

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Telmisartán Sandoz 20 mg comprimidos EFG
Telmisartán Sandoz 40 mg comprimidos EFG
Telmisartán Sandoz 80 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Telmisartán Sandoz 20 mg:
Cada comprimido contiene 20 mg de telmisartán.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 76,690 mg de lactosa (como lactosa anhidra y lactosa monohidrato) y 0,97 mg (0,042 mmol) de sodio (como hidróxido de sodio).

Telmisartán Sandoz 40 mg:
Cada comprimido contiene 40 mg de telmisartán.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 153,381 mg de lactosa (como lactosa anhidra y lactosa monohidrato) y 1,94 mg (0,084 mmol) de sodio (como hidróxido de sodio).

Telmisartán Sandoz 80 mg:
Cada comprimido contiene 80 mg de telmisartán.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 306,761 mg de lactosa (como lactosa anhidra y lactosa monohidrato) y 3,88 mg (0,169 mmol) de sodio (como hidróxido de sodio).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Telmisartán Sandoz 20 mg comprimidos:

Comprimidos de color blanco, redondos, planos, marcados con “20” en un lado.
La dimensión del comprimido es de 6,9 – 7,2 mm.

Telmisartán Sandoz 40 mg comprimidos:

Comprimidos de color blanco, oblongos, planos, ranurados por un lado y marcados con “40” por el otro lado.

Los comprimidos tienen 11,5 – 11,8 mm de largo y 6,4 – 6,8 mm de ancho.

Telmisartán Sandoz 80 mg comprimidos:

Comprimidos de color blanco, oblongos, planos, ranurados por un lado y marcados con “80” por el otro lado.

Los comprimidos tienen 14,7 – 15,0 mm de largo y 8,2 – 8,6 mm de ancho.

El comprimido ranurado se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión

Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos.

Prevención cardiovascular

Reducción de la morbilidad cardiovascular en adultos con:

- enfermedad cardiovascular aterotrombótica manifiesta (historia de enfermedad coronaria, ictus o enfermedad vascular periférica) o
- diabetes mellitus tipo 2 con lesión de órgano diana documentada.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento de la hipertensión esencial

La dosis generalmente eficaz es de 40 mg una vez al día. Algunos pacientes pueden experimentar un beneficio con una dosis diaria de 20 mg. En aquellos casos en que no se consiga alcanzar la presión arterial deseada, se puede aumentar la dosis de telmisartán hasta un máximo de 80 mg una vez al día.

Alternativamente, se puede administrar telmisartán en asociación con diuréticos tiazídicos, tales como, hidroclorotiazida, que han demostrado ejercer un efecto hipotensor aditivo con telmisartán. Cuando se considere un aumento de la dosis, se debe tener en cuenta que el efecto antihipertensivo máximo se alcanza, generalmente, de cuatro a ocho semanas después del inicio del tratamiento (ver sección 5.1).

Prevención cardiovascular

La dosis diaria recomendada es 80 mg. Se desconoce si dosis inferiores a 80 mg de telmisartán son eficaces en la reducción de la de la morbilidad cardiovascular.

Al inicio del tratamiento con telmisartán para la reducción de la morbilidad cardiovascular se recomienda monitorizar cuidadosamente la tensión arterial, y si se considera necesario, ajustar el medicamento antihipertensivo.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con insuficiencia renal grave o en hemodiálisis. En estos pacientes se recomienda una dosis inicial menor de 20 mg (ver sección 4.4).

No se precisa un ajuste de la posología en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Insuficiencia hepática

Telmisartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la posología no debe superar los 40 mg diarios (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de telmisartán en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Los datos disponibles actualmente se describen en la sección 5.1 y 5.2 pero no se puede hacer ninguna recomendación relacionada con la posología.

Forma de administración

Los comprimidos de telmisartán se administran por vía oral una vez al día y se deben tomar con líquidos, con o sin comida.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Trastornos obstructivos biliares.
- Insuficiencia hepática grave.
- El uso concomitante de Telmisartán Sandoz con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Insuficiencia hepática

Telmisartán no se debe administrar a pacientes con colestasis, trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3) ya que telmisartán se elimina principalmente con la bilis. Puede esperarse que estos pacientes presenten un aclaramiento hepático de telmisartán reducido. Telmisartán debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Hipertensión renovascular

En pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcional, tratados con medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe un riesgo aumentado de hipotensión grave e insuficiencia renal.

Insuficiencia renal y trasplante renal

Cuando se administra telmisartán a pacientes con función renal insuficiente, es recomendable la monitorización periódica de los niveles séricos de potasio y creatinina. No se dispone de experiencia con respecto a la administración de telmisartán en pacientes que han sufrido trasplante renal reciente.

Hipovolemia intravascular

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

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

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Otras situaciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), se ha asociado el tratamiento con fármacos que afectan a este sistema, tales como telmisartán, con hipotensión aguda, hiperazotemia, oliguria o, raramente, fallo renal agudo (ver sección 4.8).

Aldosteronismo primario

Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. En consecuencia, no se recomienda el uso de telmisartán.

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

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

Pacientes diabéticos tratados con insulina o antidiabéticos

En estos pacientes puede producirse hipoglucemia con el tratamiento con telmisartán. Por tanto, en estos pacientes se debe considerar un control adecuado de la glucosa, y puede ser necesario ajustar de la dosis de insulina o de antidiabéticos orales cuando se indique.

Hiperpotasemia

El uso de medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona puede producir hiperpotasemia.

La hiperpotasemia puede ser mortal en pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, diabéticos, pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que puedan aumentar los niveles de potasio y/o pacientes con otros episodios clínicos concurrentes.

Debe evaluarse la relación beneficio riesgo cuando se valore la posibilidad de utilizar concomitantemente medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Los principales factores de riesgo a tener en cuenta en relación con la hiperpotasemia son:

- diabetes mellitus, insuficiencia renal, edad (>70 años),
- la combinación con uno o más medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina aldosterona y/o suplementos de potasio. Los medicamentos o grupos terapéuticos que pueden producir hiperpotasemia son sustitutivos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2), heparina, inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus) y trimetoprim,
- otros episodios clínicos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, empeoramiento de la función renal, empeoramiento repentino de la enfermedad renal (por ej., enfermedades infecciosas), lisis celular (por ejemplo isquemia aguda de las extremidades, rabdomiolisis, traumatismo intenso).

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

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Diferencias étnicas

Al igual que sucede con los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina, telmisartán y otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II son, aparentemente, menos eficaces en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las demás, posiblemente, por una mayor prevalencia de niveles bajos de renina entre la población hipertensa de raza negra.

Otras

Como sucede con cualquier medicamento antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica, puede producir un infarto de miocardio o un ictus.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Digoxina

Cuando se co-administra telmisartán con digoxina, se observaron aumentos medios en el pico de concentración plasmática (49 %) y en la concentración mínima (20%). Al comenzar, ajustar e interrumpir el uso de telmisartán, controlar los niveles de digoxina para mantener los niveles dentro del rango terapéutico.

Al igual que con otros medicamentos que actúan en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, telmisartán puede provocar hiperpotasemia (ver sección 4.4). El riesgo puede aumentar en caso de tratamiento combinado con otros medicamentos que también pueden provocar hiperpotasemia (sustitutivos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los

receptores de la angiotensina II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la COX-2), heparina, inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus) y trimetoprim).

La incidencia de hiperpotasemia depende de los factores de riesgo asociados. El riesgo aumenta en caso de combinarse los tratamientos anteriormente mencionados. El riesgo es particularmente alto en combinación con los diuréticos ahorradores de potasio y al combinarse con sustitutivos de la sal que contienen potasio. La combinación con inhibidores de la ECA o con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), por ejemplo, conlleva menor riesgo siempre y cuando se sigan de forma estricta las precauciones de uso.

Uso concomitante no recomendado

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, tales como telmisartán, disminuyen la pérdida de potasio debida a los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio, como por ejemplo espironolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida, los suplementos de potasio, o los sustitutivos de la sal que contienen potasio pueden conducir a un aumento significativo de los niveles de potasio en suero. Si está indicado el uso concomitante debido a hipopotasemia documentada, deben utilizarse con precaución y debe monitorizarse con frecuencia el nivel de potasio en suero.

Litio

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

Uso concomitante que requiere precaución

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

El tratamiento con AINEs (es decir, ácido acetilsalicílico administrado en dosis propias de un tratamiento antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

En algunos pacientes con la función renal alterada (por ejemplo pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal alterada), la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y agentes inhibidores de la ciclooxigenasa puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo posible fallo renal agudo, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados de forma adecuada y debe considerarse la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y de forma periódica a partir de entonces.

En uno de los estudios la administración conjunta de telmisartán y ramipril condujo a un aumento de hasta 2,5 veces la AUC₀₋₂₄ y C_{max} de ramipril y ramiprilato. Se desconoce la relevancia de esta observación.

Diuréticos (tiazida o diuréticos del asa)

Los tratamientos anteriores con altas dosis de diuréticos tales como furosemida (diurético del asa) e hidroclorotiazida (diurético tiazida) pueden producir depleción de volumen y riesgo de hipotensión al iniciar tratamiento con telmisartán.

A tener en cuenta con el uso concomitante

Otros agentes antihipertensivos

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

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

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

Corticoesteroides (uso sistémico)

Disminución del efecto hipotensor.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

No existen datos suficientes sobre la utilización de telmisartán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con antagonistas de los receptores de angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los antagonistas de los receptores de angiotensina II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a antagonistas de los receptores de angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3).

Si se produce una exposición a antagonistas de los receptores de angiotensina II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con antagonistas de los receptores de angiotensina II deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver sección 4.3 y 4.4).

Lactancia

Puesto que no existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, se recomienda no administrar Telmisartán Sandoz durante este periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o prematuros.

Fertilidad

En los estudios preclínicos, no se han observado efectos de telmisartán en la fertilidad de hombres y mujeres.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Al conducir vehículos o manejar maquinaria, debe tener en cuenta que se pueden producir mareos o somnolencia con tratamientos antihipertensivos como telmisartán.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves incluyen reacciones anafilácticas y angioedema que son raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y fallo renal agudo.

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

Las reacciones adversas detalladas a continuación han sido recogidas de ensayos clínicos controlados de pacientes tratados para la hipertensión y de informes post-autorización. El listado también contempla las reacciones adversas graves y las reacciones adversas que suponen la discontinuación del tratamiento reportadas en tres estudios clínicos a largo plazo que incluyeron 21.642 pacientes tratados con telmisartán para la reducción de la morbilidad cardiovascular durante 6 años.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas han sido ordenadas según frecuencias utilizando la siguiente clasificación:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$);
frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);
poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$);
raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$);
muy raras ($< 1/10.000$).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Infecciones e infestaciones

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

Raros: sepsis incluyendo casos con desenlace mortal¹.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: anemia.

Raros: eosinofilia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Raros: reacciones anafilácticas, hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: hiperpotasemia.

Raros: hipoglucemia (en pacientes diabéticos).

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: depresión, insomnio.

Raros: ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: síncope.

Raros: somnolencia.

Trastornos oculares

Raros: alteraciones visuales.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: vértigo.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: bradicardia.

Raros: taquicardia.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: hipotensión², hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: disnea, tos.

Muy raros: enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, vómitos.

Raros: malestar de estómago, sequedad de boca.

Trastornos hepatobiliares

Raros: función hepática anormal/trastorno hepático.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: hiperhidrosis, prurito, exantema.

Raros: angioedema (también con desenlace fatal), eccema, eritema, urticaria, erupción medicamentosa, erupción tóxica en la piel.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: mialgia, dolor de espalda (p. ej. ciática), calambres musculares.

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

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: insuficiencia renal incluyendo fallo renal agudo.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: dolor torácico, astenia (debilidad).

Raros: enfermedad pseudogripal.

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: aumento de la creatinina en sangre.

Raras: aumento de ácido úrico, aumento de enzimas hepáticas, aumento de creatina fosfoquinasa en sangre, disminución de la hemoglobina.

1,2,3,4: para una descripción mayor, ver subsección “*Descripción de reacciones adversas seleccionadas*”

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

¹Sepsis

En el ensayo PROFESS se observó una mayor incidencia de sepsis con telmisartán en comparación con placebo. Este acontecimiento puede ser un hecho aislado o estar relacionado con un mecanismo actualmente no conocido (ver sección 5.1).

²Hipotensión

Esta reacción adversa fue informada como común en pacientes con presión sanguínea controlada tratados con telmisartán sumado a los cuidados estándar para la reducción de la morbilidad cardiovascular.

³ Enfermedad pulmonar intersticial

Se han detectado casos de enfermedad pulmonar intersticial en la experiencia post-comercialización en asociación temporal con la ingesta de telmisartán. Aun así, no se ha establecido una relación causal.

⁴Función hepática anormal/trastorno hepático

La mayoría de los casos de trastorno en la función hepática, trastorno hepático ocurridos en la experiencia postcomercialización se produjeron en pacientes japoneses. Los pacientes japoneses que son más propensos a experimentar estas reacciones adversas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación: Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

La información disponible en relación a la sobredosis en humanos es limitada.

Síntomas

Las manifestaciones más destacables de una sobredosis de telmisartán fueron hipotensión y taquicardia; también se han notificado bradicardia, mareo, aumento de la creatinina sérica y fallo renal agudo.

Tratamiento

Telmisartán no se elimina por hemodiálisis. El paciente debe ser estrechamente monitorizado y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. El tratamiento depende del tiempo transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas. Entre las medidas sugeridas se incluye la inducción del vómito y/o lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de la sobredosificación. Deben monitorizarse con frecuencia la creatinina y los electrolitos en suero. En caso de hipotensión el paciente debe ser colocado en decúbito supino, con administración rápida de sales y reposición de la volemia.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de la angiotensina II, monofármacos, Código ATC: C09CA07

Mecanismo de acción

Telmisartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (tipo AT1), activo por vía oral. Telmisartán desplaza a la angiotensina II, con una afinidad muy elevada, de su lugar de unión al receptor subtipo AT1, el cual es responsable de las conocidas acciones de la angiotensina II.

Telmisartán no presenta ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT1. Telmisartán se une selectivamente al receptor AT1. La unión es de larga duración. Telmisartán no muestra afinidad por otros receptores, incluyendo los AT2 y otros receptores AT menos caracterizados. El papel funcional de estos receptores no es conocido ni tampoco el efecto de su posible sobreestimulación por la angiotensina II, cuyos niveles están aumentados por telmisartán. Los niveles plasmáticos de aldosterona son disminuidos por telmisartán. Telmisartán no inhibe la renina plasmática humana ni bloquea los canales de iones. Telmisartán no inhibe el enzima convertidor de la angiotensina (quininasa II), enzima que también degrada la bradiquinina. Por lo tanto, no es de esperar una potenciación de los efectos adversos mediados por bradiquinina.

En humanos, una dosis de 80 mg de telmisartán inhibe casi completamente el aumento de la presión arterial producido por la angiotensina II. El efecto inhibitor se mantiene durante 24 horas y es todavía medible hasta las 48 horas.

Eficacia y seguridad clínica

Tratamiento de la hipertensión esencial

Después de la administración de la primera dosis de telmisartán, el inicio de la actividad antihipertensiva se produce gradualmente en 3 horas. La reducción máxima de la presión arterial se alcanza generalmente de 4 a 8 semanas después de iniciar el tratamiento y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo.

El efecto antihipertensivo persiste de forma constante hasta 24 horas después de la administración, incluso durante las últimas 4 horas previas a la administración siguiente, tal como se demuestra por mediciones ambulatorias de la presión arterial. Esto se confirma por la relación valle/pico, constantemente por encima del 80 %, observada después de dosis de 40 y 80 mg de telmisartán en estudios clínicos controlados con placebo. Se observa una tendencia manifiesta a una relación dosis/tiempo de recuperación de la presión arterial sistólica (PAS) basal. Por lo que respecta a esta relación, los datos relativos a la presión arterial diastólica (PAD) no son concluyentes.

En pacientes hipertensos, telmisartán reduce la presión arterial tanto sistólica como diastólica sin afectar a la frecuencia del pulso. La contribución del efecto diurético y natriurético del medicamento a su actividad hipotensora está todavía por definir. La eficacia antihipertensiva de telmisartán es comparable a la de medicamentos representativos de otras clases de antihipertensivos (tal como se demostró en ensayos clínicos en los cuales se comparó telmisartán con amlodipino, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida y lisinopril).

Después de la interrupción brusca del tratamiento con telmisartán, la presión arterial retorna gradualmente a los valores pre-tratamiento durante un periodo de varios días, sin evidencia de hipertensión de rebote.

En los ensayos clínicos, donde se comparó directamente los dos tratamientos antihipertensivos, la incidencia de tos seca fue significativamente menor en pacientes tratados con telmisartán que en aquellos tratados con inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina.

Prevención cardiovascular

El estudio **ONTARGET** (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) comparó los efectos de telmisartán, ramipril y la combinación de telmisartán y ramipril sobre los eventos cardiovasculares en 25.620 pacientes de 55 años o más con una historia de enfermedad coronaria, ictus, AIT, enfermedad vascular periférica o diabetes mellitus tipo 2 acompañada de evidencia de lesión de órganos diana (p. ej. retinopatía, hipertrofia ventricular izquierda, macro o microalbuminuria), que constituye una población de riesgo para eventos cardiovasculares.

Los pacientes fueron aleatorizados a uno de los tres grupos de tratamiento siguientes: telmisartán 80 mg (n = 8.542), ramipril 10 mg (n = 8.576) o la combinación de telmisartán 80 mg más ramipril 10 mg (n = 8.502) y seguidos durante una media de 4,5 años.

Telmisartán mostró un efecto similar a ramipril en la reducción del criterio de evaluación primario compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal, u hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva. La incidencia del criterio de evaluación primario fue similar en los grupos de telmisartán (16,7 %) y ramipril (16,5 %). El cociente de riesgos de telmisartán frente ramipril fue 1,01 (97,5 % IC 0,93-1,10, p (no inferioridad) = 0,0019 en un margen de 1,13). La tasa de mortalidad por cualquier causa fue del 11,6 % para los pacientes tratados con telmisartán y del 11,8 % para los pacientes tratados con ramipril.

Telmisartán fue igual de eficaz que ramipril en los criterios de valoración secundarios preespecificados de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal [0,99 (97,5 % IC 0,90-1,08, p (no inferioridad) = 0,0004], el criterio de valoración primario del estudio de referencia HOPE (*The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study*) en el que se investigó el efecto de ramipril frente a placebo.

En el estudio **TRANSCEND** se aleatorizaron pacientes intolerantes a los IECA, empleando criterios de inclusión similares a los del estudio **ONTARGET**, en dos grupos tratados con 80 mg de telmisartán (n = 2.954) o placebo (n = 2.972), ambos administrados además de la terapia de base estándar.

La duración media del seguimiento fue de 4 años y 8 meses. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia del criterio de evaluación primario compuesto (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva) [15,7 % en el grupo de telmisartán y 17,0 % en el grupo de placebo, con un cociente de riesgos

de 0,92 (95 % IC 0,81-1,05, $p = 0,22$)]. En los criterios de valoración secundarios pre-especificados de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal, se observó un beneficio de telmisartán comparado con placebo [0,87 (95 % IC 0,76-1,00, $p = 0,048$)]. No hubo evidencias de beneficio en la mortalidad cardiovascular (cociente de riesgo 1,03, 95% IC 0,85-1,24).

En pacientes tratados con telmisartán, se observó tos y angioedema con menor frecuencia que en pacientes tratados con ramipril, mientras que con ramipril la hipotensión se observó con mayor frecuencia que con telmisartán.

La combinación de telmisartán con ramipril no añadió ningún beneficio frente a ramipril o telmisartán solos. La mortalidad cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa fueron numéricamente más elevadas con la combinación. Además, la incidencia de hiperpotasemia, insuficiencia renal, hipotensión y síncope fue significativamente más elevada en el grupo de la combinación. Por lo tanto, no se recomienda el uso de la combinación de telmisartán y ramipril en esta población.

En el ensayo PROFESS "*Prevention Regimen for Effectively avoiding Second Strokes*", en pacientes de 50 años en adelante, que habían padecido un accidente cerebrovascular reciente, se observó una mayor incidencia de sepsis con el tratamiento de telmisartán en comparación al grupo de placebo, 0,70 % frente a 0,49 % [RR 1,43 (intervalo de confianza 95 % [1,00 – 2,06]); la incidencia de casos de sepsis mortal fue mayor en pacientes que tomaban telmisartán (0,33 %) frente a pacientes que tomaban placebo (0,16 %) [RR 2,07 (intervalo de confianza 95 % 1,14 – 3,76)]. La mayor tasa de casos de sepsis observada en asociación con el uso de telmisartán podría ser un hecho aislado o estar relacionado con un mecanismo actualmente no conocido.

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ha estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. Para información más detallada ver más arriba la sección "Prevención cardiovascular". VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de telmisartán en niños y adolescentes menores de 18 años.

Se midieron los efectos de disminución de la presión sanguínea de dos dosis de telmisartán en 76 pacientes hipertensos, en gran medida con sobrepeso de 6 a < 18 años (peso corporal ≥ 20 kg y ≤ 120 kg, media 74,6 kg), después de tomar 1 mg/kg de telmisartán (n=29 tratados) o 2mg/kg (n=31 tratados) en un periodo de 4 semanas. Por inclusión, no se investigó la presencia de hipertensión secundaria. En alguno de los pacientes investigados las dosis utilizadas fueron superiores que las recomendadas en el tratamiento de hipertensión en la población adulta, alcanzando una dosis diaria comparable a 160 mg, que fue probada en adultos. Tras un ajuste por grupos de edad los cambios en la PAS desde el punto inicial (objetivo primario) fueron -14,5 (1,7) mm Hg en el grupo de telmisartán 2 mg/kg, -9,7 (1,7)mm Hg en el de telmisartán 1 mg/kg y -6,0 (2,4) en el grupo placebo. Los cambios en la PAD ajustados respecto al valor basal fueron -8,4 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mm Hg y -3.5 (2,1) mm Hg respectivamente. El cambio fue dosis dependiente. Los datos de seguridad de este estudio en pacientes de 6 a < 18 años fue generalmente similar al observado en adultos. La seguridad del tratamiento a largo plazo de telmisartan en niños y adolescentes no se ha evaluado.

El aumento de eosinófilos detectado en esta población no se ha detectado en pacientes adultos. Su significado clínico y su relevancia es desconocida.

Estos datos clínicos no permiten obtener conclusiones de la eficacia y seguridad de telmisartan en población pediátrica con hipertensión.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de telmisartán es rápida aunque la cantidad absorbida varía. La biodisponibilidad absoluta media para telmisartán es de aproximadamente el 50 %. Cuando telmisartán se toma con alimentos, la reducción del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo ($AUC_{0-\infty}$) de telmisartán varía de aproximadamente el 6 % (dosis de 40 mg) a aproximadamente el 19 % (dosis de 160 mg). A las 3 horas de la administración, las concentraciones plasmáticas son similares si telmisartán se toma en ayunas o con alimento.

Linealidad/no linealidad

No es de esperar que la pequeña disminución de la AUC provoque una disminución de la eficacia terapéutica. No existe una relación lineal entre dosis y niveles plasmáticos. La C_{max} y, en menor medida, la AUC aumentan de forma no proporcional a dosis superiores a 40 mg.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

Telmisartán se caracteriza por una farmacocinética de biotransformación biexponencial con una vida media de eliminación terminal >20 horas. La concentración plasmática máxima (C_{max}) 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 cuando se toma a la dosis recomendada. Las concentraciones plasmáticas fueron superiores en mujeres que en varones, sin influencia destacable en la eficacia.

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 <1% de la dosis. El aclaramiento plasmático total (Cl) es elevado (aproximadamente 1.000 ml/min) si se compara con el flujo sanguíneo hepático (alrededor de 1.500 ml/min).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La farmacocinética de dos dosis de telmisartán se evaluó como un objetivo secundario en pacientes hipertensivos (n=57) de 6 a < 18 años después de tomar telmisartán 1 mg/kg o 2 mg/kg durante un tratamiento durante cuatro semanas. Los objetivos farmacocinéticos incluyeron la determinación del estado estacionario de telmisartán en niños y adolescentes, y la investigación de diferencias relacionadas con la edad. Aunque el estudio fue muy pequeño para una evaluación significativa de la farmacocinética de niños menores de 12 años de edad, los resultados son generalmente consistentes con los hallazgos en adultos y confirman la no linealidad de telmisartán, particularmente de la C_{max} .

Género

Se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas con respecto al sexo, siendo la C_{max} y la AUC aproximadamente 3 y 2 veces mayores, respectivamente, en las mujeres en comparación con los varones.

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de telmisartán no difiere entre los pacientes de edad avanzada y los menores de 65 años.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada y grave se observó una duplicación de las concentraciones plasmáticas. Sin embargo, se observaron concentraciones plasmáticas inferiores en pacientes con insuficiencia renal sometidos a diálisis. Telmisartán se une de forma elevada a las proteínas plasmáticas en pacientes con insuficiencia renal y no puede ser eliminado por diálisis. La vida media de eliminación no varía en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios preclínicos de seguridad, dosis que producían 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 ratas y perros. Estos efectos indeseables mediados farmacológicamente, conocidos a partir de estudios preclínicos con inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II, se evitaron mediante la administración suplementaria de solución de cloruro sódico 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 del enzima convertidor de la angiotensina y otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no parecen tener significación clínica.

No se observó evidencia clara de un efecto teratógeno, sin embargo a niveles de dosis tóxicas de telmisartán se observó un efecto en el desarrollo postnatal de la descendencia, como, por ejemplo, peso corporal inferior y retraso en abrir los ojos.

No hubo evidencia de mutagenicidad ni actividad clastogénica relevante en los estudios in vitro, ni evidencia de carcinogenicidad en ratas y ratones.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidróxido de sodio
Meglumina
Povidona K25
Lactosa monohidrato
Povidona
Crospovidona
Lactosa anhidra
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster Al/Al con 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimidos.
Un blíster Al/Al unidosis con 28 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Telmisartán Sandoz 20 mg comprimidos EFG	Nº Reg.: 73.916
Telmisartán Sandoz 40 mg comprimidos EFG	Nº. Reg 73.915
Telmisartán Sandoz 80 mg comprimidos EFG	Nº Reg: 73.917

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

Fecha de la primera autorización 20/04/2011
Fecha de la última renovación: 10/11/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2018

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>