



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-14996846-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2023-14996846-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MICARDIS AMLO / TELMISARTÁN – AMLODIPINA (COMO BESILATO), Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS / TELMISARTÁN 40 mg – AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 mg; TELMISARTÁN 80 mg – AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 mg; y TELMISARTÁN 80 mg – AMLODIPINA (COMO BESILATO) 10 mg; aprobada por Certificado N° 55.899.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MICARDIS AMLO / TELMISARTÁN – AMLODIPINA (COMO BESILATO), Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS / TELMISARTÁN 40 mg – AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 mg; TELMISARTÁN 80 mg – AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 mg; y TELMISARTÁN 80 mg – AMLODIPINA (COMO BESILATO) 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-27397300-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-27397689-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.899, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-14996846-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

**INFORMACION AL PACIENTE****MICARDIS® AMLO  
TELMISARTÁN  
AMLODIPINA**  
Comprimidos

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

**COMPOSICIÓN**

MICARDIS AMLO 40/5 mg

Cada comprimido contiene:

Telmisartán	40 mg
Amlodipina (como besilato)	5 mg

en un excipiente de: hidróxido de sodio, povidona K25, meglumina, sorbitol, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, sílica coloidal anhídrido, mezcla de pigmentos (óxido férrico negro, óxido férrico amarillo y azul FD&C No 1) c.s.

MICARDIS AMLO 80/5 mg

Cada comprimido contiene:

Telmisartán	80 mg
Amlodipina (como besilato)	5 mg

en un excipiente de: hidróxido de sodio, povidona K25, meglumina, sorbitol, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, sílica coloidal anhídrido, mezcla de pigmentos (óxido férrico negro, óxido férrico amarillo y azul FD&C No 1) c.s.

MICARDIS AMLO 80/10 mg

Cada comprimido contiene:

Telmisartán	80 mg
Amlodipina (como besilato)	10 mg

en un excipiente de: hidróxido de sodio, povidona K25, meglumina, sorbitol, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, sílica coloidal anhídrido, mezcla de pigmentos (óxido férrico negro, óxido férrico amarillo y azul FD&C No 1) c.s.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

**¿Qué es MICARDIS AMLO y para qué se utiliza?**

Los comprimidos de MICARDIS AMLO contienen dos principios activos, telmisartán y amlodipina. Ambos principios activos ayudan a controlar la tensión arterial elevada:

- Telmisartán pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como bloqueadores de los receptores de la angiotensina II. La angiotensina II es una sustancia producida en su organismo que provoca que sus vasos sanguíneos se estrechen, aumentando por tanto su tensión arterial.



Telmisartán bloquea el efecto de la angiotensina II, de modo que se relajan los vasos sanguíneos y se reduce su tensión arterial.

- Amlodipina pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como bloqueadores del calcio. Amlodipina impide que el calcio pase a la pared de sus vasos sanguíneos evitando que sus vasos sanguíneos estén rígidos.

Esto quiere decir que ambos principios activos trabajan conjuntamente para evitar que sus vasos sanguíneos estén rígidos. Como resultado, los vasos sanguíneos se relajan y la tensión arterial disminuye.

MICARDIS AMLO se utiliza para el tratamiento de la tensión arterial elevada.

- en pacientes adultos cuya tensión arterial no está suficientemente controlada con amlodipina o telmisartán como monoterapia.

- en pacientes adultos que ya reciben telmisartán y amlodipina en comprimidos separados y que por comodidad desean tomar en su lugar las mismas dosis en un solo comprimido.

La tensión arterial elevada, si no se trata, puede dañar los vasos sanguíneos de diversos órganos, lo cual en ocasiones puede provocar un ataque al corazón, fallo del corazón o del riñón, ictus o ceguera. Habitualmente no hay síntomas de tensión arterial elevada antes de que el daño ocurra.

Por lo tanto, es importante controlar de forma periódica la presión arterial para comprobar que se encuentra dentro del rango normal.

### ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar MICARDIS® AMLO?

#### No tomar MICARDIS® AMLO:

- si es alérgico a telmisartán o amlodipina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- si es alérgico a otros medicamentos del tipo dihidropiridina (un tipo de bloqueador del calcio).
- si está embarazada de más de 3 meses. (En cualquier caso, es mejor evitar tomar MICARDIS AMLO también al inicio de su embarazo - ver sección "Advertencias y precauciones" y "Embarazo").
- si está en período de lactancia.
- si tiene problemas graves en el hígado u obstrucción biliar (problemas de drenaje de la bilis desde el hígado y la vesícula biliar).
- si sufre de baja tensión arterial grave.
- si sufre de gasto cardíaco bajo (cantidad de sangre bombeada por su corazón en un periodo de tiempo) debido a un problema de corazón serio.
- si tiene fallo del corazón luego de haber tenido un infarto de corazón.
- si cualquiera de lo anteriormente mencionado le ocurre, comuníquese a su médico o farmacéutico antes de tomar MICARDIS AMLO.
- si está bajo tratamiento con Aliskiren y tiene diabetes o enfermedad renal.

#### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico si padece o ha padecido alguno de los siguientes trastornos o enfermedades:

- Enfermedad o trasplante de riñón.
- Estrechamiento de los vasos sanguíneos de uno o ambos riñones (estenosis de la arteria renal).
- Enfermedad del hígado.
- Problemas de corazón.
- Niveles elevados de aldosterona (que conducen a retención de agua y sal en el cuerpo junto con desequilibrio de varios minerales de la sangre).



- Tensión arterial baja (hipotensión), que puede presentarse si está usted deshidratado (pérdida excesiva de agua corporal) o padece deficiencia de sales debido a un tratamiento con diuréticos, dieta baja en sodio, diarrea o vómitos.
- Niveles elevados de potasio en la sangre.
- Diabetes (azúcar alta en la sangre).
- Estrechamiento de la aorta (estenosis aórtica).
- Dolor de pecho asociado al corazón en reposo o con esfuerzo mínimo (angina de pecho inestable).
- Después de un ataque al corazón ocurrido en las últimas cuatro semanas.

En caso de cirugía o anestesia usted debe comunicar a su doctor que está tomando MICARDIS AMLO.

### Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de MICARDIS AMLO en niños y adolescentes hasta 18 años.

### Uso de MICARDIS AMLO con otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. Su médico puede necesitar cambiar la dosis de esos otros medicamentos o tomar otras precauciones. En algunos casos, es posible que deba interrumpir el uso de alguno de estos medicamentos, o ajustar su dosis especialmente si está utilizando junto con MICARDIS AMLO alguno de los medicamentos indicados a continuación:

- Medicamentos que contienen litio para el tratamiento de algunos tipos de depresión.
- Medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio en sangre tales como sustitutos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio (determinados diuréticos).
- Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina ECA, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, inhibidores de la renina.
- AINEs (antiinflamatorios no esteroideos, p. ej. ácido acetilsalicílico o ibuprofeno), heparina, inmunosupresores (p. ej. ciclosporina o tacrolimus), el antibiótico trimetoprima, medicamentos para bajar el colesterol (p. ej. Simvastatina), medicamentos para la disfunción eréctil (sildenafil).
- Rifampicina, hipérico.
- Medicamentos usados para el VIH/SIDA (p. ej. ritonavir) o para el tratamiento de infecciones por hongos (p. ej. ketoconazol).
- Eritromicina (antibiótico).
- Diltiazem (medicamento para el corazón).

Al igual que otros medicamentos que disminuyen la tensión arterial, el efecto de MICARDIS AMLO puede disminuir al utilizar AINEs (medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, p. ej. Ácido acetilsalicílico o ibuprofeno) o corticosteroides.

MICARDIS AMLO puede aumentar la capacidad de otros medicamentos para disminuir la tensión arterial o de medicamentos que potencialmente pueden disminuir la tensión arterial (p. ej. baclofeno, amifostina, neurolépticos o antidepresivos). Además, la disminución en la tensión arterial puede verse agravada por el alcohol. Usted puede notar este efecto como mareo al incorporarse.

### Toma de MICARDIS AMLO con alimentos y bebidas

No debe consumir pomelo ni jugo de pomelo cuando tome MICARDIS AMLO. Esto se debe al hecho que el pomelo y el jugo de pomelo pueden dar lugar a un aumento de los niveles en sangre del principio activo amlodipina en algunos pacientes y pueden aumentar el efecto de disminución de la tensión arterial de MICARDIS AMLO.

## **Embarazo y lactancia**

### **Embarazo**

Debe informar a su médico si está embarazada, si sospecha que pudiera estarlo o si planea quedarse embarazada. Por lo general, su médico le aconsejará que deje de tomar MICARDIS AMLO antes de quedarse embarazada o tan pronto como se quede embarazada, y le recomendará tomar otro medicamento en lugar de MICARDIS AMLO. No se recomienda utilizar MICARDIS AMLO al inicio del embarazo y en ningún caso debe administrarse a partir del tercer mes de embarazo ya que puede causar daños graves a su bebé cuando se administra a partir de ese momento.

### **Lactancia**

Informe a su médico si va a iniciar o está en periodo de lactancia. No se recomienda administrar MICARDIS AMLO a mujeres durante este periodo y su médico puede decidir administrarle un tratamiento que sea más adecuado si quiere dar el pecho, especialmente a recién nacidos o prematuros.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Algunos pacientes pueden sentir efectos adversos como desvanecimiento, sensación de sueño, mareo o una sensación de vértigo al tratarse de la tensión arterial elevada. Si experimenta alguno de estos efectos no conduzca ni utilice maquinaria.

### **MICARDIS AMLO contiene sorbitol**

Si usted tiene intolerancia a algunos azúcares, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

### **¿Cómo usar MICARDIS AMLO?**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de un comprimido al día. Intente tomar un comprimido cada día a la misma hora.

Puede tomar MICARDIS AMLO con o sin alimentos. Los comprimidos deben tragarse con un poco de agua u otra bebida no alcohólica.

Si su hígado no funciona correctamente, la dosis habitual no debe superar un comprimido de 40 mg/5 mg o un comprimido de 40 mg/10 mg una vez al día.

Dadas las propiedades higroscópicas de los comprimidos, se los debe retirar del blíster sellado poco antes de la administración.

### **Si toma más MICARDIS AMLO del que debe**

Si accidentalmente toma demasiados comprimidos, contacte inmediatamente con su médico o farmacéutico o con el servicio de urgencias del hospital más próximo. Puede ser que usted experimente una bajada de la tensión arterial y latidos rápidos del corazón. También se han comunicado casos de ritmo del corazón lento, mareo, falta de aire, disminución de la función del riñón incluyendo fallo del riñón, tensión arterial baja marcada y prolongada incluyendo shock y muerte.

### **Si olvidó tomar MICARDIS AMLO**

Si olvida tomar el medicamento, tome la dosis tan pronto como lo recuerde y continúe como antes. Si no toma su comprimido un día, tome su dosis normal al día siguiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

### **Si interrumpe el tratamiento con MICARDIS AMLO**



Es importante que usted tome MICARDIS AMLO todos los días hasta que su doctor le indique lo contrario.

Si usted tiene la impresión de que el efecto de MICARDIS AMLO es demasiado fuerte o demasiado débil, consulte a su doctor o farmacéutico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

**Posibles efectos adversos:**

Al igual que todos los medicamentos, MICARDIS AMLO puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Algunos efectos adversos pueden ser graves y requieren de atención médica inmediata:

Si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas, debe visitar a su médico inmediatamente:

Sepsis (frecuentemente llamada "infección de la sangre", es una infección grave que implica una reacción inflamatoria de todo el organismo), hinchazón rápida de la piel y las mucosas (angioedema); estos efectos adversos son raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) pero son extremadamente graves y los pacientes deben dejar de tomar el medicamento y visitar a su médico inmediatamente. Si estos efectos adversos no son tratados, pueden ser mortales. Se ha observado un aumento de la incidencia de sepsis con telmisartán solo; sin embargo, no se puede descartar para MICARDIS AMLO.

**Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):**

Mareo, hinchazón de los tobillos (edema).

**Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):**

Sensación de sueño, migraña, dolor de cabeza, sensación de hormigueo o adormecimiento de las manos o pies, sensación de vértigo, ritmo del corazón lento, palpitaciones (conciencia de su latido del corazón), tensión arterial baja (hipotensión), mareo al levantarse (hipotensión ortostática), rubor, tos, dolor de estómago (dolor abdominal), diarrea, náusea, picores, dolor de las articulaciones, espasmos de los músculos, incapacidad de tener una erección, debilidad, dolor de pecho, cansancio, hinchazón (edema), aumento de los niveles de las enzimas hepáticas.

**Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):**

Infección de la vejiga urinaria, sensación de tristeza (depresión), ansiedad, dificultad para dormirse, aturdimiento, daño de los nervios de las manos o los pies, sensación del tacto disminuida, alteraciones del gusto, temblores, vómitos, encías engrosadas, molestias del abdomen, sequedad de boca, eccema (una alteración de la piel), rojez en la piel, dolor de piernas, aumento de la necesidad de orinar durante la noche, malestar, aumento de los niveles de ácido úrico en sangre.

Los siguientes efectos adversos se han observado con los componentes telmisartán o amlodipina y pueden ocurrir también con MICARDIS AMLO:

**Telmisartán**

Se han descrito adicionalmente los siguientes efectos adversos en pacientes que toman telmisartán sólo:

**Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):**

Infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio superior (p. ej. dolor de garganta, sinusitis, resfriado común), deficiencia de células rojas de la sangre (anemia), niveles de potasio en sangre elevados, falta de aliento, hinchazón, aumento de la sudoración, daño del riñón incluyendo una repentina imposibilidad del riñón para funcionar, niveles de creatinina elevados.

**Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):**



Aumento de ciertas células blancas de la sangre (eosinofilia), bajo recuento de plaquetas (trombocitopenia), reacción alérgica (p. ej. exantema, picores, dificultades para respirar, sibilancias, hinchazón de la cara o tensión arterial baja), niveles bajos de azúcar en sangre (en pacientes diabéticos), alteraciones de la visión, ritmo del corazón rápido, malestar de estómago, función del hígado alterada\*, urticaria, exantema medicamentoso, inflamación de los tendones, enfermedad pseudogripal (por ejemplo dolor muscular, malestar general), disminución de la hemoglobina (una proteína de la sangre), aumento de los niveles de creatinina fosfoquinasa en sangre, disminución de sodio en sangre (hiponatremia).

\* La mayoría de casos de función hepática anormal y trastorno hepático procedentes de la experiencia postcomercialización con telmisartán se dieron en pacientes japoneses. Los pacientes japoneses son más propensos a experimentar este efecto adverso.

### **Amlodipina**

Se han descrito adicionalmente los siguientes efectos adversos en pacientes que toman amlodipina sólo:

#### **Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):**

Cambios de humor, alteraciones de la visión, pitidos en el oído, falta de aliento, estornudos, cambios en los hábitos intestinales, pérdida de pelo, moratones poco habituales y sangrado (daño en las células rojas de la sangre), decoloración de la piel, aumento de la sudoración, dificultad al orinar, aumento de la necesidad de orinar durante la noche, engrandecimiento de los senos en hombres, dolor, aumento de peso, disminución de peso.

#### **Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):**

Confusión.

#### **Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):**

Disminución del número de células blancas de la sangre (leucopenia), bajo recuento de plaquetas (trombocitopenia), reacción alérgica (p. ej. exantema, picores, dificultades para respirar, sibilancias, hinchazón de la cara o tensión arterial baja), exceso de azúcar en sangre (diabetes), tics incontrolables o movimientos bruscos, ataque al corazón, latido del corazón irregular, inflamación de los vasos sanguíneos, inflamación del páncreas, inflamación de la capa mucosa del estómago (gastritis), inflamación del hígado, ictericia, aumento de los niveles de enzimas hepáticas acompañado de ictericia, hinchazón rápida de la piel y la mucosa (angioedema), reacciones de la piel graves, urticaria, reacciones alérgicas graves con erupciones con ampollas en la piel y en las membranas mucosas (dermatitis exfoliativa, Síndrome Stevens-Johnson), aumento de la sensibilidad de la piel al sol.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

### **SOBREDOSIFICACION:**

"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. (011)-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. (011)-4300-2115, Htal. Fernández tel. (011)-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. (011) 4658-7777/4654-6648."

### **CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

No almacenar a temperatura superior a 30°C.

Almacenar en el envase original a fin de proteger el producto de la luz y de la humedad.





**PRESENTACIONES**

Envases con 28 comprimidos.

Bajo licencia de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Elaborado en: CIPLA Limited, Verna Industrial Estate GOA 403.722 – India.

Alternativamente en: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Acondicionado en: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Alternativamente en: Rottendorf Pharma GmbH, Am Fleigendahl 3, 59320 Ennigerloh, Alemania.

**Argentina**

Importado por:

BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Juana Azurduy 1534 C.A.B.A. Tel. (011)-4704-8600

Director Técnico: Marcelo Ostrower, Farmacéutico y Bioquímico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 55.899

Fecha de última revisión:.....

V.09

**NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

***“Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”***



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-14996846 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.03.13 15:08:29 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.03.13 15:08:30 -03:00

**INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**MICARDIS® AMLO**  
**TELMISARTÁN**  
**AMLODIPINA**  
Comprimidos

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

**COMPOSICIÓN**

MICARDIS AMLO 40/5 mg

Cada comprimido contiene:

Telmisartán	40 mg
Amlodipina (como besilato)	5 mg

en un excipiente de: hidróxido de sodio, povidona K25, meglumina, sorbitol, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, sílica coloidal anhídrido, mezcla de pigmentos (óxido férrico negro, óxido férrico amarillo y azul FD&C No 1) c.s.

MICARDIS AMLO 80/5 mg

Cada comprimido contiene:

Telmisartán	80 mg
Amlodipina (como besilato)	5 mg

en un excipiente de: hidróxido de sodio, povidona K25, meglumina, sorbitol, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, sílica coloidal anhídrido, mezcla de pigmentos (óxido férrico negro, óxido férrico amarillo y azul FD&C No 1) c.s.

MICARDIS AMLO 80/10 mg

Cada comprimido contiene:

Telmisartán	80 mg
Amlodipina (como besilato)	10 mg

en un excipiente de: hidróxido de sodio, povidona K25, meglumina, sorbitol, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, almidón de maíz, sílica coloidal anhídrido, mezcla de pigmentos (óxido férrico negro, óxido férrico amarillo y azul FD&C No 1) c.s.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antihipertensivo.

CODIGO ATC: C09DB04**INDICACIONES**

Tratamiento de la hipertensión esencial.

Terapia de Reemplazo

Los pacientes que reciben telmisartán y amlodipina en comprimidos por separado pueden en cambio recibir MICARDIS AMLO que contiene las mismas dosis componentes.

Terapia adicional

MICARDIS AMLO está indicado en pacientes cuya presión sanguínea no está adecuadamente controlada con monoterapia de telmisartán o amlodipina.

Terapia inicial

También puede utilizarse MICARDIS AMLO como terapia inicial en pacientes que posiblemente necesiten drogas múltiples para alcanzar los límites deseados de presión sanguínea. La elección de

MICARDIS AMLO como terapia inicial para hipertensión debería basarse en los potenciales beneficios y riesgos.

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: bloqueador del receptor de la angiotensina II, simple (telmisartán), combinaciones con derivados de dihidropiridina (amlodipina).

#### Mecanismo de acción

MICARDIS AMLO combina dos compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión sanguínea en pacientes con hipertensión esencial: un bloqueador de los receptores de la angiotensina II, telmisartán, y un bloqueador de los canales de calcio dihidropiridínico, amlodipina.

La combinación de estas sustancias posee un efecto antihipertensivo adicional, reduciendo la presión sanguínea en un grado mayor que el de sus componentes en forma individual.

MICARDIS AMLO una vez al día produce reducciones efectivas y consistentes de la presión sanguínea en un rango de dosificación terapéutica de 24 horas.

#### *Telmisartán:*

Telmisartán es un bloqueador oralmente efectivo y específico (tipo AT1) de los receptores de la angiotensina II. Telmisartán desplaza a la angiotensina II con muy alta afinidad desde su lugar de unión al subtipo de los receptores AT1, responsable de las conocidas acciones de la angiotensina II. Telmisartán no tiene actividad agonista parcial en el receptor AT1. Telmisartán se une selectivamente al receptor AT1. La unión es de larga duración.

Telmisartán no muestra afinidad con otros receptores, incluyendo AT2 y otros receptores AT menos caracterizados. Se desconoce el papel funcional de estos receptores, el efecto de su posible sobreestimulación a causa de angiotensina II, cuyos niveles aumentaron con telmisartán. Telmisartán disminuye los niveles de aldosterona en plasma. Telmisartán no inhibe la renina plasmática humana ni bloquea los canales iónicos. Telmisartán no inhibe la angiotensina que convierte la enzima (kininasa II), la enzima que también degrada la bradikinina. Por lo tanto, no se espera potenciar los efectos adversos de la bradikinina.

En humanos, una dosis de 80 mg de telmisartán inhibe casi completamente el aumento de la presión sanguínea evocado por la angiotensina II. El efecto inhibitor se mantiene por 24 horas y es aún mensurable hasta 48 horas.

#### *Amlodipina:*

La amlodipina es un inhibidor del influjo del ion calcio, perteneciente al grupo de las dihidropiridinas (bloqueador del canal lento o bloqueador del ion de calcio) que inhibe el influjo transmembrana de los iones de calcio en el músculo liso vascular y cardíaco.

El mecanismo de la acción antihipertensiva de la amlodipina se debe al efecto relajante directo que tiene sobre el músculo liso vascular, que reduce la resistencia vascular periférica y la presión arterial. Los datos experimentales indican que la amlodipina se une a los sitios de unión de dihidropiridina y no dihidropiridina. La amlodipina es relativamente vaso-selectiva, y tiene mayor efecto en las células del músculo liso vascular que en las células del músculo cardíaco.

#### Farmacodinamia

##### *Telmisartan*

Después de la primera dosis de telmisartán, la actividad antihipertensiva se vuelve gradualmente evidente dentro de las 3 horas. La reducción máxima de la presión sanguínea generalmente se obtiene 4 semanas después de comenzado el tratamiento y se sostiene a lo largo de una terapia de largo plazo.

El efecto antihipertensivo persiste en forma constante por 24 horas después de la dosificación e incluye las últimas 4 horas antes de la próxima dosis según se muestra en las mediciones ambulatorias de la presión sanguínea. Esto lo confirman las relaciones valle/ pico consistentemente por encima del 80% experimentados después de las dosis de 40 mg y 80 mg de telmisartán en estudios clínicos controlados por placebo.

Existe una tendencia aparente de relación de la dosis con el tiempo de recuperación de la presión arterial sistólica basal. En este respecto, los datos acerca de la presión arterial diastólica son inconsistentes.

En los pacientes con hipertensión telmisartán reduce ambas presiones sanguíneas: sistólica y diastólica sin afectar el promedio del pulso.

La eficacia antihipertensiva de telmisartán es comparable con la de agentes representativos de otras clases de drogas antihipertensivas (demostrado en estudios clínicos que comparan telmisartán con amlodipina, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida, losartan, lisinopril, ramipril y valsartan).

Con el cese abrupto del tratamiento con telmisartán, la presión sanguínea gradualmente vuelve a los valores previos al tratamiento en un período de varios días sin evidencia de hipertensión de rebote.

Se ha mostrado en estudios clínicos que el tratamiento con telmisartán está asociado a reducciones estadísticamente significativas de la Masa Ventricular Izquierda e Índice de Masa Ventricular Izquierda en pacientes con hipertensión e Hipertrofia Ventricular Izquierda.

Se ha mostrado en estudios clínicos que el tratamiento con telmisartán (incluyendo comparadores como losartan, ramipril y valsartan) está asociado a reducciones estadísticamente significativas de la proteinuria (incluyendo microalbuminuria y macroalbuminuria) en pacientes con hipertensión y nefropatía diabética.

El incidente de tos seca fue significativamente más bajo en pacientes tratados con telmisartán que en aquellos que recibieron inhibidores de enzimas de conversión de la angiotensina en estudios clínicos comparando directamente los dos tratamientos antihipertensivos.

#### Amlodipina

Administrada una vez al día en pacientes hipertensos, disminuye la presión arterial en grado clínicamente significativo en ambas posiciones, supina y de pie, durante un intervalo de 24 horas. Debido al lento comienzo de acción, la hipotensión aguda no es una consecuencia de la administración de amlodipina.

En los pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipina disminuyeron la resistencia vascular renal y aumentaron la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal real, sin cambios en la fracción de filtración o proteinuria.

#### Estudios clínicos

##### *Telmisartán:*

#### **Prevención de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular**

ONTARGET (ONgoing Telmisartán Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) comparó los efectos de telmisartán, ramipril y la combinación de telmisartán y ramipril sobre los resultados de eventos cardiovasculares en 25620 pacientes de 55 o más años de edad con antecedentes de enfermedad coronaria, ataque cerebro vascular, enfermedad vascular periférica, o diabetes mellitus con daño en órganos blanco (por ejemplo, retinopatía, hipertrofia ventricular izquierda, macro o micro albuminuria), lo que representa una amplia sección cruzada de pacientes con alto riesgo cardiovascular.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los tres grupos de tratamiento: telmisartán 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), o la combinación de telmisartán 80 mg más ramipril 10 mg (n = 8502), y seguidos durante un promedio de tiempo de observación de 4.5 años. La población estudiada fue 73 % masculina, 74 % caucásica, 14 % asiática y 43 % tenía 65 años de edad o más. La hipertensión estaba presente en casi el 83% de los pacientes aleatorizados: 69% de los pacientes tenían antecedentes de hipertensión en forma aleatoria y un 14% adicional tenía valores reales de

presión por encima de 140/90 mm Hg. Al inicio del estudio el porcentaje total de pacientes con antecedentes médicos de diabetes fue de 38% y un adicional de 3% presentó niveles elevados de glucosa en plasma en ayunas. El tratamiento basal incluyó ácido acetilsalicílico (76%), estatinas (62%), beta-bloqueantes (57%), bloqueadores de los canales del calcio (34%), nitratos (29%) y diuréticos (28%).

El criterio de valoración primario fue un compuesto de muerte cardiovascular, infarto al miocardio no fatal, accidente cerebro vascular no fatal u hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva.

La adherencia al tratamiento fue mejor para telmisartán que para ramipril o que para la combinación de telmisartán y ramipril, aunque la población del estudio había sido previamente estudiada en cuanto a tolerancia del tratamiento con un inhibidor de la ECA. El análisis de los eventos adversos que llevan a la discontinuidad permanente del tratamiento y de los eventos adversos graves arrojó que tos y angioedema se informaban menos frecuentemente en los pacientes tratados con telmisartán que en los pacientes tratados con ramipril, mientras que la hipotensión se informaba más frecuentemente con telmisartán.

Telmisartán tuvo una eficacia similar a la de ramipril en la reducción del endpoint primario. La incidencia del endpoint primario fue similar en los brazos de telmisartán (16.7%), ramipril (16.5%) y telmisartán más ramipril combinados (16.3%). El cociente de riesgo para telmisartán vs. ramipril fue 1.01 (IC 97.5 % 0.93 - 1.10, p (no-inferior) = 0.0019). Se comprobó que el efecto del tratamiento persistió en las correcciones siguientes para las diferencias de la presión sanguínea sistólica en la primera línea y a lo largo del tiempo. No hubo diferencias en el criterio de valoración primario basadas en la edad, género, raza, terapias al inicio del estudio o enfermedades subyacentes.

También se halló que telmisartán es efectivo en forma similar a ramipril en varios endpoints secundarios previamente especificados, incluyendo un compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebro vascular no fatal, endpoint primario en el estudio HOPE de referencia (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), que había investigado el efecto de ramipril vs. placebo. El cociente de riesgo de telmisartán vs. ramipril para este endpoint en ONTARGET fue 0.99 (IC 97.5 % 0.90 - 1.08, p (no-inferioridad) = 0.0004).

La combinación de telmisartán con ramipril no agregó más beneficios que ramipril o telmisartán solos. Además, hubo una incidencia altamente significativa de hiperkalemia, fallo renal, hipotensión y síncope en el brazo de la combinación. Por lo tanto, el uso combinado de telmisartán con ramipril no se recomienda en esta población.

#### *Amlodipina:*

No se ha asociado la amlodipina a ningún efecto metabólico adverso ni a cambios en los lípidos plasmáticos y es adecuada para su utilización en pacientes con asma, diabetes y gota.

#### Utilización en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

Estudios hemodinámicos y ejercicios basados en estudios clínicos controlados con pacientes con insuficiencia cardíaca de Clase II-IV de la NYHA arrojaron que la amlodipina no condujo al deterioro clínico según medición de tolerancia al ejercicio, fracción de eyección ventricular izquierda y sintomatología clínica.

Un estudio controlado por placebo (PRAISE) diseñado para evaluar los pacientes con insuficiencia cardíaca de Clase III-IV de la NYHA que reciben digoxina, diuréticos, e inhibidores ACE arrojó que la amlodipina no llevó a un incremento del riesgo de mortalidad ni combinó mortalidad y morbilidad con insuficiencia cardíaca.

En un estudio (PRAISE-2) de seguimiento, a largo plazo, controlado con placebo con amlodipina en pacientes con insuficiencia cardíaca de Clase III y IV de la NYHA sin síntomas clínicos o hallazgos objetivos sugestivos de enfermedad isquémica o subyacente, en dosis estables de inhibidores de la ECA, digitálicos y diuréticos, la amlodipina no tuvo efecto alguno sobre el total de la mortalidad cardiovascular. En esta misma población, se asoció la amlodipina con el aumento de reportes de casos de edema pulmonar.

### Combinación a dosis fija (MICARDIS AMLO)

En un estudio factorial de grupos paralelos, controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico de 8 semanas, 1461 pacientes con hipertensión de leve a severa (presión sanguínea diastólica promedio de sentado  $\geq 95$  y  $< 110$  mmHg) se sometieron a un período inicial de preinclusión (run-in) de placebo de 3-4 semanas para lavar toda medicación antihipertensiva previa a haber sido aleatorizados para un tratamiento activo doble ciego. El tratamiento con cada dosis de combinación de MICARDIS AMLO arrojó como resultado reducciones significativamente mayores de presión sanguínea sistólica y diastólica y promedios más altos de control en comparación con los componentes de las respectivas monoterapias.

Las combinaciones de telmisartán/amlodipina mostraron reducciones relacionadas con las dosis en la presión sanguínea diastólica/sistólica a lo largo del rango terapéutico:

Disminución en mmHg	Dosis de Micardis Amlo®
-21,8/-16,5	40/5 mg
-22,1/-18,2	80/5 mg
-24,7/-20,2	40/10 mg
-26,4/-20,1	80/10 mg

Las proporciones de los pacientes que alcanzaron una presión arterial diastólica  $< 90$  mmHg con la combinación telmisartán/amlodipina fueron:

%	Dosis de Micardis Amlo®
71,6	40/5 mg
74,8	80/5 mg
82,1	40/10 mg
85,3	80/10 mg

Un subgrupo de 1050 pacientes de un estudio con diseño factorial tuvo hipertensión moderada a severa (PAD  $\geq 100$  mmHg). En estos pacientes que es probable que necesiten más de un agente hipertenso para alcanzar la meta de presión sanguínea, los cambios principales observados en la presión sanguínea sistólica/diastólica con una terapia combinada con amlodipina 5 mg (-22.2/-17.2 mmHg con 40/5 mg; -22.5/-19.1 mmHg con 80/5 mg) fueron comparables o mayores que aquellos con amlodipina 10 mg (-21.0/-17.6 mmHg). Adicionalmente, la terapia combinada arrojó promedios de edema notablemente más bajos (1.4% con 40/5 mg; 0.5% con 80/5 mg; 17.6% con amlodipina 10 mg).

Se alcanzó la mayor parte del efecto antihipertensivo dentro de las 2 semanas después de iniciada la terapia.

El monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) realizado en un subgrupo de 562 pacientes confirmó consistentemente los resultados vistos en las reducciones de la presión sanguínea sistólica y diastólica en la práctica clínica en el período completo de dosificación de 24 horas.

En un estudio posterior controlado con comparador activo, doble ciego, multicéntrico, un total de 1097 pacientes con hipertensión leve a severa que no estaban adecuadamente controlados con amlodipina 5 mg recibieron MICARDIS AMLO (40/5 mg u 80/5 mg) o amlodipina sola (5 mg ó 10 mg). Después de 8 semanas de tratamiento, cada una de las combinaciones fue estadística y significativamente superior a ambas dosis de monoterapia con amlodipina en cuanto a reducir las presiones sanguíneas sistólica y diastólica:

Disminución en mmHg	Dosis
-13,6/-9,4	Micardis Amlo® 40/5 mg
-15,0/-10,6	Micardis Amlo® 80/5 mg
-6,2/-5,7	amlodipina 5 mg
-11,1/-8,0	amlodipina 10 mg

Las proporciones de pacientes con normalización de presión sanguínea (promedio de presión sanguínea diastólica mínima de sentado <90 mmHg al final del estudio) fueron 56.7% con MICARDIS AMLO 40/5 mg y 63.8% con MICARDIS AMLO 80/5 mg comparado con 42.0% con amlodipina 5 mg y 56.7% con amlodipina 10 mg.

Los eventos relacionados con edema (edema periférico, edema generalizado, y edema) fueron significativamente más bajos en pacientes que recibieron MICARDIS AMLO (40/5 mg u 80/5 mg) en comparación con pacientes que recibieron amlodipina 10 mg (4.4% vs. 24.9%, respectivamente). En otro estudio controlado con comparador activo, doble ciego, multicéntrico, un total de 947 pacientes con hipertensión leve a severa que no estaban adecuadamente controlados con amlodipina 10 mg recibieron MICARDIS AMLO (40/10 mg u 80/10 mg) o amlodipina sola (10 mg). Después de 8 semanas, cada uno de los tratamientos combinados fue estadística y significativamente superior a la monoterapia con amlodipina en reducir las presiones sanguíneas diastólica y sistólica:

Disminución en mmHg	Dosis
-11,1/-9,2	Micardis Amlo® 40/10 mg
-11,3/-9,3	Micardis Amlo® 80/10 mg
-7,4/-6,5	amlodipina 10 mg

Las proporciones de pacientes con normalización de presión sanguínea (promedio de presión sanguínea diastólica mínima de sentado <90 mmHg al final del estudio) fueron 63.7% con MICARDIS AMLO 40/10 mg y 66.5% con MICARDIS AMLO 80/10 mg comparado con 51.1% con amlodipina 10 mg.

En dos estudios correspondientes de seguimiento a largo plazo, abiertos, realizados durante 6 meses más, el efecto de MICARDIS AMLO se mantuvo a lo largo del período de prueba.

En pacientes no controlados adecuadamente con amlodipina 5 mg, MICARDIS AMLO logró un control de presión sanguínea similar (40/5 mg) o mejor (80/5 mg) en comparación con amlodipina 10 mg y con significativamente menos edema.

En pacientes controlados adecuadamente con amlodipina 10 mg, pero que experimentaron edema inaceptable, MICARDIS AMLO 40/5 mg u 80/5 mg puede lograr un control de presión sanguínea similar con menos edema.

El efecto antihipertensivo de MICARDIS AMLO fue similar independientemente de la edad y del sexo, y fue similar en pacientes con diabetes y sin ella.

No se estudió MICARDIS AMLO en ninguna población de pacientes que no sea con hipertensión. Telmisartán se estudió en un trabajo que incluyó 25.620 pacientes con alto riesgo cardiovascular (ONTARGET). Amlodipina fue estudiada en pacientes con angina crónica estable, angina vasospástica y enfermedad coronaria documentada angiográficamente.

## FARMACOCINÉTICA

### Farmacocinética de la Combinación de Dosificación Fija

El promedio y extensión de la absorción de MICARDIS AMLO son equivalentes a la biodisponibilidad de telmisartán y amlodipina cuando son administrados como comprimidos individuales.



## Farmacocinética de los componentes

### Absorción

La absorción de telmisartán es rápida, aunque la cantidad absorbida varía. La biodisponibilidad absoluta media de telmisartán es de aproximadamente el 50%.

Cuando telmisartán se toma con alimento, la reducción del área bajo la curva de concentración plasmática -tiempo (AUC) de telmisartán varía de aproximadamente el 6% (dosis de 40 mg) a aproximadamente el 19% (dosis de 160 mg). A las 3 horas de la administración, las concentraciones plasmáticas son similares si telmisartán se toma en ayunas o con alimento.

No es de esperar que la pequeña disminución de la AUC provoque una disminución de la eficacia terapéutica.

Después de la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipina sola, las concentraciones pico en plasma de amlodipina se alcanzan en 6-12 horas. La biodisponibilidad absoluta se calculó entre 64% y 80%. La biodisponibilidad de amlodipina no se ve afectada por la ingesta de alimento.

### 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 medio en el estado de equilibrio (Vss) es de aproximadamente 500 L.

El volumen de distribución de amlodipina es aproximadamente de 21 L/kg. Los estudios in vitro con amlodipina mostraron que aproximadamente el 97.5% de la droga circulante se une a las proteínas plasmáticas en los pacientes hipertensos.

### Biotransformación:

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

La amlodipina se metaboliza extensivamente (aproximadamente el 90%) por el hígado a los metabolitos inactivos.

### Eliminación:

Telmisartán se caracteriza por una farmacocinética de decaimiento biexponencial con una vida media de eliminación terminal >20 horas.

Después de la administración oral (e intravenosa), telmisartán se excreta de forma casi exclusiva por las heces, principalmente como compuesto inalterado. La excreción urinaria acumulativa es <2 % de la dosis. El clearance plasmático total (Cl tot) es elevado (aproximadamente 900 ml/min) si se compara con el flujo sanguíneo hepático (alrededor de 1.500 ml/min).

La eliminación de la amlodipina desde plasma es bifásica, con una eliminación terminal de vida media de aproximadamente 30 a 50 horas. Los niveles de plasma en estado de equilibrio se alcanzan después de la administración continua durante 7 – 8 días. El diez por ciento de la amlodipina original y el 60% de los metabolitos de amlodipina se excretan en la orina.

### Linealidad

La concentración plasmática máxima (Cmax) y, en menor grado, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) aumentan, de forma no proporcional, con la dosis. No hay evidencia de acumulación clínicamente destacable de telmisartán.

## Farmacocinética en poblaciones especiales

### *Población Pediátrica (menores de 18 años)*

No se dispone de información farmacocinética sobre el uso de MICARDIS AMLO en la población pediátrica.

### *Diferencias de género*

Se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de telmisartán entre ambos sexos, siendo  $C_{max}$  y AUC aproximadamente 3 y 2 veces más altas, respectivamente, en las mujeres en comparación con los varones, sin influencia relevante sobre la eficacia.

*Pacientes de edad avanzada:*

La farmacocinética de telmisartán no difiere entre los pacientes más jóvenes y los de edad avanzada. El tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática pico de la amlodipina es similar en los jóvenes y en los de edad avanzada. En los pacientes de edad avanzada, el clearance de amlodipina tiende a declinar, causando aumentos en el área bajo la curva (AUC) y la vida media de eliminación.

*Insuficiencia renal*

Se observaron concentraciones plasmáticas inferiores de telmisartán en pacientes con insuficiencia renal sometidos a diálisis. Telmisartán está altamente unido a las proteínas plasmáticas en pacientes insuficientes renales y no puede ser eliminado por diálisis. La vida media de eliminación no varía en pacientes con insuficiencia renal.

La insuficiencia renal no influencia significativamente la farmacocinética de la amlodipina.

*Insuficiencia hepática*

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

Los pacientes con insuficiencia hepática presentan disminución del clearance de amlodipina con el aumento resultante de aproximadamente el 40–60% en el AUC.

## TOXICOLOGIA

Dado que los perfiles de toxicidad no clínicos de telmisartán y amlodipina no se superponen, no es de esperar la exacerbación de toxicidad para la combinación.

Esto se demostró en un estudio toxicológico subcrónico (semana 13) en roedores, en el que se probaron los niveles de dosificación de 3.2/0.8, 10/2.5 y 40/10 mg/kg de telmisartán y amlodipina. En dicho estudio no se observaron efectos adversos adicionales o mayores que los adicionales de amlodipina y telmisartán combinados, así como tampoco cambios en el perfil de toxicidad con respecto a los órganos blancos.

Con respecto a telmisartán / amlodipina (MICARDIS AMLO), se realizaron estudios de valoración de toxicidad reproductiva por separado para evaluar los posibles efectos de telmisartán y amlodipina en la fertilidad masculina o femenina; no se han realizado estudios con ambos compuestos administrados en combinación.

Se informan más abajo los datos preclínicos disponibles para las sustancias de la combinación a dosis fijas.

*Telmisartán:* En los estudios preclínicos de seguridad las dosis que producen una exposición comparable a la del rango terapéutico clínico, ocasionaron una reducción de los parámetros de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y alteraciones en la hemodinamia renal (aumento del nitrógeno ureico y de la creatinina en sangre), así como aumento del potasio sérico en animales normotensos. En perros, se observó dilatación tubular renal y atrofia. También se detectaron lesiones de la mucosa gástrica (erosión, úlceras o inflamación) en roedores y perros. Estos efectos indeseables mediados farmacológicamente, conocidos a partir de estudios preclínicos realizados con: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y bloqueadores de la angiotensina II, se evitaron mediante la administración suplementaria de solución salina oral.

En ambas especies se observó una actividad aumentada de la renina plasmática e hipertrofia/hiperplasia de las células yuxtaglomerulares renales. Estas alteraciones, que constituyen también un efecto de clase de los inhibidores ECA y otros bloqueadores de angiotensina II, no parecen tener significación clínica.

No se observó una clara evidencia de un efecto teratogénico; a niveles de dosis tóxicas, sin embargo, los estudios preclínicos indicaron algún potencial de peligro de telmisartán al desarrollo fetal

(aumento del número de resorciones tardías en conejos) y al desarrollo posnatal de la descendencia: bajo peso corporal, retardo en la apertura de los ojos y mortalidad elevada.

No se observaron efectos sobre la fertilidad masculina o femenina con telmisartán.

No hubo evidencias de mutagenicidad y de actividad clastogénica relevante en estudios *in vitro* ni evidencias de carcinogenicidad en ratas y ratones.

#### *Amlodipina:*

##### Toxicidad reproductiva

Estudios de reproducción en ratas y ratones han demostrado parto post término, prolongación del trabajo de parto y disminución de la sobrevivencia de la cría a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada en humanos basada en mg/kg.

##### Alteración de la fertilidad

No se observó ningún efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas con amlodipina por vía oral (machos durante 64 días y hembras durante 14 días antes del apareamiento) con dosis de hasta 10 mg de amlodipina/kg/día (aproximadamente 8 veces MRHD de 10 mg/día sobre una base de mg/m<sup>2</sup>).

En otro estudio realizado con ratas, en el que ratas macho fueron tratadas con besilato de amlodipina durante 30 días a una dosis comparable a la dosis humana basada en mg/kg, se detectó una disminución de la concentración plasmática de folitropina y testosterona, así como también la disminución de la densidad de esperma y de la cantidad de espermátides maduros y células de Sertoli.

##### Carcinogénesis, mutagénesis

Las ratas y ratones tratados con amlodipina en la dieta durante 2 años, en concentraciones calculadas para proporcionar dosis diarias de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día, no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (para ratones, similar a la dosis clínica máxima recomendada de 10 mg sobre una base de mg/m<sup>2</sup> y, para ratas, dos veces\* dicha dosis) estaba cerca de la dosis máxima tolerada para ratones pero no para ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el fármaco a nivel genético o cromosómico.

*\*Basado en pacientes con un peso de 50 kg.*

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

### **Adultos**

MICARDIS AMLO debe tomarse una vez al día.

#### **Terapia de Reemplazo**

Los pacientes que reciben telmisartán y amlodipina en comprimidos por separado pueden en cambio recibir MICARDIS AMLO que contiene las mismas dosis componentes en un comprimido una vez al día, por ejemplo, a los fines de mejorar la conveniencia o el cumplimiento.

#### **Terapia adicional**

MICARDIS AMLO puede administrarse a pacientes cuya presión sanguínea no esté adecuadamente controlada con monoterapia de amlodipina o telmisartán.

Los pacientes tratados con 10 mg de amlodipina que experimentan reacciones adversas limitadoras de dosis tal como edema, pueden cambiar por MICARDIS AMLO 40/5mg una vez al día, reduciendo la dosis de amlodipina sin reducir la respuesta antihipertensiva esperada general.

#### **Terapia Inicial**

Un paciente puede iniciar el tratamiento con MICARDIS AMLO si es poco probable que el control de la presión sanguínea se logre con un sólo fármaco. La dosis inicial usual de MICARDIS AMLO es 40/5 mg una vez al día. Los pacientes que requieren mayores reducciones de presión sanguínea pueden iniciar el tratamiento con MICARDIS AMLO 80/5 mg una vez al día.

Si es necesaria una baja adicional de la presión sanguínea después de 2 semanas de tratamiento, la dosis puede titularse hasta un máximo de 80/10 mg una vez al día.

MICARDIS AMLO puede administrarse con otras drogas antihipertensivas.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario modificar la dosis. En el paciente *de edad avanzada*, se recomiendan pautas posológicas normales de amlodipina, sin embargo, se aconseja precaución cuando se aumenta la dosis (ver las secciones Advertencias y precauciones especiales, y Farmacocinética).

##### *Población pediátrica*

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de MICARDIS AMLO para menores de 18 años, por lo que no se recomienda administrarlo en esta población

##### *Insuficiencia Renal*

No se requiere ajuste de la posología en pacientes con insuficiencia renal, incluso en aquellos que se someten a hemodiálisis. El telmisartán no se elimina por hemofiltración y no es dializable. La amlodipina no es dializable.

##### *Insuficiencia Hepática*

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, MICARDIS AMLO debería administrarse con precaución. La posología de telmisartán no debería exceder los 40 mg una vez al día (ver CONTRAINDICACIONES).

#### **Forma de administración:**

Los comprimidos de MICARDIS AMLO se deben administrar por vía oral una vez al día; deben ingerirse enteros con líquido. MICARDIS AMLO puede ingerirse durante o lejos de las comidas.

#### **INSTRUCCIONES DE USO**

Dadas las propiedades higroscópicas de los comprimidos, se los debe retirar del blíster sellado poco antes de la administración.

#### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a los principios activos, o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a los derivados de la dihidropiridina
- Segundo y tercer trimestre de embarazo
- Lactancia
- Obstrucción biliar
- Insuficiencia hepática grave
- Hipotensión arterial grave
- Shock (incluido el shock cardiogénico)
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (por ej. Estenosis aórtica de grado severo)
- Insuficiencia cardíaca con inestabilidad hemodinámica luego de un infarto agudo de miocardio
- El uso concomitante de MICARDIS AMLO con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (Índice de filtrado glomerular <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)

Está contraindicado el uso del producto en caso de condiciones hereditarias raras posiblemente incompatibles con uno o más excipientes del producto (por favor leer “advertencias y precauciones especiales”).

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES**

##### Embarazo

Los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II no deberían administrarse durante el embarazo.

A menos que se considere esencial la terapia con bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, las pacientes que planifican un embarazo deberían cambiar por tratamientos antihipertensivos alternativos con un perfil de seguridad establecido para su utilización durante el embarazo.

Cuando se diagnostica un embarazo, el tratamiento con bloqueadores de los receptores de la angiotensina II debería interrumpirse de inmediato, y en caso de ser apropiado, debería comenzarse con una terapia alternativa.

#### Hiperkalemia

Durante el tratamiento con productos medicinales que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, puede suceder hiperkalemia, especialmente en presencia de insuficiencia renal y/o cardíaca. Se recomienda el monitoreo del potasio sérico en los pacientes de riesgo.

En base a la experiencia con fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina, con el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal a base de potasio u otros productos medicinales que pueden producir aumento del potasio (heparina, etc.), puede presentarse un aumento en los niveles plasmáticos de potasio. Por esta razón, la administración de estos fármacos con telmisartán debe hacerse con prudencia.

#### Pacientes con hipovolemia y/o hiponatremia

En los pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido, por ejemplo, a tratamiento diurético intensivo, dieta restringida en sal, diarrea o vómitos, pueden presentarse síntomas de hipotensión arterial, especialmente después de la primera dosis. Estos trastornos se deben corregir antes de empezar el tratamiento con MICARDIS AMLO.

#### Insuficiencia hepática

Telmisartán se elimina mayormente por la bilis. Puede esperarse que los pacientes con obstrucciones biliares o insuficiencia hepática tengan clearance reducido.

La vida media de la amlodipina se prolonga y los valores del AUC son más elevados en el paciente con una patología hepática; no se han establecido las dosis recomendadas. Por consiguiente, el tratamiento con amlodipina debe iniciarse con la menor dosis del rango de dosificación y se debe administrar con precaución, tanto en el tratamiento inicial como al aumentar la dosis.

Por lo tanto, MICARDIS AMLO debería utilizarse con precaución en estos pacientes.

#### Hipertensión renovascular

Existe un riesgo aumentado de hipotensión severa e insuficiencia renal cuando los pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria de un único riñón funcional son tratados con productos medicinales que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

#### Disfunción renal y trasplante de riñón

Se recomienda el monitoreo periódico del potasio y de los niveles séricos de la creatinina cuando se utiliza MICARDIS AMLO en pacientes con insuficiencia renal. No existe experiencia alguna con respecto a la administración de MICARDIS AMLO en pacientes con un trasplante renal reciente.

El telmisartán no se elimina por hemofiltración y no es dializable. La amlodipina no es dializable.

#### Bloqueo dual del sistema renina – angiotensina – aldosterona

Se han informado cambios en la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en individuos susceptibles como resultado de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente si se combinan fármacos que afectan este sistema.

MICARDIS AMLO puede administrarse con otras drogas antihipertensivas, sin embargo, no se recomienda el bloqueo dual del sistema renina- angiotensina - aldosterona (por ejemplo agregando un inhibidor de la ECA o un inhibidor directo de la renina como Aliskiren al bloqueador de los

receptores de la angiotensina II) y debería limitarse por lo tanto a casos definidos individualmente con un cercano monitoreo de la función renal. (Ver contraindicaciones).

Otras condiciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:

En los pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con productos medicinales que afectan este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria, o raramente insuficiencia renal aguda.

Aldosteronismo primario

Los pacientes con aldosteronismo primario generalmente no responderán a los productos medicinales antihipertensivos que actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina. Entonces, no se recomienda el uso de telmisartán.

Estenosis aórtica y de válvula mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva:

Tal como se indica con otros vasodilatadores, debe tenerse especial precaución con pacientes que sufren estenosis aórtica o mitral, o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Angina pectoris inestable, infarto agudo al miocardio:

No existen datos que respalden el uso de MICARDIS AMLO en angina pectoris inestable y durante o dentro del mes de un infarto al miocardio.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

En un estudio a largo plazo, se comparó amlodipina con placebo, en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clases III y IV de la NYHA), la incidencia de edema pulmonar informada fue superior en el grupo tratado con amlodipina que en el grupo placebo. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia cardíaca se deben tratar con precaución.

Los bloqueantes de los canales de calcio, incluida la amlodipina, deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y mortalidad.

Diabetes mellitus:

En pacientes diabéticos con enfermedad coronaria es decir: con alto riesgo cardiovascular, el riesgo de infarto de miocardio fatal y de muerte súbita cardiovascular puede estar incrementado al ser tratado con agentes para disminuir la presión arterial como bloqueadores de receptores de angiotensina o los inhibidores de la ECA. En los pacientes con diabetes mellitus la enfermedad coronaria puede ser asintomática y por lo tanto no estar diagnosticada. Los pacientes con diabetes mellitus deben ser sometidos a una evaluación diagnóstica apropiada, por ej. Prueba de esfuerzo, para detectar y tratar la enfermedad coronaria adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con MICARDIS AMLO.

Sodio

Los comprimidos de MICARDIS AMLO contienen menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir que esencialmente “no tienen sodio”.

Sorbitol

Los comprimidos MICARDIS AMLO de 40/10 mg contienen 168,64 mg de sorbitol en cada comprimido.

Los comprimidos de MICARDIS AMLO de 80/5 mg y de 80/10 mg contienen 337,28 mg de sorbitol por dosis máxima diaria recomendada. El sorbitol es fuente de fructosa. El uso de los comprimidos

de MICARDIS AMLO de 80/5 mg no está recomendado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa

#### Pacientes de edad avanzada

En estos pacientes, se recomienda precaución cuando se aumenta la dosis (ver las secciones Dosis y administración, y Farmacocinética).

#### Diferencias étnicas

MICARDIS AMLO fue efectivo en pacientes de raza negra (usualmente una población con baja concentración de renina).

#### Cardiopatía isquémica

Como con cualquier agente antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica podría dar como resultado el infarto al miocardio o accidente cerebrovascular.

#### Interacciones

En los estudios clínicos no se han observado interacciones entre los dos componentes de la combinación fija.

##### *Interacciones con la combinación*

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa con MICARDIS AMLO y otras especialidades farmacéuticas.

##### *Otros agentes antihipertensivos*

El efecto de descenso de la presión sanguínea de MICARDIS AMLO puede aumentarse con el uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos.

##### *Agentes con potencial disminución de la presión sanguínea*

Puede esperarse que los siguientes productos medicinales puedan potenciar los efectos hipotensivos de todos los antihipertensivos inclusive de MICARDIS AMLO, con base en sus propiedades farmacológicas, a saber baclofen y amifostina. Adicionalmente, la hipotensión ortostática puede agravarse con el alcohol, barbitúricos, narcóticos, o antidepresivos.

##### *Corticoesteroides (ruta sistémica)*

Reducción del efecto antihipertensivo.

##### *Interacciones con telmisartán*

Telmisartán puede aumentar el efecto hipotensor de otros agentes antihipertensivos.

La administración conjunta de telmisartán no arrojó como resultado una interacción clínica significativa con digoxina, warfarina, hidroclorotiazida, glibenclamida, ibuprofeno, paracetamol, simvastatina y amlodipina. Para digoxina se ha observado un aumento del 20% de la concentración promedio de digoxina en plasma (39% en un solo caso); debería considerarse el monitoreo de los niveles de digoxina en plasma.

En un estudio la administración conjunta de telmisartán y ramipril llevó a un aumento de hasta 2.5 veces la  $AUC_{0-24}$  y  $C_{max}$  de ramipril y ramiprilato. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

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. También se informaron casos con bloqueadores de los receptores de la angiotensina II, incluyendo telmisartán. Adicionalmente, se recomienda la monitorización de los niveles de litio en suero.

El tratamiento con AINEs (por ejemplo, ASA -ácido acetilsalicílico- administrado en dosis propias de un tratamiento antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) se asocia con la posibilidad de insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratados. Los compuestos que actúan sobre el Sistema Renina-Angiotensina como telmisartán pueden tener efectos sinérgicos. Los

pacientes que reciben AINEs y telmisartán deben ser hidratados adecuadamente y debe monitorearse la función renal al inicio del tratamiento concomitante.

Se ha informado sobre el efecto reducido de las drogas antihipertensivas como telmisartán por la inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras durante el tratamiento concomitante con AINEs.

#### *Interacciones con amlodipina*

*El pomelo y el jugo de pomelo:* La administración de MICARDIS® Aml con pomelo o jugo de pomelo no es recomendable ya que en algunos pacientes la biodisponibilidad puede aumentar resultando en un incremento del efecto reductor de la presión arterial.

*Inhibidores CYP3A4:* El uso concomitante de amlodipina con inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como eritromicina o claritromicina, verapamilo o diltiazem) pueden causar un aumento significativo en la exposición de la amlodipina y con ello aumentar el riesgo de hipotensión. La traducción clínica de estas variaciones de la PK puede ser más pronunciada en ancianos. Por lo tanto, puede ser necesario el seguimiento clínico y ajuste de la dosis.

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

*Dantroleno (infusión):* En animales, se observó fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hipercalemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hipercalemia, se recomienda evitar la coadministración de bloqueadores de los canales de calcio como amlodipina en pacientes propensos a la hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

*Tacrolimus:* Existe el riesgo de que aumenten los niveles sanguíneos de tacrolimus cuando este se administra de forma conjunta con amlodipina, pero el mecanismo farmacocinético no se comprende en su totalidad. Para evitar la toxicidad del tacrolimus, la administración de amlodipina a un paciente tratado con tacrolimus requiere que se controlen los niveles sanguíneos de tacrolimus y que se ajuste la dosis de tacrolimus cuando corresponda.

*Ciclosporina:* No se han realizado estudios de interacción medicamentosa entre ciclosporina y amlodipina en voluntarios sanos ni en otras poblaciones, con excepción de pacientes sometidos a trasplante renal, donde se observaron aumentos variables de las concentraciones valle de ciclosporina (promedio 0 % - 40 %).

Deberá considerarse el seguimiento de los niveles de ciclosporina en pacientes sometidos a trasplante renal en tratamiento con amlodipina y deberá reducirse la dosis de ciclosporina cuando sea necesario.

*Inhibidores del blanco de rapamicina en mamíferos (mTOR):* Los inhibidores del mTOR, tales como sirolimus, temsirolimus y everolimus, son sustratos del CYP3A. La amlodipina es un inhibidor débil del CYP3A. Con el uso concomitante de los inhibidores del mTOR, la amlodipina puede aumentar la exposición de tales inhibidores.

*Simvastatina:* La administración concomitante de múltiples dosis de 10 mg de amlodipina con simvastatina 80mg dio lugar a un aumento de hasta el 77% en la exposición a simvastatina en comparación con simvastatina sola. Por lo tanto, en pacientes tratados con amlodipina se debe limitar la dosis de simvastatina a 20 mg al día.

*Información adicional:* En estudios de interacción clínica, la amlodipina no afectó la farmacocinética de la atorvastatina, digoxina o warfarina.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

Se desconocen los efectos de MICARDIS AMLO durante el embarazo y la lactancia. A continuación, se describen los efectos relacionados con los monocomponentes.

#### *Embarazo*



*Telmisartán:*

No se recomienda el uso de bloqueadores de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo y el tratamiento no debe iniciarse durante el embarazo.

Al diagnosticar un embarazo, el tratamiento con los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II debería suspenderse inmediatamente, y en caso de ser apropiado, comenzar una terapia alternativa.

A menos que se considere esencial la terapia con el bloqueador del receptor de la angiotensina II, las pacientes que planean un embarazo deberían cambiar por un tratamiento antihipertensivo alternativo con un perfil de seguridad establecido para su utilización en el embarazo.

Estudios preclínicos con telmisartán no indican efecto teratogénico, pero han demostrado fetotoxicidad.

El uso de bloqueadores de los receptores de la angiotensina II está contraindicado en el segundo y tercer trimestre de embarazo. Está demostrado que la exposición a los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce a fetotoxicidad en humanos (función renal disminuida, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hipercalemia).

Si la exposición a los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II tuvo lugar desde el segundo trimestre del embarazo, se recomienda la realización de una prueba de ultrasonido de la función renal y del cráneo.

Los niños cuyas madres hayan sido tratadas con los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

*Amlodipina*

No se ha establecido la seguridad de la amlodipina en el embarazo humano.

En estudios realizados con animales, se observó toxicidad reproductiva en dosis altas (ver la sección Toxicología).

*Lactancia:*

MICARDIS AMLO está contraindicado durante la lactancia dado que no hay información sobre la excreción de telmisartán en la leche materna humana. Los estudios preclínicos han demostrado que telmisartán se excreta en la leche materna.

La amlodipina se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con un rango intercuartílico del 3 a 7 %, con un máximo del 15 %.

Se desconoce el efecto de la amlodipina sobre los lactantes. Debido a las reacciones adversas en lactantes, debería decidirse acerca de discontinuar la lactancia o la terapia, tomando en cuenta la importancia de esta terapia para la madre (ver Contraindicaciones).

*Fertilidad*

No hay datos disponibles de estudios clínicos controlados con la combinación a dosis fijas o con los componentes individuales.

No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva con la combinación de telmisartán y amlodipina.

En estudios preclínicos con telmisartán, no se observaron efectos sobre la fertilidad masculina ni femenina.

En algunos pacientes tratados con bloqueadores de los canales de calcio, se han informado cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides.

Los datos clínicos son insuficientes en relación con el efecto potencial de la amlodipina sobre la fertilidad. En un estudio realizado con ratas, se observaron efectos adversos sobre la fertilidad de los machos (ver la sección Toxicología).

Efectos sobre la capacidad de conducir y operar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad de conducir y operar máquinas. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los tratamientos antihipertensivos ocasionalmente pueden causar síncope,



somnolencia, mareo y vértigo durante el tratamiento. Si los pacientes experimentan estos eventos adversos, deben evitar tareas potencialmente riesgosas como conducir u operar máquinas.

## REACCIONES ADVERSAS

### Resumen del perfil de seguridad

Se evaluó la seguridad y tolerancia de MICARDIS AMLO en cinco estudios clínicos controlados en más de 3500 pacientes, de los cuales 2500 recibieron telmisartán combinado con amlodipina.

En los estudios clínicos, no se identificaron otras reacciones adversas con la combinación de telmisartán más amlodipina, en comparación con las reacciones adversas de cada uno de los componentes por separado. El edema periférico, reconocida reacción adversa dosis-dependiente de la amlodipina, en general se observó con una incidencia menor en los pacientes que recibieron la combinación telmisartán/amlodipina que en los que recibieron amlodipina sola.

Las reacciones adversas informadas previamente respecto de uno de los componentes (telmisartán o amlodipina), también pueden ser reacciones adversas probables de MICARDIS AMLO, aun cuando no hayan sido observadas en estudios clínicos o durante el período post-comercialización. Por lo tanto, además de las reacciones adversas informadas durante el programa de desarrollo de MICARDIS AMLO, todas las reacciones adversas informadas en pacientes que recibieron monoterapia de telmisartán o amlodipina se incluyeron en la lista de MICARDIS AMLO.

### Resumen tabulado de reacciones adversas

En la tabla siguiente, se presentan las reacciones adversas derivadas del uso de la combinación telmisartán/amlodipina o del uso de cada uno de los componentes (telmisartán o amlodipina) en los estudios clínicos, o conocidas por la experiencia post-comercialización, clasificadas por sistema y órgano del MedDRA y por término preferente del MedDRA.

Terminología de la clasificación por sistema y órgano del MedDRA	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Sepsis (incluido el desenlace fatal) <sup>2</sup>
	Infección de las vías respiratorias superiores <sup>2</sup>
	Infección del tracto urinario <sup>2</sup>
	Cistitis <sup>1,2</sup>
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Leucopenia <sup>3</sup>
	Trombocitopenia <sup>2,3</sup>
	Anemia <sup>2</sup>
	Eosinofilia <sup>2</sup>
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica <sup>2</sup>
	Hipersensibilidad <sup>2,3</sup>
Trastornos metabólicos y nutricionales	Hiperkalemia <sup>2</sup>
	Hipoglucemia (en pacientes diabéticos) <sup>2</sup>
	Hiperglucemia <sup>3</sup>
	Hiponatremia <sup>2</sup>
Trastornos psiquiátricos	Depresión <sup>1,2,3</sup>
	Ansiedad <sup>1,2,3</sup>
	Estado confusional <sup>3</sup>
	Insomnio <sup>1,2,3</sup>
	Estado de ánimo alterado <sup>3</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Síncope (desmayo) <sup>1,2,3</sup>
	Somnolencia <sup>1,3</sup>
	Mareo <sup>1,3</sup>
	Trastorno extrapiramidal <sup>3</sup>
	Hipertonía <sup>3</sup>
	Migraña <sup>1</sup>
	Dolor de cabeza <sup>1,3</sup>
	Neuropatía periférica <sup>1,3</sup>
	Parestesia <sup>1,3</sup>
	Hipoestesia <sup>1,3</sup>
	Disgeusia <sup>1,3</sup>
	Temblor <sup>1,3</sup>
	Trastornos oculares
Diplopía <sup>3</sup>	
Trastornos del oído y el laberinto	Vértigo <sup>1,2</sup>
	Tinnitus <sup>3</sup>
Trastornos cardíacos	Infarto de miocardio <sup>3</sup>
	Taquicardia ventricular <sup>3</sup>
	Arritmia <sup>3</sup>
	Fibrilación auricular <sup>3</sup>
	Bradycardia <sup>1,2,3</sup>
	Taquicardia <sup>2</sup>
Trastornos vasculares	Palpitaciones <sup>1,3</sup>
	Hipotensión <sup>1,2,3</sup>

	Hipotensión ortostática <sup>1,2</sup>
	Rubefacción <sup>1,3</sup>
	Vasculitis <sup>3</sup>
Trastornos respiratorios, de tórax y mediastino	Disnea <sup>2,3</sup>
	Tos <sup>1,3</sup>
	Rinitis <sup>3</sup>
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis <sup>3</sup>
	Gastritis <sup>3</sup>
	Dolor abdominal <sup>1,2,3</sup>
	Diarrea <sup>1,2,3</sup>
	Vómitos <sup>1,2,3</sup>
	Hipertrofia gingival <sup>1,3</sup>
	Dispepsia <sup>1,2,3</sup>
	Estreñimiento <sup>3</sup>
	Náusea <sup>1,3</sup>
	Sequedad de boca <sup>1,2,3</sup>
	Flatulencia <sup>2</sup>
	Malestar abdominal <sup>2</sup>
	Cambio de hábitos intestinales <sup>3</sup>
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis <sup>3</sup>
	Ictericia <sup>3</sup>
	Alteración de la función hepática / trastornos hepáticos <sup>2</sup> La mayoría de los casos de alteración de la función hepática / trastornos hepáticos causados por telmisartán conocidos por la experiencia posventa se presentaron en Japón, donde estas reacciones adversas son más probables.
	Aumento de las enzimas hepáticas (mayormente compatible con colestasis) <sup>3</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Necrólisis epidérmica tóxica <sup>3</sup>
	Síndrome de Stevens-Johnson <sup>3</sup>
	Angioedema (incluido el desenlace fatal) <sup>2,3</sup>
	Eritema multiforme <sup>3</sup>
	Dermatitis exfoliativa <sup>3</sup>
	Erupción provocada por fármacos <sup>2</sup>
	Erupción epidérmica tóxica <sup>2</sup>
	Reacción de Fotosensibilidad <sup>3</sup>
	Urticaria <sup>2,3</sup>
	Eccema <sup>1,2</sup>
	Eritema <sup>1,2</sup>
	Exantema <sup>1,2,3</sup>
	Prurito <sup>1,2,3</sup>
	Alopecia <sup>3</sup>
	Púrpura <sup>3</sup>
	Decoloración cutánea <sup>3</sup>

	Hiperhidrosis <sup>2,3</sup>
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia <sup>1,2,3</sup>
	Dolor de espalda <sup>1,2,3</sup>
	Dolor en las extremidades (dolor de piernas) <sup>1,2</sup>
	Dolor de tendones (síntomas similares a la tendinitis) <sup>2</sup>
	Inflamación articular <sup>3</sup>
	Espasmos musculares (calambres en las piernas) <sup>1,2,3</sup>
	Mialgia <sup>1,2,3</sup>
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal (incluida la lesión renal aguda) <sup>2</sup>
	Nocturia <sup>1,3</sup>
	Trastorno de la micción <sup>3</sup>
	Polaquiuria <sup>3</sup>
Trastornos del sistema reproductor y mamario	Disfunción eréctil <sup>1,3</sup>
	Ginecomastia <sup>3</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor torácico <sup>1,2,3</sup>
	Dolores <sup>3</sup>
	Edema <sup>1,3</sup>
	Edema periférico <sup>1</sup>
	Astenia (debilidad) <sup>1,2,3</sup>
	Fatiga <sup>1,3</sup>
	Malestar <sup>1,3</sup>
Laboratorio	Enfermedad similar a la gripe <sup>2</sup>
	Aumento de las enzimas hepáticas <sup>1,2</sup>
	Aumento de creatinina en sangre <sup>2</sup>
	Aumento de creatina fosfoquinasa en sangre <sup>2</sup>
	Disminución de hemoglobina <sup>2</sup>
	Aumento del ácido úrico en sangre <sup>1,2</sup>
	Aumento de peso <sup>3</sup>
Pérdida de peso <sup>3</sup>	

(1) Reacciones adversas de la combinación telmisartán + amlodipina

(2) Reacciones adversas de telmisartán como monoterapia

(3) Reacciones adversas de amlodipina como monoterapia

## **SOBREDOSIFICACION**

### Síntomas

No hay experiencia de sobredosificación con MICARDIS AMLO. Se espera que los signos y síntomas de sobredosificación estén en línea con efectos farmacológicos exagerados.

Las manifestaciones más destacables de una sobredosis de telmisartán fueron hipotensión, taquicardia; también podría ocurrir bradicardia.

La sobredosificación con amlodipina también puede resultar en vasodilatación periférica excesiva y posible taquicardia refleja. Puede ocurrir una marcada hipotensión sistémica probablemente prolongada hasta inclusive un shock con resultado fatal.

Raramente, se ha informado edema pulmonar no cardiogénico como consecuencia de la sobredosificación con amlodipina, 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.

#### Tratamiento

En caso de hipotensión sintomática, debe instituirse un tratamiento de soporte.

El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos de los bloqueadores de los canales de calcio.

El lavado gástrico puede ser útil en algunos casos. En voluntarios sanos, se demostró que la administración de carbón activado hasta 2 horas después de la administración de 10 mg de amlodipina redujo la tasa de absorción de la amlodipina.

Telmisartán no se elimina por hemofiltración y no es dializable. La amlodipina no es dializable.

"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. (011)-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. (011)-4300-2115, Htal. Fernández tel. (011)-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. (011) 4658-7777/4654-6648."

#### **CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

No almacenar a temperatura superior a 30°C.

Almacenar en el envase original a fin de proteger el producto de la luz y de la humedad.

#### **PRESENTACIONES**

Envases con 28 comprimidos.

Bajo licencia de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Elaborado en: CIPLA Limited, Verna Industrial Estate GOA 403.722 – India.

Alternativamente en: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Acondicionado en: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Alternativamente en: Rottendorf Pharma GmbH, Am Fleigendahl 3, 59320 Ennigerloh, Alemania.

#### **Argentina**

Importado por:

BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Juana Azurduy 1534 C.A.B.A. Tel. (011)-4704-8600

Director Técnico: Marcelo Ostrower, Farmacéutico y Bioquímico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 55.899

Fecha de última revisión:.....

V.09

**NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS**



INDELICATO Silvina Marcela  
2023 Boehringer Ingelheim, Argentina.  
CUIC 27259674701  
Todos los derechos reservados.

Página- 27 - de 27



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-14996846 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.03.13 15:08:02 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.03.13 15:08:04 -03:00