



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº **4805**

BUENOS AIRES, **15 AGO 2012**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008670-12-1 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 para la Especialidad Medicinal denominada MICARDIS AMLO / TELMISARTAN - AMLODIPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, MICARDIS AMLO 40/5mg: TELMISARTAN 40 mg - AMLODIPINA 5 mg; MICARDIS AMLO 80/5mg: TELMISARTAN 80 mg - AMLODIPINA 5 mg; MICARDIS AMLO 80/10mg: TELMISARTAN 80 mg - AMLODIPINA 10 mg; aprobada por Certificado Nº 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 Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad

8
4



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 4805

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 112 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada MICARDIS AMLO / TELMISARTAN - AMLODIPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, MICARDIS AMLO 40/5mg: TELMISARTAN 40 mg - AMLODIPINA 5 mg; MICARDIS AMLO 80/5mg: TELMISARTAN 80 mg - AMLODIPINA 5 mg; MICARDIS AMLO 80/10mg: TELMISARTAN 80 mg - AMLODIPINA 10 mg, aprobada por Certificado Nº 55.899 y Disposición Nº 7132/10, propiedad de la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., cuyos textos constan de fojas 49 a

99.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **4805**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7132/10 los prospectos autorizados por las fojas 49 a 65, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.899 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-008670-12-1

DISPOSICION Nº

4805

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4805**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.899 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MICARDIS AMLO / TELMISARTAN - AMLODIPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, MICARDIS AMLO 40/5mg: TELMISARTAN 40 mg - AMLODIPINA 5 mg; MICARDIS AMLO 80/5mg: TELMISARTAN 80 mg - AMLODIPINA 5 mg; MICARDIS AMLO 80/10mg: TELMISARTAN 80 mg - AMLODIPINA 10 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7132/10.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-018917-09-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4238/11.-	Prospectos de fs. 49 a 99, corresponde desglosar de fs. 49 a 65.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 55.899 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días...15 AGO 2012...del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-008670-12-1

DISPOSICIÓN Nº

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

4805



**MICARDIS AMLO
TELMISARTAN
AMLODIPINA**

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

MICARDIS AMLO 40/5 mg

Cada comprimido contiene:

Telmisartan 40 mg
Amlodipina (como besilato) 5 mg

en un Excipiente de: hidróxido de sodio 3,360 mg, povidona K25 12,000 mg, meglumina 12,000 mg, sorbitol 168,640 mg, estearato de magnesio 6,000 mg, celulosa microcristalina 125,765 mg, almidón pregelatinizado 53,000 mg, almidón de maíz 10,000 mg, sílica coloidal anhídrido 2,000 mg, mezcla de pigmentos 0,300 mg (óxido férrico negro, óxido férrico amarillo y azul FD&C No 1).

MICARDIS AMLO 80/5 mg

Cada comprimido contiene:

Telmisartan 80 mg
Amlodipina (como besilato) 5 mg

en un Excipiente de: hidróxido de sodio 6,720 mg, povidona K25 24,000 mg, meglumina 24,000 mg, sorbitol 337,280 mg, estearato de magnesio 10,000 mg, celulosa microcristalina 125,765 mg, almidón pregelatinizado 53,000 mg, almidón de maíz 10,000 mg, sílica coloidal anhídrido 2,000 mg, mezcla de pigmentos 0,300 mg (óxido férrico negro, óxido férrico amarillo y azul FD&C No 1).

MICARDIS AMLO 80/10 mg

Cada comprimido contiene:

Telmisartan 80 mg
Amlodipina (como besilato) 10 mg

en un Excipiente de: hidróxido de sodio 6,720 mg, povidona K25 24,000 mg, meglumina 24,000 mg, sorbitol 337,280 mg, estearato de magnesio 10,000 mg, celulosa microcristalina 118,830 mg, almidón pregelatinizado 53,000 mg, almidón de maíz 10,000 mg, sílica coloidal anhídrido 2,000 mg, mezcla de pigmentos 0,300 mg (óxido férrico negro, óxido férrico amarillo y azul FD&C No 1).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión esencial.

Terapia de Reemplazo

Los pacientes que reciben telmisartan 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 telmisartan 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: antagonistas de la angiotensina II, simple (telmisartan), combinaciones con derivados de dihidropiridina (amlodipina), Código ATC: C09DB04.

MICARDIS AMLO combina dos compuestos antihipertensivos con mecanismos complementarios para controlar la presión sanguínea en pacientes con hipertensión esencial: un antagonista de los receptores de la angiotensina II, telmisartan, 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.

Telmisartan:

Telmisartan es un antagonista oralmente efectivo y específico (tipo AT1) de los receptores de la angiotensina II. Telmisartan 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. Telmisartan tiene actividad agonista parcial en el receptor AT1. Telmisartan une selectivamente al receptor AT1. La unión es de larga duración.

Telmisartan 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 telmisartan. Telmisartan disminuye los niveles de aldosterona en plasma. Telmisartan no inhibe la renina plasmática humana ni bloquea los canales iónicos. Telmisartan no inhibe la angiotensina que convierte la enzima (kininasa II), la enzima que también degrada la bradikina. Por lo tanto, no se espera potenciar los efectos adversos de la bradikina.

Una dosis de 80 mg de telmisartan administrada a voluntarios sanos 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.

Después de la primera dosis de telmisartan, 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 telmisartan en estudios clínicos controlados por placebo.

Existe una tendencia aparente de relación de la dosis con el tiempo de recuperación de la PSS basal. En este respecto, los datos acerca de PSD son inconsistentes.

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

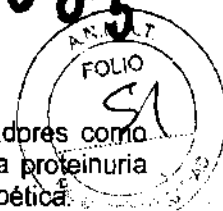
La eficacia antihipertensiva de telmisartan es comparable con la de los agentes representativos de otras clases de drogas antihipertensivas (demostrado en estudios clínicos que comparan telmisartan con amlodipina, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida, losartan, lisinopril, ramipril y valsartan).

Con el cese abrupto del tratamiento con telmisartan, 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 telmisartan 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.

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

Farm. ROMINA FARRÚ
Directora Técnica M.N. 14556



Se ha mostrado en estudios clínicos que el tratamiento con telmisartan (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 telmisartan que en aquellos que recibieron inhibidores de enzimas de conversión de la angiotensina en estudios clínicos comparando directamente los dos tratamientos antihipertensivos.

Prevención de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular

ONTARGET (ONgoin Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) comparó los efectos de telmisartan, ramipril y la combinación de telmisartan y ramipril sobre los resultados de eventos cardiovasculares en 25620 pacientes de 55 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: telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), o la combinación de telmisartan 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 inicial incluyó ácido acetilsalicílico (76%), estatinas (62%), beta-bloqueantes (57%), bloqueadores de los canales del calcio (34%), nitratos (29%) y diuréticos (28%).

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

La adhesión al tratamiento fue mejor para telmisartan que para ramipril o que para la combinación de telmisartan 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 telmisartan que en los pacientes tratados con ramipril, mientras que la hipotensión se informaba más frecuentemente con telmisartan.

Telmisartan 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 telmisartan (16.7%), ramipril (16.5%) y telmisartan más ramipril combinados (16.3%). El cociente de riesgo para telmisartan 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 después. No hubo diferencias en el endpoint primario basadas en la edad, género, raza, terapias al inicio del estudio o enfermedades subyacentes.

También se halló que telmisartan es efectivo en forma similar a ramipril en varios endpoints secundarios previamente especificados, incluyendo un compuesto de muerte cardiovascular, infarto al 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 [131]. El cociente de riesgo de telmisartan 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 telmisartan con ramipril no agregó más beneficios que ramipril o telmisartan 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 telmisartan con ramipril no se recomienda en esta población.

Farm. Marisa A. Carcione
APODERADO

Farm. ROMINA FARRÚ
Directora Técnica M.N. 14556

Amlodipina:

Amlodipina es un inhibidor del influjo del ión calcio del grupo de las dihidropiridinas (bloqueador del canal lento o antagonista del ión calcio) e inhibe el influjo transmembrana de los iones calcio en el músculo liso vascular y cardíaco.

El mecanismo de la acción antihipertensiva de la amlodipina se debe al efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular, llevando a reducciones en la resistencia vascular periférica y en la presión sanguínea. Los datos de experimentación indican que la amlodipina une a ambas: dihidropiridina y no dihidropiridina. La amlodipina es relativamente vaso-selectiva, con un efecto mayor en las células del músculo liso vascular que en las células del músculo cardíaco.

En pacientes con hipertensión, una dosificación de una vez al día brinda reducciones clínicamente significativas de la presión sanguínea en ambas posiciones supina y de pie a lo largo de un intervalo de 24 horas. Debido al lento comienzo en acción durante la administración de amlodipina, la hipotensión aguda no es una preocupación.

En los pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipina dieron por resultado una disminución en la resistencia vascular renal y un aumento del promedio de filtración glomerular y flujo plasmático renal efectivo, sin cambios en la fracción de filtración o proteinuria.

No se ha asociado la amlodipina a ningún efecto metabólico adverso ni a cambios en los lípidos plasmáticos y es adecuado 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) controlado con placebo, a largo plazo, de seguimiento 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 informes de edema pulmonar a pesar de no haber ninguna diferencia significativa en la incidencia del empeoramiento de la deficiencia cardíaca en comparación con placebo.

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 ≥ 95 y < 110 mmHg) se sometieron a un período inicial (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 telmisartan/amlodipina mostraron reducciones relacionadas con las dosis en la presión sanguínea diastólica/sistólica en el promedio de dosis terapéuticas:

- 21.8/-16.5 mmHg con 40/5 mg,
- 22.1/-18.2 mmHg con 80/5 mg,
- 24.7/-20.2 mmHg con 40/10 mg, y
- 26.4/-20.1 mmHg con 80/10 mg.



4805



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

- 71.6% con 40/5 mg,
- 74.8% con 80/5 mg,
- 82.1% con 40/10 mg, y
- 85.3% con 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 hipertensivo para alcanzar la meta de presión sanguínea, los cambios principales observados en la presión sanguínea sistólica/diastólica con una terapia combinada con amlodipina 50 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 automatizado de la presión sanguínea (ABPM) realizado en un subgrupo de 562 pacientes confirmó consistentemente los resultados vistos en las reducciones de la presión sanguínea sistólica y diastólica en 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:

- 13.6/-9.4 mmHg con MICARDIS AMLO 40/5 mg,
- 15.0/-10.6 mmHg con MICARDIS AMLO 80/5 mg,
- 6.2/-5.7 mmHg con amlodipina 5 mg, y
- 11.1/-8.0 mmHg con amlodipina 10 mg.

Las proporciones de pacientes con normalización de presión sanguínea (promedio de presión sanguínea diastólica 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:

- 11.1/-9.2 mmHg con MICARDIS AMLO 40/10 mg
- 11.3/-9.3 mmHg con MICARDIS AMLO 80/10 mg
- 7.4/-6.5 mmHg con amlodipina 10 mg.

Las proporciones de pacientes con normalización de presión sanguínea (promedio de presión sanguínea diastólica 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 género, 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. Telmisartan 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 arterial 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 telmisartan y amlodipina cuando son administrados como comprimidos individuales.

Farmacocinética de los componentes

Absorción

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

Cuando telmisartan se toma con alimento, la reducción del área bajo la curva de concentración plasmática - tiempo (AUC) de telmisartan 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 telmisartan 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:

Telmisartan 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.

Metabolismo:

Telmisartan 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:

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

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.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años de edad)

No se dispone de datos farmacocinéticos de la población pediátrica.

Efectos de género:

Se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas de telmisartan con respecto al sexo, 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 de concentraciones plasmáticas 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.

Pacientes con insuficiencia renal

Se observaron concentraciones plasmáticas inferiores 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.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Los estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática mostraron un aumento de la biodisponibilidad absoluta de telmisartan 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.

Toxicología:

Dado que los perfiles de toxicidad no clínicos de telmisartan 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 telmisartan y amlodipina. En dicho estudio no se observaron efectos adversos adicionales o mayores que los adicionales de amlodipina y telmisartan 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 telmisartan y amlodipina en la fertilidad masculina o femenina; no se han realizado con ambos compuestos administrados en combinación.

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

Telmisartan: 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 antagonistas 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 yuxtglomerulares renales. Estas alteraciones, que constituyen también un efecto de clase de los inhibidores ECA y otros antagonistas 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 telmisartan 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 telmisartan.

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

Amlodipina: Datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los humanos basándose en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

En estudios de toxicidad reproductiva en roedores, se observó con altas dosis, parto demorado, trabajo dificultoso de parto, dificultad de sobrevivencia de la cría. 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 10 veces MRHD de 10 mg/día sobre una base de mg/m²).

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

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Adultos

MICARDIS AMLO debe tomarse una vez al día.

Terapia de Reemplazo

Los pacientes que reciben telmisartan 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 telmisartan.

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 no es probable que el control de la presión sanguínea se logre con un sólo agente. 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 al menos 2 semanas de terapia, la dosis puede titularse hasta un máximo de 80/10 mg una vez al día.

MICARDIS AMLO puede administrarse con otras drogas antihipertensivas.

MICARDIS AMLO puede tomarse con alimento o sin él.

Insuficiencia Renal

No se requiere ajuste de la posología en pacientes con insuficiencia renal, incluso en aquellos que se someten a hemodiálisis. La amlodipina y el telmisartan no son dializables.

**Trastornos hepáticos**

En pacientes con trastornos hepáticos leves a moderados MICARDIS AMLO debería administrarse con precaución. La posología de telmisartan no debería exceder los 40 mg una vez al día.

Pacientes de edad avanzada

No se requieren ajustes de las dosis en pacientes de edad avanzada.

Niños y adolescentes

El uso de MICARDIS AMLO no se recomienda en pacientes menores de 18 años debido a la falta de datos sobre su seguridad y eficacia.

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
- Desórdenes de obstrucción biliar
- Trastornos hepáticos severos
- Shock cardiogénico
- Hipotensión severa
- Obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo
- Insuficiencia cardíaca luego de un infarto de miocardio

Está contraindicado el uso del producto en caso de condiciones hereditarias raras posiblemente incompatibles con un excipiente del producto (por favor leer "advertencias y precauciones especiales").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES**Embarazo:**

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

A menos que se considere esencial la terapia con antagonistas 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 antagonistas de los receptores de la angiotensina II debería interrumpirse de inmediato, y en caso de ser apropiado, debería comenzarse con una terapia alternativa.

Insuficiencia hepática:

Telmisartan se elimina mayormente por la bilis. Puede esperarse que los pacientes con desórdenes obstructivos biliares o insuficiencia hepática tengan clearance reducido. Además, como ocurre con todos los antagonistas del calcio, el período de vida media de la amlodipina se prolonga en pacientes con disfunción hepática y no se han establecido las dosis recomendadas. 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 disfunción renal. No existe experiencia alguna con respecto a la administración de MICARDIS AMLO en pacientes con un trasplante renal reciente.

Telmisartan y Amlodipina no son dializables.



4805



Hipovolemia intravascular:

La hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis, puede ocurrir en pacientes con disminución de volumen y/o de sodio a causa de por ejemplo una terapia diurética fuerte, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos.

Tales condiciones deberían corregirse antes de la administración de MICARDIS AMLO.

Bloqueo dual del sistema renina – angiotensina – aldosterona:

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona se informaron cambios en la función renal (incluyendo fallo renal agudo) en individuos susceptibles, especialmente con la combinación de productos médicos 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 al antagonista 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.

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, hiperazotemia, oliguria, o raramente fallo renal agudo.

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 telmisartan.

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.

Insuficiencia cardíaca:

En un estudio controlado de placebo de largo plazo (PRAISE-2) de amlodipina en pacientes con insuficiencia cardíaca de etiología no isquémica NYHA III y IV, la amlodipina se asoció a un número mayor de informes de edema pulmonar a pesar de no haber una diferencia significativa en la incidencia del empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en comparación con placebo.

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 telmisartan debe hacerse con prudencia.

Sorbitol:

Los comprimidos de MICARDIS AMLO contienen 337.28 mg de sorbitol por dosis máxima diaria recomendada. Los pacientes con raras condiciones hereditarias de intolerancia a la fructosa no deberían recibir esta medicación.

Farm. Marisa A. Carcione

Farm. DOMINA FARRU
Directora Técnica M.N. 14556

**Diabetes mellitus:**

En pacientes diabéticos con un riesgo cardiovascular adicional, por ejemplo pacientes con diabetes mellitus y enfermedad coronaria coexistente, 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® Amló.

Otros:

MICARDIS AMLO fue efectivo en pacientes negros (usualmente una población de renina baja). Como con cualquier agente antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea 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 comunes a la combinación

No se han realizado estudios de interacción de drogas con MICARDIS AMLO y otros productos medicinales.

A ser tomado en cuenta en caso de uso concomitante.

Otros agentes antihipertensivos:

El efecto de baja de presión sanguínea de MICARDIS AMLO puede aumentarse con el uso concomitante de otros productos medicinales 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, amifostina. Adicionalmente, la hipotensión ortostática puede agravarse con el alcohol, barbitúricos, narcóticos, o antidepresivos.

Corticoesteroides (ruta sistémica):

Reducción del efecto antihipertensivo.

Interacciones con telmisartan

Telmisartan puede aumentar el efecto hipotensivo de otros agentes antihipertensivos. No se han identificado otras interacciones de relevancia clínica.

La administración conjunta de telmisartan 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 telmisartan y ramipril llevó a un aumento de hasta 2.5 veces la AUC₀₋₂₄ 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 antagonistas 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 telmisartan pueden tener efectos sinérgicos. Los pacientes que reciben AINEs y



telmisartan deben ser hidratados adecuadamente y debe considerarse la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento concomitante.
Se ha informado sobre el efecto reducido de las drogas antihipertensivas como telmisartan por la inhibición de las prostaglandinas vasodilatadoras durante el tratamiento concomitante con AINEs.

Interacciones con amlodipina

Uso concomitante que requiere precaución

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

Un estudio en pacientes de edad avanzada muestra que el diltiazem inhibe el metabolismo de la amlodipina, probablemente via CYP3A4 (la concentración de plasma aumenta aproximadamente 50% y aumenta el efecto de la amlodipina).

No puede excluirse la posibilidad de que inhibidores más potentes de CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, ritonavir) pueden aumentar la concentración en plasma de amlodipina más que el diltiazem.

Inductores CYP3A4 (agentes anticonvulsantes [por ejemplo carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, Hypericum perforatum)

La administración conjunta puede llevar a reducidas concentraciones plasmáticas de amlodipina. Se indica la monitorización clínica con posible ajuste de dosis de amlodipina durante el tratamiento con el inductor y después de su abandono.

Simvastatina: La administración concomitante de dosis múltiples de 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, se debe limitar la dosis de simvastatina en pacientes tratados con amlodipina a 40 mg al día.

Uso concomitante a tener en cuenta

Otros

En monoterapia, la amlodipina se ha administrado en forma segura con diuréticos tiazidas, betabloqueantes, inhibidores de la ECA, nitratos de acción prolongada, nitroglicerina sublingual, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos e hipoglicémicos orales. Al utilizar amlodipina y sildenafil concomitantemente, cada agente independientemente ejerció su propio efecto de disminución de la presión sanguínea.

Información adicional:

La administración concomitante de 240 ml de jugo de pomelo con una única dosis oral de 10 mg de amlodipina en 20 voluntarios sanos no arrojó un efecto significativo sobre las propiedades farmacocinéticas de la amlodipina.

La administración concomitante de amlodipina con cimetidina no tuvo efecto significativo alguno sobre la farmacocinética de amlodipina.

La administración concomitante de amlodipina con atorvastatin, digoxina, warfarina, o ciclosporina no tuvo efecto significativo alguno sobre la farmacocinética o farmacodinámica de estos agentes.

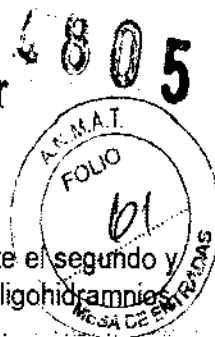
Fertilidad, embarazo y lactancia

Se desconocen los efectos de MICARDIS AMLO durante el embarazo y la lactancia. Debajo se describen los efectos relacionados con los monoc componentes.

Embarazo

Telmisartan:

No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo. El uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II está contraindicado en el segundo y tercer trimestre de embarazo. Estudios preclínicos con telmisartan no indican efecto teratogénico, pero han demostrado fetotoxicidad.



Se conoce que la exposición a los antagonistas 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, hiperkalemia).

A menos que se considere esencial la terapia con el antagonista 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. Al diagnosticar un embarazo, el tratamiento con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II debería suspenderse inmediatamente, y en caso de ser apropiado, comenzar una terapia alternativa.

Si la exposición a los antagonistas 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 antagonistas de los receptores de la angiotensina II deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión.

Amlodipina:

Los datos sobre un número limitado de embarazos expuestos no indican que la amlodipina u otros antagonistas de los receptores del calcio tengan un efecto negativo sobre la salud del feto. Sin embargo, puede existir un riesgo de parto prolongado.

Lactancia:

Se desconoce si telmisartan y/o amlodipina se excretan por la leche humana. Estudios realizados en animales mostraron la excreción de telmisartan por la leche materna. 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.

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 telmisartan y amlodipina.

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

Del mismo modo, amlodipina no evidenció efectos sobre la fertilidad masculina ni femenina (ver "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, los pacientes deben ser advertidos acerca de que pueden experimentar efectos indeseables como síncope, somnolencia, desvanecimiento, o vértigo durante el tratamiento. Por lo tanto debe recomendarse precaución al conducir automóviles u operar máquinas. Si los pacientes experimentan estas experiencias adversas, deben evitar tareas potencialmente riesgosas como conducir u operar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Combinación de Dosis Fija

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

Más abajo se muestran las reacciones adversas informadas en estudios clínicos con telmisartan más amlodipina de acuerdo con el grupo sistémico.

Infecciones e infestaciones

Cistitis

Trastornos psiquiátricos

Depresión, ansiedad, insomnio



Trastornos del sistema nervioso

Síncope, somnolencia, desvanecimiento, migraña, dolor de cabeza, neuropatía periférica, parestesia, hipostesia, disgeusia, temblor.

Trastornos auditivos y laberínticos

Vértigo

Trastornos cardíacos

Bradicardia, palpitaciones

Trastornos vasculares

Hipotensión, hipotensión ortostática, ruboración

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Tos

Trastornos gastrointestinales

Dolor abdominal, diarrea, vómitos, náuseas, hipertrofia gingival, dispepsias, boca seca

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Eczema, eritema, rash, prurito

Trastornos músculo-esquelético y del tejido conectivo

Artralgia, dolor lumbar, espasmos musculares (calambres en las piernas), mialgia, dolor en las extremidades (dolor de piernas)

Trastornos renales y urinarios

Nocturia

Trastornos del sistema reproductor y de la mama

Disfunción eréctil

Trastornos generales

Edema periférico, astenia (debilidad), dolor torácico, fatiga, edema, malestar

Investigaciones

Aumento de las enzimas hepáticas, aumento del ácido úrico en sangre

Información adicional sobre la combinación

Generalmente se observó edema periférico, efecto colateral de amlodipina dependiente de dosis reconocida, en una incidencia menor en pacientes que recibieron la combinación telmisartan/ amlodipina en comparación con aquellos que recibieron sólo amlodipina.

Información adicional sobre componentes individuales

Los efectos colaterales previamente informados con uno de los componentes individuales (amlodipina o telmisartan) también pueden ser efectos colaterales potenciales con MICARDIS AMLO, aún cuando no hayan sido observados en estudios clínicos o durante el período post-comercial.

Telmisartan

Infecciones e infestaciones

Sepsis con resultado fatal, infecciones del tracto urinario, infecciones de las vías respiratorias superiores.

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo

Anemia, eosinofilia, trombocitopenia

COLETTA FARRÚ
Escuela M.N. 14556

Proyecto de Prospecto

ORIGINAL



Boehringer Ingelheim 41805



Trastornos del sistema inmunológico

Reacción anafiláctica, hipersensibilidad

Trastornos de nutrición y del metabolismo

Hiperkalemia, hipoglucemia (en pacientes diabéticos)

Trastornos visuales

Visión borrosa

Trastornos cardíacos

Taquicardia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales

Disnea

Trastornos gastrointestinales

Fiatulencia, malestar estomacal

Trastornos hepatobiliares

Función hepática anormal, trastornos hepáticos*

* La mayor parte de los casos de función hepática anormal / trastornos hepáticos se produjeron pos comercialización con telmisartan, en pacientes en Japón, por ser los que tienen más probabilidades de sufrir estas reacciones adversas.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Angioedema (con desenlace fatal), hiperhidrosis, urticaria, erupción por droga, erupción epidérmica tóxica

Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo

Dolor de tendones (síntomas similares a tendinitis)

Trastornos renales y urinarios

Disfunción renal incluyendo fallo renal agudo (ver también Precauciones especiales y advertencias)

Trastornos generales

Similar gripe

Investigaciones

Disminución de la hemoglobina, aumento de creatinina en sangre, aumento de creatinina fosfoquinasa (CPK) en sangre.

Amlodipina:

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo

Leucopenia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Hipersensibilidad

Trastornos de la nutrición y del metabolismo

Hiperglucemia

Trastornos psiquiátricos

Cambios de humor, estado confusional

Trastornos visuales

Defecto visual

Farm. Marisa A. Cardone

Farm. ROMINA FARRÚ
Directora Técnica M.N. 14556

Proyecto de Prospecto

ORIGINAL



Boehringer
Ingelheim

480



Trastornos auditivos y laberínticos

Tinnitus

Trastornos cardíacos

Infarto al miocardio, arritmia, taquicardia ventricular, fibrilación atrial

Trastornos vasculares

Vasculitis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales:

Disnea, rinitis

Trastornos gastrointestinales

Cambio de hábitos intestinales, pancreatitis, gastritis

Trastornos hepatobiliares

Hepatitis, ictericia, elevaciones de las enzimas hepáticas (mayormente compatible con colestasis)

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Alopecia, púrpura, decoloración cutánea, hiperhidrosis, angioedema, eritema multiforme, urticaria dermatitis exfoliativa, Síndrome Stevens-Johnson, reacciones de fotosensibilidad.

Trastornos renales y urinarios

Trastornos de la micción, polaquiuria

Trastornos del sistema reproductor y de la mama

Ginecomastia

Trastornos generales

Dolor, aumento de peso, pérdida de peso

SOBREDOSIFICACION

Síntomas

No hay experiencia alguna 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.

Terapia

Debe instituirse un tratamiento soporte. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir los efectos de los bloqueadores de los canales de calcio. Telmisartán y amlodipina no se eliminan por hemodiálisis.

"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.

Farm. ROSA FARRÚ
Directora Técnica M.N. 14556

Proyecto de Prospecto

ORIGINAL



Boehringer
Ingelheim

4805



Presentación

Envases con 28 comprimidos.

Bajo licencia de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Elaborado en: CIPLA Limited, Verna Industrial Estate, India

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

Importado por:

Argentina

BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Av. Del Libertador 7208, Buenos Aires. Tel. (011)-4704-8333

Directora Técnica: Farm. Romina Farrú

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

Fecha de última revisión:

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Farm. Manja A. Carcione
APODERADO

Farm. ROMINA FARRÚ
Directora Técnica M.N. 14558