



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

Ref.: RF220415/10 Reg. I.S.P. N° F-18637/11
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CORDIAX AM 80/5 COMPRIMIDOS

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
CORDIAX AM 80/5
COMPRIMIDOS

COMPOSICIÓN:

Cada comprimido contiene:
Telmisartán 80 mg
Amlodipino (como besilato) 5 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, almidón glicolato de sodio, almidón de maíz, povidona, colorante D y C amarillo N°10 laca alumínica, colorante FD y C azul N°1 laca alumínica, hidróxido de sodio, amoníaco, talco, estearato de magnesio.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA:

Antihipertensivo.

FARMACOLOGÍA:

Mecanismo de acción:

La asociación de telmisartán/amlodipino combina dos medicamentos con propiedades antihipertensivas: Telmisartán pertenece al grupo de los antagonistas de la angiotensina II y amlodipino al grupo de los antagonistas del calcio. Ambos principios activos, telmisartán y amlodipino, disminuyen la presión arterial por reducción de la resistencia periférica, pero a través de mecanismos complementarios.

Telmisartán:

El telmisartán es un antagonista no peptídico de los receptores de angiotensina II, que bloquea selectivamente la unión de la angiotensina II a los receptores AT₁ en el músculo liso vascular y la glándula adrenal. En el sistema renina-angiotensina, la angiotensina I es convertida a la forma angiotensina II por la enzima convertidora de la angiotensina (ACE). La angiotensina II estimula a la corteza adrenal para sintetizar y secretar aldosterona, lo cual disminuye la excreción de sodio y aumenta la excreción de potasio. Además, la angiotensina II actúa como un vasoconstrictor en el músculo liso vascular.

Mediante el bloqueo de la unión de la angiotensina II a los receptores AT₁, el telmisartán causa una vasodilatación y disminuye los efectos de la aldosterona. La regulación de retroalimentación negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina también es inhibida, lo que lleva a una elevación de las concentraciones plasmáticas de renina y a la consecuente elevación de las





**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CORDIAX AM 80/5 COMPRIMIDOS**

concentraciones plasmáticas de la angiotensina II, sin embargo, estos efectos no contrarrestan el efecto de disminución de la presión arterial que produce este fármaco.

Amlodipino:

El amlodipino es una dihidropiridina bloqueador de los canales de calcio que inhibe el flujo transmembrana de los iones calcio hacia el interior de la musculatura cardíaca y del músculo liso vascular. Datos experimentales sugieren que el amlodipino se fija a los sitios de unión dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos. Los procesos contráctiles del músculo cardíaco y del músculo liso vascular son dependientes del movimiento de los iones de calcio extracelulares hacia el interior de estas células, a través de canales iónicos específicos. Amlodipino inhibe selectivamente la entrada de ión calcio a través de las membranas celulares, con un efecto mayor sobre las células del músculo liso vascular que sobre las células del músculo cardíaco. Los efectos inotrópicos negativos se pueden detectar *in vitro*, pero a dosis terapéuticas no se aprecian en animales vivos. Dentro del rango de pH fisiológico, amlodipino es un compuesto ionizado ($pK_a=8,6$) y su acción cinética con el receptor del canal de calcio se caracteriza por una velocidad gradual de asociación y disociación con el sitio de unión del receptor, resultando un inicio gradual del efecto.

Tras la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipino produce una vasodilatación, resultando en una reducción de las presiones arteriales en decúbito supino y bipedestación. En el tratamiento crónico, estas reducciones de la presión arterial no se acompañan de un cambio significativo de la frecuencia cardíaca o de los niveles plasmáticos de catecolamina.

Tanto en los pacientes jóvenes como en los de edad avanzada, las concentraciones plasmáticas de amlodipino se correlacionan con el efecto.

Amlodipino es un vasodilatador arterial periférico que actúa directamente sobre el músculo liso vascular, causando una reducción de la resistencia vascular periférica y de la presión sanguínea.

FARMACOCINÉTICA:

La farmacocinética de la asociación de telmisartán y amlodipino es similar a la farmacocinética de telmisartán y amlodipino cuando se administran separadamente.

Absorción:

Telmisartán: Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) del telmisartán son alcanzadas 0,5 - 1 hora después de la dosificación. Los alimentos reducen levemente la biodisponibilidad del telmisartán, con una reducción en el área bajo la curva de



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CORDIAX AM 80/5 COMPRIMIDOS**

concentración plasmática vs tiempo (AUC) de aproximadamente 6% con la dosis oral de 40 mg y de aproximadamente 20% después de una dosis de 160 mg. La biodisponibilidad absoluta del telmisartán es dependiente de la dosis. La farmacocinética del telmisartán administrado oralmente es no lineal en el rango de dosis de 20-160 mg. El telmisartán exhibe una cinética de declinación bi-exponencial con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 24 horas. Las concentraciones plasmáticas mínimas de telmisartán con la administración de una dosis diaria son aproximadamente un 10-25% de las concentraciones plasmáticas máximas.

Amlodipino: Luego de la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipino solo, éste se absorbe bien, obteniéndose las concentraciones máximas (C_{máx}) entre 6 a 12 horas post-dosis. La biodisponibilidad absoluta del amlodipino es del entre 64 y 90%. La biodisponibilidad no se ve afectada por la ingesta de alimentos.

Distribución:

Telmisartán: El telmisartán se une altamente a las proteínas plasmáticas (> 99,5%), principalmente a la albúmina y a la α 1-glicoproteína ácida. La unión a las proteínas plasmáticas es constante en el rango de concentración alcanzado con las dosis recomendadas. El volumen de distribución del telmisartán es de aproximadamente 500 litros, indicando una unión tisular adicional.

Amlodipino: El volumen de distribución aparente es aproximadamente 21 l/kg. Los estudios *in vitro* con amlodipino han mostrado que aproximadamente el 93% del fármaco circulante está unido a las proteínas plasmáticas.

Metabolismo y excreción:

Telmisartán: Después de la administración de telmisartán ¹⁴C-marcado por vía intravenosa u oral, la mayor parte de la dosis administrada (>97%) es eliminada inalterada en las heces vía excreción biliar; sólo mínimas cantidades se encuentran en la orina (0,91% y 0,49% de la radioactividad total, respectivamente).

El telmisartán es metabolizado por conjugación para formar un acilglucuronido farmacológicamente inactivo; el glucuronido del compuesto madre es el único metabolito que ha sido identificado en el plasma y orina humanos. Después de una dosis única, el glucuronido representa aproximadamente el 11% de la radioactividad medida en el plasma. Las isoenzimas del citocromo P450 no están involucradas en el metabolismo del telmisartán.

El clearance plasmático total del telmisartán es > 800 mL/min. La vida media terminal y el clearance total parecen ser independientes de la dosis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CORDIAX AM 80/5 COMPRIMIDOS**

Amlodipino: El amlodipino se metaboliza extensamente (aproximadamente un 90%), vía hepática, el que es convertido a metabolitos inactivos. El 10% de amlodipino se excreta en la orina sin cambios y un 60% como metabolitos.

Datos farmacocinéticos en poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos menores de 18 años: No se dispone de datos farmacocinéticos en población pediátrica.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):

Telmisartán: La farmacocinética del telmisartán no difiere entre los ancianos y los menores de 65 años de edad.

Amlodipino: El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de amlodipino es similar en los pacientes jóvenes y en los de edad avanzada. En pacientes de edad avanzada, el clearance de amlodipino tiende a disminuir, causando aumentos en el área bajo la curva (AUC) de 40% a 60% aproximadamente. Por lo tanto, se recomienda iniciar la terapia con una dosis baja de amlodipino.

Insuficiencia renal:

Telmisartán: El ajuste de la dosis no es necesario en los pacientes con función renal disminuida. Telmisartán no es removido de la sangre por hemofiltración.

Amlodipino: La farmacocinética de amlodipino no se afecta significativamente por la insuficiencia renal. Por lo tanto, a los pacientes con insuficiencia renal se les puede administrar la dosis inicial habitual.

Insuficiencia hepática:

Telmisartán: En pacientes con insuficiencia hepática, las concentraciones plasmáticas de telmisartán están aumentadas y la biodisponibilidad absoluta de telmisartán alcanza el 100%.

Amlodipino: Los pacientes con insuficiencia hepática presentan una disminución del clearance de amlodipino, lo que resulta en un aumento del AUC de un 40% a 60% aproximadamente. Por lo tanto, se puede requerir una disminución de la dosis inicial de amlodipino.

INDICACIONES:

Indicado para el tratamiento de la hipertensión, solo o con otros agentes antihipertensivos. También puede ser usado como terapia inicial en pacientes que probablemente necesitan varios fármacos para lograr sus objetivos de presión arterial. La elección de los comprimidos de Cordiax AM como terapia inicial para la hipertensión está basada en

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CORDIAX AM 80/5 COMPRIMIDOS

una evaluación de los beneficios y riesgos potenciales, incluyendo si el paciente es capaz de tolerar la dosis inicial de este producto.

~~Tratamiento de la hipertensión esencial. Indicado en aquellos pacientes en los que no se logra un adecuado control de la presión sanguínea con el uso de la monoterapia con telmisartán o amlodipino.~~

POSOLOGÍA:

Vía de administración: Oral. Este medicamento se puede administrar con o sin los alimentos.

Dosis usual en adultos:

La dosis debe ser individualizada y puede ser incrementada a intervalos de al menos 2 semanas. La mayor parte del efecto antihipertensivo es evidente dentro de 2 semanas y la reducción máxima es generalmente alcanzada a las 4 semanas.

~~Dosis inicial: Un comprimido de telmisartán 40 mg /amlodipino 5 mg una vez al día, administrado preferentemente por la mañana. Los pacientes que requieren una reducción mayor de la presión sanguínea, la dosis inicial puede ser de un comprimido de telmisartán 80 mg/ amlodipino 5 mg una vez al día, la dosis debe ser individualizada y puede ser aumentada después de al menos 2 semanas de tratamiento.~~

Reemplazo del tratamiento:

Antes de comenzar a usar la asociación de telmisartán/amlodipino, el paciente debe estar controlado mediante la administración previa concomitante de los componentes individuales. Cuando se realice el cambio, la dosis diaria de los componentes de la asociación debe basarse en las dosis diarias previas establecidas de los medicamentos individuales.

Tratamiento adyuvante en pacientes con hipertensión que no son adecuadamente controlados con monoterapia antihipertensiva:

La asociación de telmisartán/amlodipino puede ser usada para producir una disminución adicional de la presión sanguínea en pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente con telmisartán solo (u otro bloqueador de los receptores de angiotensina) o con amlodipino solo (u otra dihidropiridina bloqueadora de los canales de calcio).

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL



Ref.: RF220415/10 Reg. I.S.P. N° F-18637/11
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CORDIAX AM 80/5 COMPRIMIDOS

Terapia inicial:

Se puede iniciar la terapia con Cordiax AM cuando sea poco probable que el paciente sea controlado con sólo un agente antihipertensivo. La dosis inicial es de telmisartán 40 mg/amlodipino 5 mg una vez al día. Los pacientes que requieran mayores reducciones de la presión arterial, se puede comenzar con una dosis inicial de telmisartán 80 mg/ amlodipino 5 mg una vez al día.

Límite de prescripción usual en adultos: 80 mg de telmisartán / 10 mg de amlodipino una vez al día.

Pacientes pediátricos:

No se recomienda el uso de esta asociación en niños y adolescentes menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada:

Pacientes \geq 75 años de edad: No se recomienda iniciar el tratamiento con la asociación de telmisartán/amlodipino. El tratamiento inicial debe ser con 2,5 mg de amlodipino. En estos pacientes se requiere el ajuste lento de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal:

En los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada no se requiere el ajuste de la dosis inicial. En los pacientes con insuficiencia renal grave se debe ajustar la dosis lentamente.

Pacientes con insuficiencia hepática:

En estos pacientes no se recomienda iniciar el tratamiento con la asociación de telmisartán/amlodipino, se recomienda iniciar el tratamiento con 2,5 mg de amlodipino y la dosis se debe ajustar lentamente.

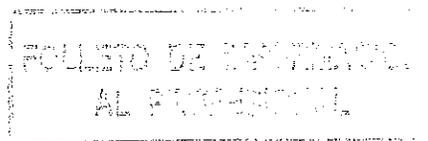
CONTRAINDICACIONES:

- Antecedentes de hipersensibilidad al telmisartán, amlodipino o a otros derivados de la dihidropiridina, o a alguno de los componentes de la formulación.
- Embarazo y lactancia.
- Trastornos obstructivos biliares.
- Insuficiencia hepática grave.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- Embarazo:

Telmisartán: Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar morbilidad fetal y neonatal e incluso la muerte cuando se administran a la mujer embarazada. En la literatura





**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CORDIAX AM 80/5 COMPRIMIDOS**

mundial se han informado varias docenas de casos en pacientes que tomaron antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARAII).

El uso de fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo se ha asociado con daño fetal y neonatal, incluyendo hipotensión, hipoplasia craneal neonatal, anuria, insuficiencia renal reversible o irreversible y la muerte. Además, se ha informado oligohidramnios, presumiblemente como resultado de la disminución de la función renal fetal; en este contexto, oligohidramnios se ha asociado a contracturas de los miembros fetales, deformación craneofacial y desarrollo de hipoplasia pulmonar. También se ha informado, prematuridad, retardo del crecimiento intrauterino y del conducto arterial persistente, aunque no está claro si estos hechos se debieron a la exposición al medicamento.

Estos efectos no parecen ser el resultado de la exposición intrauterina al medicamento, que ha sido limitada al primer trimestre. Se debe informar a las madres cuyos embriones y fetos son expuestos a un antagonista del receptor de angiotensina II (ARA II) sólo durante el primer trimestre del embarazo, que la mayoría de los informes de toxicidad fetal se han asociado con la exposición durante el segundo y tercer trimestre. En todo caso, cuando se diagnostique un embarazo deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Amlodipino: La seguridad de Amlodipino durante el embarazo o lactancia en humanos no se ha establecido. En los estudios de reproducción animal, amlodipino no presenta toxicidad alguna, aparte del retraso del parto y la prolongación del trabajo de parto en la rata, con dosis cincuenta veces superiores a las dosis máximas recomendadas para el hombre. Según esto, su administración durante el embarazo sólo se aconseja cuando no haya otra alternativa más segura y cuando la propia patología plantea riesgos mayores para la madre y para el feto.

Telmisartán/Amlodipino: No hay experiencia sobre el uso de esta asociación en mujeres embarazadas. En base a los datos disponibles de los componentes, no se recomienda el uso de esta asociación durante el primer trimestre del embarazo y está totalmente contraindicada durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

- Lactancia:

Telmisartán:

No se sabe si telmisartán se excreta en la leche humana, pero se ha demostrado que telmisartán está presente en la leche de ratas lactantes. Debido al potencial de efectos adversos en los lactantes, se debe decidir

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL



Ref.: RF220415/10

Reg. I.S.P. N° F-18637/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CORDIAX AM 80/5 COMPRIMIDOS**

entre discontinuar la lactancia o el medicamento, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Amlodipino:

Se desconoce si amlodipino se excreta en la leche materna. En ausencia de esta información, se recomienda discontinuar la lactancia mientras se administre amlodipino.

- Pediatría:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de esta asociación en la población pediátrica (pacientes menores de 18 años).

- Geriatría:

Se recomienda precaución en los pacientes de edad avanzada (65 años o mayores), incluyendo un monitoreo más frecuente de la presión arterial, particularmente con la dosis máxima de la asociación de telmisartán 80 mg / amlodipino 10 mg, debido a la mayor sensibilidad individual de estos pacientes. En los pacientes mayores de 75 años de edad no se recomienda el inicio del tratamiento con la asociación (ver Posología)

- Disfunción renal:

Telmisartán: En pacientes susceptibles, se ha informado que pueden anticiparse cambios en la función renal como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes en que la función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o disfunción renal), el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina se asocia con oliguria y/o azotemia progresiva y, en raras ocasiones, con insuficiencia renal aguda y/o muerte. En los pacientes tratados con telmisartán se pueden anticipar resultados similares.

En estudios con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en pacientes con estenosis arterial renal unilateral o bilateral, se han observado aumentos de la creatinina sérica o del nitrógeno ureico sanguíneo. No hubo un uso a largo plazo de telmisartán en pacientes con estenosis arterial renal unilateral o bilateral, pero se anticipa un efecto similar al observado con los inhibidores de la ECA.

- Insuficiencia hepática:

Amlodipino: Amlodipino se metaboliza extensamente en el hígado y en los pacientes con disfunción hepática la vida media de eliminación plasmática es de 56 horas. Debido a que estos pacientes tienen el clearance de amlodipino disminuido, se recomienda una dosis inicial de 2,5 mg de amlodipino. Como



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CORDIAX AM 80/5 COMPRIMIDOS**

la dosis menor de telmisartán/amlodipino es 40/5 mg, no se recomienda el tratamiento inicial con esta asociación en los pacientes con disfunción hepática.

Telmisartán: Como la mayor parte del telmisartán se elimina por excreción biliar, es de esperar que los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática tengan un clearance reducido. En estos pacientes, se recomienda iniciar el tratamiento con telmisartán a una dosis baja y ajustarla lentamente.

- Hipotensión:

Telmisartán: En los pacientes con un sistema renina-angiotensina activado (pacientes con depleción de volumen y/o sal que reciben dosis altas de diuréticos), puede presentarse hipotensión sintomática después de iniciar el tratamiento con la asociación de telmisartán/amlodipino. Antes de la administración de esta asociación, se recomienda corregir esta condición o iniciar el tratamiento con una dosis reducida bajo una estrecha supervisión médica.

Si con el uso de esta asociación se presenta hipotensión, debe colocarse al paciente en posición decúbito supino y, si es necesario, administrar una infusión intravenosa de solución inyectable de cloruro de sodio 0,9%. Una vez que la presión arterial se ha estabilizado, se puede continuar el tratamiento.

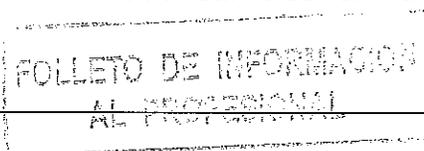
Amlodipino: Ya que la vasodilatación inducida por el amlodipino es gradual, raramente se ha reportado hipotensión aguda después de la administración oral. Sin embargo, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con estenosis aórtica grave cuando se administra amlodipino o cualquier otro vasodilatador.

- Hiperkalemia:

Telmisartán: En los pacientes tratados con bloqueadores del sistema renina-angiotensina (ARBs) se puede presentar hiperkalemia, particularmente en aquellos con insuficiencia renal avanzada, insuficiencia cardíaca, pacientes con tratamiento de reemplazo renal, suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos que aumenten los niveles de potasio. En los pacientes de riesgo, se debe considerar la realización de determinaciones periódicas de electrolitos en suero para detectar los posibles desequilibrios electrolíticos.

- Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona:

Telmisartán: Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han informado cambios en la función renal





Ref.: RF220415/10 Reg. I.S.P. N° F-18637/11
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CORDIAX AM 80/5 COMPRIMIDOS

(incluyendo insuficiencia renal aguda). El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej., por adicción de un inhibidor-ECA a un antagonista del receptor de angiotensina II) debe incluir un estrecho monitoreo de la función renal.

- **Riesgo de infarto al miocardio o aumento de la angina:**
Amlodipino: Al iniciar el tratamiento con un bloqueador de los canales de calcio o cuando se aumenta la dosis, los pacientes, particularmente aquellos con enfermedad arterial coronaria obstructiva grave, han desarrollado infrecuentemente un aumento documentado de la frecuencia, duración o severidad de la angina o infarto al miocardio agudo. El mecanismo de este efecto no ha sido dilucidado.

- **Insuficiencia cardíaca:**
Amlodipino: Se recomienda un estrecho monitoreo de los pacientes con insuficiencia cardíaca.
Estudios hemodinámicos y ensayos clínicos controlados basados en pruebas de esfuerzo, en pacientes con insuficiencia cardíaca grado II-IV de la NYHA, han mostrado que Amlodipino no produjo deterioro clínico, determinado por la medición de la tolerancia al ejercicio, fracción de eyección ventricular izquierda y sintomatología clínica.
Un estudio placebo controlado (Praise) diseñado para evaluar amlodipino en pacientes con insuficiencia cardíaca grado III-IV de la NYHA que recibían digoxina, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) ha demostrado que amlodipino no produjo aumento del riesgo de mortalidad o de morbilidad y mortalidad combinadas en pacientes con insuficiencia cardíaca.
En un estudio de seguimiento de amlodipino, a largo plazo, placebo controlado (Praise 2) en pacientes con insuficiencia cardíaca grado III-IV de la NYHA de etiología no isquémica, amlodipino fue asociado con un aumento de reportes de edema pulmonar, aunque no hubo diferencia significativa en la incidencia de agravamiento de la insuficiencia cardíaca, comparándolo con placebo.

- **Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinarias:**
No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Al conducir vehículos o utilizar máquinas debe tenerse en cuenta que ocasionalmente pueden presentarse mareos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CORDIAX AM 80/5 COMPRIMIDOS**

INTERACCIONES:

No se han realizado estudios de interacción de la asociación de telmisartán/ amlodipino con otros medicamentos. Por ello, solo se proporciona información sobre interacciones conocidas de los principios activos individuales.

Telmisartán

Digoxina: Cuando telmisartán se co-administra con digoxina, se observa un aumento **en la mediana** promedio de la concentración plasmática máxima (49%) y de la concentración valle (20%) de digoxina. Se recomienda que los niveles de digoxina sean monitoreados al inicio, ajuste y discontinuación de telmisartán para evitar la posible sobre o sub-digitalización.

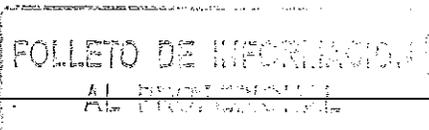
Litio: Se han reportado aumentos reversibles en las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con los antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo el telmisartán. Por lo tanto, durante el uso concomitante se recomienda un monitoreo cuidadoso de los niveles séricos de litio.

Ramipril y ramiprilat: La co-administración a voluntarios sanos de telmisartán 80 mg una vez al día y ramipril 10 mg una vez al día, aumentó la C_{máx} en estado de equilibrio y el AUC de ramipril 2,3 y 2,1 veces, respectivamente y la C_{máx} y el AUC de ramiprilat 2,4 y 1,5 veces, respectivamente. En contraste, C_{max} y AUC de telmisartán disminuye en 31% y 16%, respectivamente. Cuando se co-administra telmisartán y ramipril, la respuesta puede ser mayor debido a los posibles efectos farmacodinámicos aditivos de los medicamentos combinados y también al aumento de la exposición a ramipril y ramiprilat en presencia de telmisartán. Por lo tanto no se recomienda la coadministración de telmisartán y ramipril.

Otros medicamentos: La administración concomitante de telmisartán no dio lugar a una interacción clínicamente significativa con acetaminofeno, amlodipino, gliburida, simvastatina, hidroclorotiazida, warfarina o ibuprofeno. Dado que las isoenzimas del citocromo P450 no están involucradas en el metabolismo del telmisartán, no se espera que existan interacciones con medicamentos que inhiben o que son metabolizados también por las enzimas del citocromo P450, con la posible excepción de la inhibición del metabolismo de fármacos que son metabolizados por el CYP2C19.

Amlodipino:

En los ensayos clínicos el amlodipino fue administrado en forma segura con diuréticos tiazídicos, beta-bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, nitratos de larga acción,





Ref.: RF220415/10 Reg. I.S.P. N° F-18637/11
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CORDIAX AM 80/5 COMPRIMIDOS

nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, antiinflamatorios no esteroidales, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Las siguientes sustancias no produjeron efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de amlodipino: cimetidina, jugo de pomelos, sildenafil.

El amlodipino no produjo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética o farmacodinamia de los siguientes fármacos: atorvastatina, digoxina, warfarina.

~~Inhibidores de la CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, ritonavir): Un estudio en pacientes de edad avanzada ha mostrado que diltiazem inhibe el metabolismo de amlodipino, probablemente vía CYP3A4 (la concentración plasmática aumenta en aproximadamente un 50% y aumenta el efecto de amlodipino). No se puede excluir la posibilidad de que inhibidores más potentes de CYP3A4 (es decir, ketoconazol, itraconazol, ritonavir), puedan aumentar la concentración plasmática de amlodipino en mayor medida que diltiazem.~~

~~Inductores CYP3A4 (agentes anticonvulsivantes [p. ej., carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona], rifampicina, Hypericum perforatum [hierba de San Juan]): La administración conjunta puede dar lugar a concentraciones plasmáticas menores de amlodipino. Está indicado un control clínico, con un posible ajuste posológico de amlodipino durante el tratamiento con el inductor y después de su discontinuación.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REACCIONES ADVERSAS:

La asociación de telmisartán y amlodipino es generalmente bien tolerada. Los estudios han mostrado que la asociación de telmisartán y amlodipino está asociada con pocos efectos adversos, los cuales son leves o moderados en intensidad y transitorios.

La seguridad del uso concomitante de telmisartán y amlodipino se ha evaluado en más de 3700 pacientes con hipertensión; aproximadamente 1900 de estos pacientes fueron expuestos durante al menos 6 meses y más de 160 de estos pacientes durante al menos un año. Las reacciones adversas fueron generalmente leves y transitorias y sólo en raras ocasiones requirieron la interrupción del tratamiento.

En un estudio placebo controlado, de diseño factorial, las reacciones adversas que se presentaron en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con telmisartán/amlodipino y con una incidencia mayor en los pacientes tratados con telmisartán/amlodipino vs placebo fueron: Edema periférico (4,8% vs 0%), mareos (3,0% vs 2,2%), hipotensión ortostática clínicamente



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CORDIAX AM 80/5 COMPRIMIDOS**

significativa (definida como una disminución de la PSD >10 mm de Hg y/o disminución de la PSS >20 mm de Hg (6,3% vs 4,3%) y dolor de espalda (2,2% vs 0%).

Además, se informaron las siguientes reacciones adversas en <2% de los pacientes tratados con telmisartán/amlodipino: Edema (otros distintos al edema periférico), hipotensión y síncope.

En el estudio placebo controlado, de diseño factorial, la interrupción debido a eventos adversos ocurrió en el 2,2% de todos los pacientes de los grupos de tratamiento con telmisartán / amlodipino y en el 4,3% del grupo tratado con placebo. Las razones más comunes para la interrupción del tratamiento con telmisartán/amlodipino fueron edema periférico, mareos e hipotensión (cada uno \leq 0,5%).

El edema periférico es una reacción adversa del amlodipino, conocida como dependiente de la dosis, no así de telmisartán. En el estudio de diseño factorial, en el período de tratamiento de 8 semanas, randomizado y doble ciego, la incidencia de edema periférico fue mayor con la monoterapia de amlodipino 10 mg. La incidencia fue notablemente inferior cuando el telmisartán fue utilizado en combinación con amlodipino de 10 mg.

Incidencia de edema periférico durante el período de tratamiento de 8 semanas

		Telmisartán		
		Placebo	40 mg	80 mg
Amlodipino	Placebo	0%	0.8%	0.7%
	5 mg	0.7%	1.4%	2.1%
	10 mg	17.8%	6.2%	11.3%

Otras reacciones adversas frecuentes son: Dolor de cabeza, dolor abdominal, náuseas y diarrea. Con menor frecuencia se han observado efectos adversos cardíacos, especialmente en pacientes que presentan una enfermedad cardíaca pre-existente.

SOBREDOSIS:

Telmisartán: Existe escasa experiencia de sobredosis en humanos. Las manifestaciones más frecuentes de sobredosis con telmisartán administrado por vía oral son hipotensión, mareo y taquicardia; podría ocurrir bradicardia por estimulación parasimpática (vagal). Si ocurre hipotensión sintomática, se debe instituir un tratamiento de soporte. Telmisartán no se elimina por hemodiálisis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL



Ref.: RF220415/10

Reg. I.S.P. N° F-18637/11

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CORDIAX AM 80/5 COMPRIMIDOS

Amlodipino: Dosis orales únicas de amlodipino maleato equivalentes a 40 mg/kg y a 100 mg/kg de amlodipino en ratones y ratas, respectivamente, causaron la muerte. En perros, dosis orales únicas equivalentes a 4 mg/kg de amlodipino o más (11 o más veces la dosis humana recomendada en base a mg/m²) causaron una vasodilatación periférica marcada e hipotensión.

Se puede esperar que la sobredosis cause una excesiva vasodilatación periférica con hipotensión marcada. En humanos, la experiencia de sobredosis intencional con amlodipino es limitada. Los reportes de sobredosis intencional incluyen a un paciente que ingirió 250 mg, que fue asintomático y no requirió hospitalización; otro paciente (120 mg) fue hospitalizado, sometido a lavado gástrico y permaneció normotenso; el tercero (105 mg) fue hospitalizado y tuvo hipotensión (90/50 mmHg) quien se normalizó tras una expansión plasmática. Se ha documentado un caso de sobredosis accidental en un niño de 19 meses de edad que ingirió 30 mg de amlodipino (alrededor de 2 mg/kg). Durante la atención en la sala de emergencia, los signos vitales permanecieron estables sin evidencia de hipotensión, pero la frecuencia cardíaca fue de 180 bpm. Se le administró jarabe de ipecahuana 3,5 horas después de la ingestión y no se observaron secuelas en la observación subsiguiente (toda la noche).

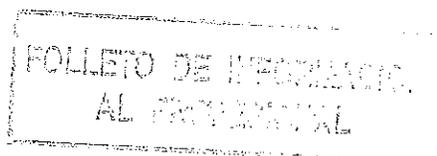
Si ocurre sobredosis masiva se debe instituir un monitoreo cardíaco y respiratorio activo. Las mediciones frecuentes de la presión sanguínea son esenciales. Si ocurre hipotensión, se debe iniciar el soporte cardiovascular, incluyendo la elevación de las extremidades y administración adecuada de fluidos. Si la hipotensión no responde a estas medidas conservadoras, se debe considerar la administración de vasopresores (tal como la **fenilefrina** ~~epinefrina~~) prestando atención al volumen circulatorio y a la eliminación de orina. El gluconato de calcio intravenoso puede ayudar a revertir los efectos de bloqueo de la entrada de calcio. Como el amlodipino se une altamente a las proteínas plasmáticas, es poco probable que la hemodiálisis sea beneficiosa.

PRESENTACIÓN:

Envases con xx comprimidos.

ALMACENAMIENTO:

Almacenar en lugar fresco y seco (a no más de 25° C) y fuera del alcance de los niños.





LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

Ref.: RF220415/10 Reg. I.S.P. N° F-18637/11
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CORDIAX AM 80/5 COMPRIMIDOS

BIBLIOGRAFIA

- "FDA, Food and Drug Administration", Center for Drug Evaluation and Research, Drugs@FDA, Approved Label, TWYNSTA (telmisartan/amlodipine) tablets (Approved label 27/July/2010).
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022401s002lbl.pdf
- "USP DI, Drug Information for the Health Care Professional", 27th Edition, Vol. I., Eds. Thomson Micromedex, Massachusetts, U.S.A., 2007, Calcium Channel Blocking Agents (Systemic), p. 673-687, Revised on 19/Jan/2005. Telmisartan (Systemic), p. 2698-2701, Revised on 03/Oct/2005.
- "USP DI, Advice for the Patient", 27th Edition, Vol. II, Eds. Thomson Micromedex, Massachusetts, U.S.A., 2007, Amlodipine (Oral route), p. 61-63; Telmisartan (Oral route), p. 1528-1530.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

