



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

TELMISARTAN - AMLODIPINO

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de los receptores de angiotensina II y antagonistas de los canales del calcio.

Código ATC: C09DB04.

3.1. Farmacodinamia

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

La asociación de estos componentes tiene un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que la administración única de cada uno de los componentes. La combinación a dosis fija administrada una vez al día produce reducciones eficaces y constantes de la presión arterial dentro de las 24 horas del rango de dosis terapéutica.

Telmisartán

Es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (tipo AT₁), activo por vía oral. 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. 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 sobre estimulación por la angiotensina II, cuyos niveles están aumentados por telmisartán. Los niveles plasmáticos de aldosterona son disminuidos por telmisartán.

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, 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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

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.

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 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 dihidropiridina y no-dihidropiridina. Amlodipino es relativamente vaso selectivo, 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 las 24 horas del día. 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.

3.2. Farmacocinética

Farmacocinética de la combinación a dosis fijas (CDF)

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

Absorción

Telmisartán

La absorción es rápida a pesar de que la cantidad absorbida varía. La biodisponibilidad 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.

Amlodipino

Tras la administración oral de dosis terapéuticas, 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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

Distribución

Telmisartán

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

Amlodipino

El volumen de distribución es de 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.

Biotransformación

Telmisartán

Se metaboliza por conjugación al glucurónido de la sustancia original. No se ha demostrado actividad farmacológica para el conjugado.

Amlodipino

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

Eliminación

Telmisartán

Se caracteriza por una declinación farmacocinética biexponencial con una vida media de eliminación terminal mayor o igual 20 horas. La concentración plasmática máxima (C_{max}) 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 menor al 1% de la dosis. El aclaramiento plasmático total (Cl_B) es elevado (1.000 mL/min aproximadamente) comparado con el flujo sanguíneo hepático (1.500 mL/min aproximadamente).

Amlodipino

La eliminación plasmática es bifásica, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 30 - 50 horas con una dosificación una vez al día. Los niveles plasmáticos estacionarios se alcanzan tras la administración continua durante 7 - 8 días. El 10% del amlodipino inalterado y el 60% de los metabolitos de amlodipino se excretan en la orina.

Linealidad

Telmisartán

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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

Amlodipino

Exhibe una farmacocinética lineal.

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. La farmacocinética del amlodipino no se ve influenciada significativamente por la insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Los estudios farmacocinéticos con telmisartán en pacientes con insuficiencia hepática mostraron un aumento de la biodisponibilidad absoluta hasta casi el 100%. La vida media de eliminación 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%.

Edad avanzada (≥ 65 años)

La farmacocinética de telmisartán no difiere entre los pacientes jóvenes y en 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 vida media de eliminación.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de telmisartán – amlodipino en pacientes pediátricos.

3.3. Información preclínica 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 se saben son debidos a la farmacología del compuesto y de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II y pueden prevenirse mediante la suplementación de 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 yuxtglomerulares. 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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

No se observó evidencia clara de un efecto teratógeno, sin embargo, a niveles de dosis tóxicas de telmisartán se observó peso corporal inferior y retraso en abrir los ojos en las crías.

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

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

En estudios de reproducción en ratas se observaron retrasos en el parto, dificultades en el parto y una supervivencia alterada de los fetos y las crías a dosis altas. No hubo ningún efecto en la fertilidad de ratas tratadas oralmente con amlodipino maleato.

4. INDICACIONES

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

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Telmisartán: 40 - 80 mg/día.

Amlodipino: 5 - 10 mg/día.

5.2. Dosis máxima

Telmisartán: 80 mg/día. Amlodipino: 10 mg/día. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. La experiencia con pacientes con insuficiencia renal grave o en hemodiálisis es limitada. Se recomienda precaución al utilizar la combinación a dosis fijas en estos pacientes ya que telmisartán y amlodipino no son dializables.

Insuficiencia hepática

Telmisartán - amlodipino debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Para telmisartán la posología no debe superar los 40 mg una vez al día. Telmisartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario el ajuste de la dosis.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de telmisartán - amlodipino en pacientes pediátricos.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administrar por vía oral con medio vaso con agua, con o sin las comidas y preferiblemente a la misma hora del día durante todo el tratamiento.

No se recomienda la administración de los comprimidos con toronja o jugo de toronja puesto que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes y puede dar lugar a un aumento del efecto hipotensor.

La combinación de la asociación a dosis fija no es adecuada para la terapia inicial. Antes de cambiar a la combinación a dosis fijas se recomienda la titulación de la dosis con los componentes individuales (telmisartán y amlodipino). 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 la formulación de 40 mg/5 mg una vez al día, reduciendo la dosis de amlodipino sin reducir la respuesta antihipertensiva global esperada.

Los pacientes que reciban comprimidos de telmisartán y amlodipino por separado, pueden en su lugar tomar comprimidos de la combinación a dosis fijas que contengan las mismas dosis de estos componentes en un comprimido una vez al día, para mejorar la comodidad o el cumplimiento del tratamiento.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

Relacionadas con telmisartán

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: Infección del tracto urinario incluyendo cistitis, infección del tracto respiratorio superior incluyendo faringitis y sinusitis.

Raras: Sepsis incluyendo casos con desenlace mortal.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Anemia.

Raras: Eosinofilia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacción anafiláctica, hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Hiperpotasemia.

Raras: Hipoglucemia en pacientes diabéticos.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Insomnio, depresión.

Raras: Ansiedad, somnolencia.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Síncope.

Trastornos oculares

Raras: Trastornos visuales.

Poco frecuentes: Conjuntivitis.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Vértigo, tinnitus, dolor de oído.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Bradicardia, angina de pecho.

Raras: Taquicardia.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipotensión, hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea, tos, bronquitis.

Muy raras: Enfermedad pulmonar intersticial.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, reflujo gastroesofágico, vómitos.

Raras: Sequedad de boca, malestar de estómago, disgeusia.

Trastornos hepatobiliares

Raras: Función hepática alterada.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Prurito, hiperhidrosis, exantema.

Raras: Angioedema (incluyendo desenlace mortal), eccema, eritema, urticaria dermatosis medicamentosa, dermatosis tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Dolor de espalda, calambres musculares, mialgia

Raras: Artralgia, dolor en las extremidades, dolor en los tendones (síntomas similares a los de tendinitis).

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuente: Insuficiencia renal incluyendo fallo renal agudo.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Dolor torácico, astenia (debilidad).

Raras: Enfermedad pseudogripal.

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: Aumento de la creatinina en sangre.

Raras: Disminución de la hemoglobina, aumento de ácido úrico, aumento de enzimas, aumento de creatinfosfoquinasa en sangre.

Relacionadas con amlodipino

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Muy raras: Leucopenia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Reacciones alérgicas, reacciones de hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras: Hiperglicemia.

Poco frecuentes: Aumento o pérdida de peso, polidipsia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Somnolencia.

Poco frecuentes: Insomnio, cambios de humor (incluyendo ansiedad), depresión, disfunción eréctil.

Raras: Confusión.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareo, cefalea (especialmente al inicio del tratamiento).

Poco frecuentes: Temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, parestesia.

Muy raras: Hipertonía, neuropatía periférica.

Frecuencia desconocida: Trastornos extrapiramidales.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Alteraciones visuales (incluyendo diplopía).

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Tinnitus.

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Palpitaciones.

Muy raras: Infarto de miocardio, arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular).

Trastornos vasculares

Frecuentes: Rubefacción.

Poco frecuentes: Hipotensión.

Muy raras: Vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea, rinitis.

Raras: Tos.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dolor abdominal, náuseas.

Poco frecuentes: Vómitos, dispepsia, alteración del tránsito gastrointestinal (incluyendo diarrea y estreñimiento), sequedad de la boca.

Muy raras: Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: Hepatitis, ictericia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Alopecia, púrpura, cambio de coloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, erupción, exantema.

Muy raras: Angioedema, eritema multiforme, urticaria, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad.

Frecuencia no conocida: Necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Edema maleolar.

Poco frecuentes: Artralgia, mialgia, calambres musculares, dolor de espalda

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Trastornos de la micción, nicturia, poliuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Edema, fatiga.

Poco frecuentes: Dolor torácico, astenia, malestar general.

Exploraciones complementarias

Muy raras: Elevación de las enzimas hepáticas, creatinina sérica elevada.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

En base a sus propiedades farmacológicas es posible que los siguientes medicamentos: baclofeno, amifostina, neurolépticos o antidepresivos, potencien el efecto hipotensor de todos los antihipertensivos incluyendo el telmisartán - amlodipino. La hipotensión ortostática puede agravarse por el alcohol.

Interacciones con telmisartán

Uso concomitante no recomendado:

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio como: 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.

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, se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones de litio en suero y de la toxicidad. Si se considera necesario el uso de esta combinación, se recomienda la estrecha monitorización de los niveles de litio en suero.

Los datos de los estudios 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 (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) o aliskireno 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.

Uso concomitante que requiere precaución

El tratamiento con AINEs (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 angiotensina II.

En algunos 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 falla renal aguda, 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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

La administración conjunta de telmisartán con digoxina produce aumentos medios en el pico de la concentración plasmática (49%) y en el valle de la concentración plasmática (20%) de digoxina, se deben monitorizar los niveles de digoxina para mantenerlos en el rango terapéutico.

Interacciones con amlodipino

La administración concomitante con Inhibidores fuertes o moderados de CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, ritonavir, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puedan incrementar las concentraciones plasmáticas de amlodipino y con ello, un aumento de su efecto hipotensor.

No está recomendado el uso concomitante de amlodipino y jugo de toronja, debido a que la biodisponibilidad de amlodipino puede aumentar en algunos pacientes y puede dar lugar a un aumento del efecto hipotensor.

El uso concomitante de inductores de CYP3A4 (rifampicina, *Hypericum perforatum*) puede producir una disminución en la concentración plasmática de amlodipino.

En pacientes que reciben amlodipino, se debe limitar la dosis de simvastatina a 20 mg diarios, debido a que el uso conjunto de ambos, puede dar lugar a un aumento en la exposición a simvastatina de hasta un 77% en comparación con el uso de simvastatina sola.

Amlodipino puede aumentar la exposición sistémica de ciclosporina o tacrolimus cuando se administran de manera concomitante. Se recomienda el monitoreo frecuente de los niveles valle en sangre de ciclosporina y tacrolimus y el ajuste de la dosis cuando sea apropiado.

Los inhibidores de la mTOR tales como el sirolimus, el temsirolimus y el everolimus son sustratos de CYP3A. Amlodipino es un inhibidor débil de CYP3A. Con el uso concomitante de los inhibidores de la mTOR, amlodipino puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.

Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de dantroleno y antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipino, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Telmisartán - amlodipino debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, insuficiencia renal, con estenosis aórtica o mitral o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Durante la terapia se debe realizar control periódico de la función renal y, ante la aparición de algún trastorno o insuficiencia clínicamente importante, considerar la suspensión del medicamento.

Se debe realizar monitorización periódica de los niveles séricos de potasio y creatinina.

Dado que en pacientes con depleción de volumen y/o sodio (como en casos de terapia diurética prolongada, diarrea intensa, vómitos o restricción de sal) podría presentarse hipotensión sintomática al iniciar un tratamiento con antagonistas de angiotensina II, se recomienda verificar el balance hidroelectrolítico del paciente antes de comenzar la terapia y corregirlo en caso de alteración.

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA 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 IECA, ARA II o aliskireno. 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 IECA y los ARA II en pacientes con nefropatía diabética

En pacientes diabéticos tratados con insulina o hipoglucemiantes orales, 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 hipoglucemiantes.

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario, por lo general, son refractarios al tratamiento con antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no es recomendable usar telmisartán en ellos.

8.2. Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de telmisartán - amlodipino en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva en animales con la combinación. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

8.3. Lactancia

No existe información relativa a la utilización de telmisartán y/o amlodipino durante la lactancia, es recomendable no administrar la combinación a dosis fija durante este periodo y cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente para recién nacidos o prematuros. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de telmisartán - amlodipino sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. La administración de este medicamento puede producir síncope, somnolencia, mareo o vértigo. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si presentan estos síntomas.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos, a los derivados de dihidropiridina o a alguno de los excipientes de la formulación.

Trastornos obstructivos biliares e insuficiencia hepática grave.

Shock (incluyendo shock cardiogénico).

Hipotensión grave.

Obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo (Ej. estenosis valvular aórtica severa).

Insuficiencia cardíaca termodinámicamente inestable tras infarto de miocardio.

Embarazo.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Es de esperar que los signos y síntomas de la sobredosis de esta combinación a dosis fija estén en relacionados con la exacerbación de los efectos farmacológicos de ambos principios activos. Las manifestaciones más destacadas en caso de sobredosis de telmisartán son hipotensión y taquicardia; también se han notificado bradicardia, mareo, aumento de la creatinina sérica y falla renal aguda.

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

Raramente, se ha informado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de la sobredosificación con amlodipino, el cual puede manifestarse con aparición tardía (24 - 48 horas después de la toma) y requerir ventilación mecánica. Algunos factores que pueden precipitar la aparición de este efecto son las medidas de resucitación precoces (como la sobrecarga de fluidos) que buscan mantener la perfusión y el gasto cardíaco.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

10.2. Tratamiento

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 de ambos principios activos.

Se debe realizar una monitorización estrecha del paciente.

Tratamiento sintomático y de soporte.

Monitoreo frecuente de 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.

El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos de la inhibición de los canales del calcio.

Ni telmisartán ni amlodipino se eliminan por hemodiálisis.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

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

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

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

Obstrucción de las vías biliares.

Insuficiencia hepática severa.

Shock (incluyendo shock cardiogénico).

Insuficiencia cardíaca.

Embarazo.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Marzo de 2023



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

