utilizarse concomitantemente en pacientes con nefropatía diabética.
ALTITUDE (ensayo de aliskireno en diabetes tipo 2 utilizando puntos finales cardiovasculares y renales) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de agregar aliskireno a un tratamiento estándar de un inhibidor de la ECA o un bloqueador del receptor de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal, enfermedad cardiovascular o ambas. El estudio finalizó temprano debido a un mayor riesgo de resultados adversos. La muerte cardiovascular y el accidente cerebrovascular fueron numéricamente más frecuentes en el grupo aliskireno que en el grupo placebo y los eventos adversos y los eventos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) se informaron con mayor frecuencia en el grupo aliskireno que en el grupo placebo.

Amlodipino

Amlodipino es un inhibidor del flujo de iones de calcio del grupo de las dihidropiridinas (bloqueador de los canales lentos de calcio o antagonista de los iones de calcio) e inhibe el flujo transmembrana de los iones de calcio hacia el músculo cardiaco y el músculo liso vascular.

El mecanismo de la acción antihipertensiva del amlodipino se basa en un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular. No se ha determinado totalmente 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En pacientes hipertensos, la dosificación una vez al día produce reducciones clínicamente significativas de la presión arterial en las posiciones supina y erecta durante las 24 horas del día. Debido al comienzo lento de la acción, la hipotensión aguda no es una característica de la administración del amlodipino.

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

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 enfermedad arterial coronaria (CAD)

La eficacia de amlodipino en la prevención de eventos clínicos en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) se ha evaluado en un estudio independiente, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de pacientes de 1997; Comparación de Amlodipine vs. Enalapril para limitar las ocurrencias de trombosis (CAMELOT). De estos pacientes, 663 fueron tratados con amlodipino 5-10 mg, 673 pacientes fueron tratados con enalapril 10-20 mg, y 655 pacientes fueron tratados con placebo, además de la atención estándar de estatinas, betabloqueantes, diuréticos y aspirina, para 2 años. Los resultados clave de eficacia se presentan en la Tabla 1. Los resultados indican que el tratamiento con amlodipino se asoció con menos hospitalizaciones por angina y procedimientos de revascularización en pacientes con CAD.

Table 1. Incidencia de resultados clínicos significativos para CAMELOT

	Tasas de eventos cardiovasculares, No. (%)			Amlodipino vs. Placebo	
Resultados	Amlodipino	Placebo	Enalapril	Hazard Ratio (95% CI)	*P* Value
Resultado principal					
Eventos adversos 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
Hospitalizacion por angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Infarto de miocardio 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
Paro cardíaco resucitado	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Enfermedad vascular	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

periférica de nueva aparición					

Abreviaturas: ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; CI: intervalo de confianza; AIT: ataque isquémico transitorio.

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca

Estudios hemodinámicos y estudios clínicos controlados basados en pruebas de ejercicio realizados en pacientes con insuficiencia cardiaca clase II-IV de la NYHA, han demostrado que amlodipino no ocasiona deterioro clínico cuando se evalúan sus efectos mediante 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 cardiaca 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 y o mortalidad y morbilidad combinadas en pacientes con insuficiencia cardiaca.

En un estudio de seguimiento, a largo plazo de amlodipino controlado con placebo (PRAISE-2) en pacientes con insuficiencia cardiaca clase III y IV de la NYHA sin síntomas clínicos o resultados objetivos sugestivos de enfermedad isquémica subyacente, con dosis estables de los inhibidores de la ECA, digitálicos y diuréticos, amlodipino no tuvo ningún efecto en la mortalidad total o cardiovascular. En esta misma población, amlodipino fue asociado con un incremento de reportes de edema pulmonar a pesar de no haber ninguna diferencia significativa en la incidencia de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca con respecto a placebo.

Tratamiento para prevenir el ataque cardíaco (ALLHAT)

Un estudio de morbimortalidad aleatorizado, doble ciego llamado el antihipertensivo y reductor de lípidos tratamiento para prevenir Heart Attack Trial (ALLHAT) se realizó para comparar las terapias con medicamentos más nuevos: amlodipino 2,5-10 mg /d (bloqueador de los canales de calcio) o lisinopril 10-40 mg /d (inhibidor de la ECA) como terapias de primera línea a la del diurético tiazídico, clortalidona 12,5-25 mg/d en la hipertensión leve a moderada.

Un total de 33.357 pacientes hipertensos de 55 años o más fueron aleatorizados y seguidos durante una media de 4,9 años. Los pacientes tenían al menos un factor de riesgo de CHD adicional, que incluía: infarto de miocardio previo o ictus (> 6 meses antes del reclutamiento) o documentación de otras ECV ateroscleróticas (51,5% en general), diabetes tipo 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg /dL (11,6%), hipertrofia ventricular izquierda diagnosticada por electrocardiograma o ecocardiografía (20,9%), tabaquismo actual (21,9%).

El punto final primario fue un compuesto de cardiopatía coronaria fatal o infarto de miocardio no mortal. No hubo diferencias significativas en el punto final primario entre la terapia basada en amlodipino y la terapia basada en clortalidona: RR 0,98 IC del 95% (0,90-1,07) p = 0,65. Entre los criterios de valoración secundarios, la incidencia de insuficiencia cardíaca (componente de un criterio combinado cardiovascular combinado) fue significativamente mayor en el grupo de amlodipino en comparación con el grupo de la clortalidona (10,2% frente a 7,7%, RR 1,38; IC del 95% [1,25-1,52] p <0.001). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas entre la terapia basada en amlodipino y la terapia basada en clortalidona. RR 0,96 IC del 95% [0,89-1,02] p = 0,20

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Telmisartán

Absorción

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La absorción de telmisartán es rápida a pesar de que la cantidad absorbida varía. La biodiponibilidad media absoluta para telmisartán es del 50 %. Cuando telmisartán se toma con alimentos, la reducción en la curva del área bajo la curva 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 o con alimentos.

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.

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

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

Eliminación
Telmisartán se caracteriza por una declinación farmacocinética biexponencial con una semivida de eliminación terminal de > 20 horas. La concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) y, en un menor grado, el área bajo la curva (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 mujeres que en 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 el < 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).

Poblaciones especiales

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

Edad avanzada
La farmacocinética de telmisartán no difiere entre los pacientes jóvenes y en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal de moderada a 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.

Insuficiencia hepática
Los estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática mostraron un aumento de la biodisponibilidad absoluta hasta casi el 100 %. La semivida de eliminación no varía en pacientes con insuficiencia hepática.

Amlodipino

Absorción, distribución, unión a proteínas plasmáticas

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 %.
El volumen de distribución de amlodipino es aproximadamente 21 l/kg. Estudios *in vitro* han mostrado que en los pacientes hipertensos aproximadamente el 97,5 % del amlodipino circulante está unido a proteínas plasmáticas.
La biodisponibilidad del amlodipino no se ve afectada por la ingesta de alimentos.

Biotransformación/eliminación
La eliminación plasmática de amlodipino tiene una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 35-50 horas con una dosificación una vez al día. Amlodipino se metaboliza ampliamente en el hígado a metabolitos inactivos. El 10% del amlodipino original y el 60 % de los metabolitos del amlodipino se excretan en la orina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática
Se dispone de datos clínicos muy limitados sobre la administración de amlodipino 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 %.

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. Los aumentos en el AUC y la semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron los esperados para el grupo de edad del paciente estudiado.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Telmisartán
En estudios preclínicos de seguridad, dosis que producen una exposición comparable al rango terapéutico causaron una reducción de los parámetros de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito), alteraciones de la hemodinámica renal (aumento de la creatinina y nitrógeno ureico en sangre), así como un aumento en el potasio sérico en animales normotensos. En perros se observaron dilatación y atrofia de 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 del compuesto, conocidos de estudios preclínicos con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II se pudieron prevenir mediante la suplementación con suero oral salino.

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 la clase de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no tienen relevancia clínica.

No se observó evidencia clara de un efecto teratógeno, 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 y actividad clastogénica relevante y no se observó evidencia de carcinogenicidad en ratas y ratones.

Amlodipino

Toxicidad para la reproducción

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Disfunción 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 10 veces la dosis máxima recomendada para humanos de 10 mg/día en base a mg/m^2). 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 foliculoestimulante y de testosterona así como una disminución de la densidad de espermatozoides y del número de espermátidas maduras y 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, similares, y en ratas, dos veces mayor* que la dosis clínica máxima recomendada de 10 mg basada en mg/m^2) 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

Povidona K30
Hidróxido de sodio
Manitol
Celulosa microcristalina
Meglumina
Croscarmelosa de sodio
Óxido de hierro amarillo (E172)
Estearato de magnesio (E470b)
Óxido de hierro rojo (E172) *[solo para 80 mg/5 mg]*

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 humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

80 mg/5 mg y 80 mg/10 mg

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Blíster (lámina OPA / Alu / PVC - lámina de aluminio): 28, 30 y 100 comprimidos, en un envase.
Blíster de dosis unitaria perforada (lámina OPA / Alu / PVC - lámina de aluminio): 28 x 1, 30 x 1 y 100 x 1, en un envase.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Telmisartán/Amlodipino Krka 80 mg/5 mg: 82.824
Telmisartán/Amlodipino Krka 80 mg/10 mg: 82.823

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

Fecha de la primera autorización: 26 Enero 2018
Fecha de la última renovación: 19 Octubre 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2026

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios