

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Telmisartán Mylan 20 mg comprimidos EFG

Telmisartán Mylan 40 mg comprimidos EFG

Telmisartán Mylan 80 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Telmisartán Mylan 20 mg comprimidos EFG

Cada comprimido contiene 20 mg de telmisartán.

Telmisartán Mylan 40 mg comprimidos EFG

Cada comprimido contiene 40 mg de telmisartán.

Telmisartán Mylan 80 mg comprimidos EFG

Cada comprimido contiene 80 mg de telmisartán.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Telmisartán Mylan 20 mg comprimidos EFG

Comprimidos blancos o blanquecinos, redondos, planos, con borde biselado, de 7 mm, marcados con “TN20” en una cara y “M” en la otra.

Telmisartán Mylan 40 mg comprimidos EFG

Comprimidos blancos o blanquecinos, biconvexos, oblongos, de 12 mm x 5,9 mm, marcados con “TN40” en una cara y “M” en la otra.

Telmisartán Mylan 80 mg comprimidos EFG

Comprimidos blancos o blanquecinos, biconvexos, oblongos, de 16,2 mm x 7,95 mm, marcados con “TN80” en una cara y “M” en la otra.

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:

- i) enfermedad cardiovascular aterotrombótica manifiesta (antecedentes de cardiopatía coronaria, ictus, o arteriopatía periférica) o
- ii) diabetes mellitus tipo 2 con lesión de órgano diana confirmada.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Tratamiento de la hipertensión esencial

La dosis efectiva habitual es de 40 mg una vez al día. Algunos pacientes también pueden beneficiarse de una dosis diaria de 20 mg. En los casos en que no se alcance la presión arterial deseada, la dosis de telmisartán se puede aumentar hasta un máximo de 80 mg una vez al día. Alternativamente, el telmisartán se puede usar en combinación con diuréticos tiazídicos como hidroclorotiazida, que ha demostrado tener un efecto hipotensor aditivo cuando se combina con telmisartán. A la hora de aumentar la dosis, es necesario tener en cuenta que el máximo efecto antihipertensivo se alcanza, por lo general, en un plazo de entre cuatro y ocho semanas después de iniciar el tratamiento (ver sección 5.1).

Prevención cardiovascular

La dosis recomendada es de 80 mg una vez al día. Se desconoce si las dosis inferiores a 80 mg de telmisartán son eficaces para reducir la morbilidad cardiovascular.

Se recomienda mantener un estrecho seguimiento de la presión arterial al iniciar el tratamiento con telmisartán para reducir la morbilidad cardiovascular y, si es necesario, ajustar la medicación antihipertensiva.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

La experiencia en los pacientes con insuficiencia renal grave o hemodializados es limitada. En dichos pacientes se recomienda comenzar el tratamiento con una dosis inicial baja, de 20 mg (ver sección 4.4). No es necesario un ajuste de la posología en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la posología no debe superar los 40 mg una vez al día (ver sección 4.4). Telmisartán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de telmisartán en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Los comprimidos de telmisartán son para administración oral una vez al día y deben tomarse con líquido, con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Trastornos biliares obstructivos.
- Insuficiencia hepática grave.

El uso concomitante de Telmisartán Mylan 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 el tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina II durante el embarazo. A menos que se considere imprescindible el tratamiento continuo con un antagonista del receptor de la angiotensina II, las pacientes que planeen quedarse embarazadas deben optar por otros tratamientos antihipertensivos que posean un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, el tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina II debe suspenderse inmediatamente 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 biliares obstructivos o insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3), ya que el telmisartán se elimina mayoritariamente a través de la bilis. Estos pacientes probablemente presenten un aclaramiento hepático reducido mismo telmisartán. Telmisartán debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve o moderada.

Hipertensión renovascular

Existe un riesgo elevado de hipotensión grave e insuficiencia renal si los pacientes afectados por una estenosis bilateral de la arteria renal o una estenosis de la arteria de un único riñón funcional reciben medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante renal

Se recomienda mantener un control periódico de las concentraciones séricas de potasio y creatinina al utilizar telmisartán en pacientes con insuficiencia renal. No se dispone de información respecto a la administración de telmisartán en pacientes que han sido sometidos recientemente a un trasplante de riñón.

Hipovolemia intravascular

Los pacientes que presentan un volumen y/o nivel de sodio reducidos debido a un tratamiento diurético intensivo, restricción de sal alimenticia, diarrea o vómitos pueden desarrollar hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis de telmisartán. Tales situaciones deben ser corregidas antes de administrar telmisartán. La reducción del volumen y/o nivel de sodio debe ser corregida antes de administrar 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 los 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, incluida la estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan a dicho sistema, como el telmisartán, se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria o, excepcionalmente, con insuficiencia renal aguda (ver sección 4.8).

Hiperaldosteronismo primario

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario generalmente no responden a los medicamentos antihipertensivos que actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por consiguiente, no se recomienda el uso de telmisartán.

Estenosis de las válvulas aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

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

Pacientes diabéticos tratados con insulina o antidiabéticos

En estos pacientes puede aparecer hipoglucemia bajo tratamiento con telmisartán. Por lo tanto, en estos pacientes se debe considerar una adecuada monitorización de la glucosa en sangre. Cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o de antidiabéticos.

Hiperpotasemia

El uso de medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona puede causar hiperpotasemia.

En pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal, diabéticos, tratados simultáneamente con otros medicamentos que puedan elevar los niveles de potasio y/o pacientes con otros acontecimientos concurrentes, la hiperpotasemia puede ser mortal.

Antes de considerar el uso concomitante de medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, debe evaluarse el balance beneficio-riesgo.

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

- Diabetes mellitus, insuficiencia renal, edad (>70 años).
- Combinación con uno o varios medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona y/o suplementos de potasio. Los medicamentos o clases terapéuticas de medicamentos que pueden provocar hiperpotasemia son sustitutos de la sal a base de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2), heparina, inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus) y trimetoprim.
- Acontecimientos concurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardíaca aguda, acidosis metabólica, empeoramiento de la función renal, empeoramiento repentino de la función renal (p. ej. enfermedades infecciosas), lisis celular (p. ej. isquemia aguda de las extremidades, rabdomiólisis, traumatismo intenso).

En pacientes de riesgo, se recomienda una estrecha monitorización del potasio en suero (ver sección 4.5).

Diferencias étnicas

Al igual que sucede con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, telmisartán y otros antagonistas del receptor de la angiotensina II son, aparentemente, menos eficaces a la hora de reducir la presión arterial en las personas de raza negra que en las personas de otras razas, posiblemente, a causa de la mayor prevalencia de niveles bajos de renina entre la población hipertensa de raza negra.

Otras

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Digoxina

Cuando se administró telmisartán conjuntamente con digoxina, se observaron aumentos medios en el pico de la concentración plasmática (49%) y en el valle de la concentración plasmática (20%) de digoxina. Al

iniciar, ajustar e interrumpir el tratamiento con telmisartán, se deben monitorizar los niveles de digoxina para mantenerlos en el rango terapéutico.

Como sucede con otros medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, telmisartán puede provocar hiperpotasemia (ver sección 4.4). El riesgo puede aumentar si se combina este tratamiento con otros medicamentos que también pueden provocar hiperpotasemia (sustitutos de la sal a base de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II, antiinflamatorios no esteroideos (AINE, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2), heparina, inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus), y trimetoprim.

La aparición de hiperpotasemia depende de los factores de riesgo asociados. El riesgo aumenta si se dan las combinaciones de tratamiento antes citadas. El riesgo es particularmente elevado si se combina con diuréticos ahorradores de potasio y con sustitutos de la sal a base de potasio. Por ejemplo, una combinación de inhibidores de la ECA y AINEs conlleva un menor riesgo siempre que se cumplan rigurosamente las precauciones de uso.

Uso concomitante no recomendado

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio

Los antagonistas del receptor de la angiotensina II, tales como telmisartán, disminuyen la pérdida de potasio provocada por los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio, como por ejemplo espirinolactona, eplerenona, triamtereno o amilorida, los suplementos de potasio o los sustitutos de la sal a base de potasio, pueden originar un aumento significativo de los niveles de potasio en suero. Si el uso concomitante está indicado por una hipopotasemia documentada, deben ser utilizados con precaución y manteniendo un control frecuente del nivel de potasio en suero.

Litio

Se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante el curso de la administración simultánea de litio con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo telmisartán. Si el uso de la combinación es imprescindible, se recomienda una 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 en dosis para tratamiento antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) pueden reducir el efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de la angiotensina II.

En algunos pacientes con función renal alterada (p.ej. pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con función renal alterada), la coadministración de antagonistas del receptor de la angiotensina II y de fármacos que inhiben la ciclooxigenasa puede agravar el deterioro de la función renal, incluyendo posible fallo renal agudo, que normalmente es reversible. Por lo tanto, es preciso administrar la combinación con precaución, sobre todo en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar correctamente hidratados, y se recomienda llevar a cabo un control periódico de la función renal desde el inicio del tratamiento concomitante.

En un estudio la coadministración de telmisartán y ramipril provocó un aumento de hasta 2,5 veces la AUC_{0-24} y C_{max} , de ramipril y ramiprilato. Se desconoce la relevancia de esta observación.

Diuréticos (diuréticos tiazídicos o del asa)

El tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos como furosemida (diurético del asa) e hidroclorotiazida (diurético tiazídico) puede provocar hipovolemia, y exponer a una hipotensión si se inicia el tratamiento con telmisartán.

A tener en cuenta en el uso concomitante

Otros agentes antihipertensivos

El efecto reductor de la presión arterial del telmisartán puede verse incrementado por el uso simultáneo 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).

Dadas sus propiedades farmacológicas, cabe esperar que los siguientes medicamentos puedan potenciar los efectos hipotensores de todos los antihipertensivos, incluido el telmisartán: baclofeno, amifostina. Asimismo, la hipotensión ortostática puede agravarse por el consumo de alcohol, barbitúricos, narcóticos o antidepresivos.

Corticosteroides (vía sistémica)

Reducción del efecto hipotensor.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

No existen datos adecuados acerca del uso de telmisartán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han revelado 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 del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de que exista un pequeño aumento del riesgo. Si bien no existen datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo derivado de los antagonistas del receptor de la angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos. A menos que el tratamiento continuado con antagonistas del receptor de la angiotensina II se considere imprescindible, las pacientes que planeen quedarse embarazadas deben optar por otros tratamientos antihipertensivos que posean un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, el tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina II debe suspenderse inmediatamente y, si procede, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición al tratamiento con un antagonista del receptor de la angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestre de gestación puede inducir fototoxicidad humana (reducción de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (Ver sección 5.3.).

Si la exposición a los antagonistas del receptor de la angiotensina II ha tenido lugar durante el segundo trimestre de embarazo, es recomendable realizar una ecografía de la función renal y craneal.

Los lactantes cuyas madres hayan tomado antagonistas del receptor de la angiotensina II deben ser estrechamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Dado que no existe información disponible acerca del uso de telmisartán durante la lactancia, no se recomienda el uso de este medicamento; son preferibles otros tratamientos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en el caso de recién nacidos y prematuros.

Fertilidad

En estudios preclínicos, no se han observado efectos de telmisartán en la fertilidad de machos y hembras.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Cuando se conduzcan vehículos o se utilice maquinaria es conveniente recordar que la toma de un tratamiento antihipertensivo, como Telmisartán Mylan, puede causar en ocasiones mareo o somnolencia.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves incluyen reacción anafiláctica y angioedema, que pueden ocurrir raramente ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), e insuficiencia renal aguda.

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

Las reacciones adversas detalladas a continuación proceden de los ensayos clínicos controlados en pacientes hipertensos y de los informes post-comercialización. El listado también refleja las reacciones adversas graves y las reacciones adversas que obligaron a suspender el tratamiento, reportadas en tres estudios clínicos a largo plazo en los que participaron 21.642 pacientes tratados hasta seis años con telmisartán para reducir la morbilidad cardiovascular durante 6 años.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas han sido clasificadas 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 ($< 1/10.000$).

Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se muestran en orden decreciente de gravedad.

Infecciones e infestaciones

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

Raras: Septicemia, incluido desenlace mortal¹.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Anemia.

Raras: Eosinofilia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacción anafiláctica, hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Hiperpotasemia.

Raras: Hipoglucemia (en pacientes diabéticos).

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Insomnio, depresión.

Raras: Ansiedad.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Síncope.

Raras: Somnolencia.

Trastornos oculares

Raras: Trastorno visual.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Vértigo.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Bradicardia.

Raras: Taquicardia.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipotensión², hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea, tos.

Muy raras: Enfermedad pulmonar intersticial⁴.

Trastornos gastrointestinales

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

Raras: Sequedad de boca, molestias estomacales, disgeusia.

Trastornos hepatobiliares

Raras: Función hepática anormal/trastorno hepático³.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Prurito, hiperhidrosis, exantema.

Raras: Angioedema (también con desenlace fatal), eczema, eritema, urticaria, erupción por reacción a fármaco, erupción cutánea tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Lumbalgia (p. ej. ciática), espasmos musculares, mialgia.

Raras: Artralgia, dolor en las extremidades, dolor tendinoso (síntomas similares a la tendinitis).

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Insuficiencia renal, incluida insuficiencia renal aguda.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Dolor torácico, astenia (debilidad)

Raras: Síndrome pseudogripal

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: Aumento de creatinina en sangre

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

1, 2, 3, 4: ver subsección “*Descripción de reacciones adversas seleccionadas*” para más descripciones.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Sepsis

En el ensayo PROFESS, se observó un aumento de la incidencia de septicemia con telmisartán respecto a placebo. El suceso podría ser causal o estar relacionado con un mecanismo actualmente desconocido (ver sección 5.1).

Hipotensión

Descrito como frecuente en pacientes con la presión arterial controlada que recibieron telmisartán para reducir la morbilidad cardiovascular de forma adicional a su tratamiento habitual.

Función hepática anormal/trastorno hepático

La mayoría de casos de función hepática anormal/trastorno hepático procedentes de la experiencia post-comercialización se dieron en pacientes japoneses. Los pacientes japoneses tienen mayor probabilidad de experimentar estas reacciones adversas.

Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial procedentes de la experiencia post-comercialización asociados temporalmente a la toma de telmisartán. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

La información disponible sobre la sobredosis en seres humanos es limitada.

Síntomas: Las manifestaciones más destacadas de la sobredosis con telmisartán son hipotensión y taquicardia; pero también se han descrito bradicardia, mareos, aumento de la creatinina sérica e insuficiencia renal aguda.

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 incluyen la inducción del vómito y/o lavado gástrico. El carbón activado podría ser útil para el tratamiento de la sobredosis. Los electrolitos y la creatinina en suero se deben monitorizar con frecuencia. Si aparece 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 del receptor 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, que es el responsable de los conocidos efectos de la angiotensina II. Telmisartán no muestra ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT₁. La unión es de larga duración. Telmisartán no

muestra afinidad por otros receptores, como los de tipo AT₂ y otros receptores AT menos conocidos. La función de estos receptores se desconoce, de igual forma que el efecto de su posible sobreestimulación por la acción de la angiotensina II, cuyos niveles están aumentados por telmisartán. Los niveles plasmáticos de aldosterona disminuyen por la acción del telmisartán. Telmisartán no inhibe la renina plasmática humana ni bloquea los canales iónicos. Telmisartán no inhibe la enzima convertidora de la angiotensina (cininasa II), enzima que también degrada la bradicinina. Por lo tanto, no cabe esperar que potencie los efectos adversos mediados por la bradicinina.

En humanos, una dosis de 80 mg de telmisartán inhibe casi por completo el aumento de la presión arterial generado por la angiotensina II. El efecto inhibitorio se mantuvo durante más de 24 horas y todavía resultó medible al cabo de 48 horas.

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento de la hipertensión esencial

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

El efecto antihipertensivo se mantiene ininterrumpidamente durante las 24 horas posteriores a la toma, incluso durante las últimas 4 horas previas a la dosis siguiente, como demuestran las mediciones ambulatorias de la presión arterial. Esto se confirma por la relación valle/pico, constantemente por encima del 80%, observada tras la administración de dosis de 40 y 80 mg de telmisartán en estudios clínicos controlados con placebo. Existe una clara tendencia que denota una relación entre la dosis y el tiempo hasta la recuperación de la presión arterial sistólica (PAS) basal. A este respecto, los datos relativos a la presión arterial diastólica (PAD) son inconsistentes.

En pacientes hipertensos, telmisartán reduce la presión arterial sistólica y diastólica sin alterar la frecuencia del pulso. La contribución del efecto diurético y natriurético del medicamento a su actividad hipotensora está todavía por definir. La eficacia antihipertensiva del telmisartán es comparable a la de medicamentos que pertenecen a otras clases de antihipertensivos (demostrada en ensayos clínicos que han comparado telmisartán con amlodipino, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida y lisinopril).

Tras el cese repentino del tratamiento con telmisartán, la presión arterial recupera gradualmente los valores previos al tratamiento a lo largo de varios días y sin evidencias de hipertensión de rebote.

La incidencia de tos seca resultó significativamente menor en los pacientes tratados con telmisartán que en los receptores de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en ensayos clínicos que compararon directamente los dos tratamientos antihipertensivos.

Prevención cardiovascular

El estudio **ONTARGET** (“**ON**going **T**elmisartán **A**lone and in **C**ombination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial”) comparó los efectos de telmisartán, ramipril y la combinación de telmisartán y ramipril sobre los resultados cardiovasculares en 25.620 pacientes de 55 años en adelante, con antecedentes de arteriopatía coronaria, ictus, accidente isquémico transitorio, arteriopatía periférica o diabetes mellitus tipo 2 acompañada de evidencias de lesión en órgano diana (p. ej. retinopatía, hipertrofia ventricular izquierda, macro o microalbuminuria), que constituye una población de riesgo para sufrir acontecimientos 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 fueron objeto de seguimiento por un tiempo de observación medio de 4,5 años.

Telmisartán manifestó un efecto similar a ramipril en la reducción del criterio principal de evaluación compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal, u hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva. La incidencia del criterio principal de evaluación resultó similar en los

grupos de telmisartán (16,7%) y ramipril (16,5%). El cociente de riesgos de telmisartán frente a ramipril fue 1,01 (IC 97,5%: 0,93 – 1,10, p (no inferioridad) = 0,0019 en un margen de 1,13). La tasa de mortalidad por todas las causas alcanzó el 11,6% y el 11,8% en los pacientes tratados con telmisartán y con ramipril, respectivamente.

Telmisartán manifestó una eficacia similar a ramipril en el criterio secundario de evaluación predefinido de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal [0,99 (IC 97,5%: 0,90 – 1,08), p (no inferioridad) = 0,0004], que fue el criterio principal del estudio de referencia HOPE (“The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study”), en el cual se investigó el efecto de ramipril en comparación con placebo.

El estudio TRANSCEND aleatorizó a pacientes con intolerancia a los IECA, con criterios de admisión similares a los de ONTARGET, a telmisartán 80 mg (n=2954) o placebo (n=2972), ambos añadidos al tratamiento habitual. La duración media del seguimiento ascendió a 4 años y 8 meses. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la incidencia del criterio principal de evaluación 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 del placebo, con un cociente de riesgos de 0,92 (IC 95%: 0,81 – 1,05, p = 0,22)]. Hubo evidencias de un efecto beneficioso de telmisartán en comparación con placebo en el criterio de evaluación compuesto secundario predefinido de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal [0,87 (IC 95%: 0,76 – 1,00, p = 0,048)]. No hubo evidencias de un efecto beneficioso en la mortalidad cardiovascular (cociente de riesgo: 1,03; IC 95%: 0,85 – 1,24).

La tos y el angioedema se observaron con menor frecuencia en los pacientes tratados con telmisartán que en los tratados con ramipril, mientras que la hipotensión se observó más a menudo en los pacientes tratados con telmisartán.

La combinación de telmisartán y ramipril no aportó ningún beneficio adicional respecto a ramipril o telmisartán por separado. La mortalidad cardiovascular y la mortalidad por cualquier otra causa resultó numéricamente superior con la combinación. Además, hubo una incidencia significativamente mayor de hiperpotasemia, insuficiencia renal, hipotensión y síncope en la rama de combinación. Por consiguiente, no se recomienda el uso de una combinación de telmisartán y ramipril en esta población.

En el ensayo PRoFESS (“Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes”) realizado en pacientes de 50 años en adelante, que habían experimentado recientemente un accidente cerebrovascular, se constató una incidencia elevada de septicemia con telmisartán en comparación con placebo, 0,70% frente a 0,49% [RR 1,43 (intervalo de confianza 95%: 1,00 – 2,06)]; la incidencia de casos mortales de septicemia resultó mayor en los pacientes que tomaban telmisartán (0,33%) que en los receptores de placebo (0,16%) [RR 2,07 (intervalo de confianza 95%: 1,14 – 3,76)]. Esta mayor incidencia de septicemia vinculada al uso de telmisartán podría ser un hecho aislado o estar relacionada con un mecanismo actualmente desconocido.

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)) han 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 obtener información más detallada, ver arriba en el apartado “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 de 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 estudiaron los efectos sobre la disminución de la presión arterial de dos dosis de telmisartán en 76 pacientes hipertensos, en su mayoría con sobrepeso, de 6 a < 18 años de edad (peso corporal ≥ 20 kg y ≤ 120 kg, media 74,6 kg) después de la administración de telmisartán 1 mg/kg (n=29 tratados) o 2 mg/kg (n=31 tratados) durante un período de tratamiento de cuatro semanas. En la inclusión, no se estudió la presencia de hipertensión secundaria. En algunos de los pacientes estudiados, las dosis utilizadas fueron superiores a las recomendadas en el tratamiento de la hipertensión en la población adulta, alcanzando una dosis diaria comparable a 160 mg, que fue ensayada en adultos. Después de un ajuste por efectos del grupo de edad, los cambios medios en la PAS respecto al valor basal (objetivo principal) fueron de -14,5 (1,7) mm Hg en el grupo de telmisartán 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mm Hg en el grupo de telmisartán 1 mg/kg y -6,0 (2,4) en el grupo de placebo. Los cambios en la PAD ajustados respecto al valor basal fueron de -8,4 (1,5) mm Hg, -4,5 (1,6) mm Hg y -3,5 (2,1) mm Hg, respectivamente. El cambio fue dependiente de la dosis. Los datos de seguridad de este estudio en pacientes de 6 a < 18 años de edad parecieron ser, en general, similares a los observados en adultos. No se evaluó la seguridad del tratamiento a largo plazo con telmisartán en niños y adolescentes.

El aumento de eosinófilos observado en esta población de pacientes no se había registrado en adultos. Se desconoce su importancia y relevancia clínica.

Estos datos clínicos no permiten sacar conclusiones sobre la eficacia y seguridad de telmisartán en la población pediátrica hipertensa.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Linealidad/No linealidad

La pequeña reducción del AUC no debería causar una reducción de la eficacia terapéutica. No existe una relación lineal entre las dosis y las concentraciones plasmáticas. La $C_{m\acute{a}x}$ y, en menor medida, el AUC aumentan de forma no proporcional con las dosis superiores a 40 mg.

Distribución

Telmisartán presenta una elevada unión a las proteínas plasmáticas (>99,5%), principalmente a la albúmina

y a la glucoproteína alfa-1 ácida. El volumen de distribución aparente medio en estado estacionario (V_{dss}) ronda los 500 l.

Biotransformación

Telmisartán se metaboliza por conjugación al glucurónido de la sustancia original. No se ha observado ninguna actividad farmacológica del conjugado.

Eliminación

Telmisartán se caracteriza por una farmacocinética de eliminación biexponencial, con una semivida de eliminación terminal >20 horas. La concentración plasmática máxima (C_{max}) y, en menor medida, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) aumentan, de forma no proporcional, con la dosis. No existen evidencias de acumulación clínicamente relevante de telmisartán cuando se toma en la dosis recomendada. Las concentraciones plasmáticas fueron más elevadas en las mujeres que en los varones, sin que ello influyese de modo relevante en la eficacia.

Administrado por vía oral (e intravenosa), telmisartán se excreta casi exclusivamente por vía fecal, principalmente en forma de compuesto inalterado. La excreción urinaria acumulativa es $<1\%$ de la dosis. El aclaramiento plasmático total (Cl_{tot}) es elevado (aproximadamente 1000 ml/min) en comparación con el flujo sanguíneo hepático (alrededor de 1.500 ml/min).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Como objetivo secundario se evaluó la farmacocinética de dos dosis de telmisartán en pacientes hipertensos ($n=57$) de 6 a <18 años de edad después de la administración de telmisartán 1 mg/kg o 2 mg/kg durante un período de tratamiento de 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 demasiado pequeño para una evaluación significativa de la farmacocinética en niños menores de 12 años, los resultados en general concuerdan con los obtenidos en adultos y confirman la no-linealidad de telmisartán, particularmente para la C_{max} .

Género

Se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas, con C_{max} y AUC aproximadamente 3 y 2 veces mayores, respectivamente, en mujeres que en varones.

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada y grave, se ha observado la duplicación de las concentraciones plasmáticas. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal sometidos a diálisis, se han observado concentraciones plasmáticas inferiores. Telmisartán presenta una elevada unión a las proteínas plasmáticas en los pacientes con insuficiencia renal y no se puede eliminar mediante diálisis. La semivida de eliminación no sufre cambio alguno en los pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática han revelado un aumento de la biodisponibilidad absoluta de hasta cerca del 100%. La semivida de eliminación no sufre cambio alguno en los pacientes con insuficiencia hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de seguridad preclínica, dosis que producían una exposición comparable a la del rango terapéutico clínico causaron una reducción de los parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito), cambios en la hemodinámica renal (aumento del nitrógeno ureico en sangre y de la

creatinina), así como un aumento del potasio sérico en animales normotensos. En perros, se observó dilatación de los túbulos renales y atrofia. En ratas y en perros se apreciaron, además, lesiones de la mucosa gástrica (erosión, úlceras o inflamación). Estos efectos indeseables mediados por el fármaco, conocidos a raíz de los estudios preclínicos realizados tanto con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina como con antagonistas del receptor de la angiotensina II, se evitaron con el aporte suplementario de solución salina fisiológica por vía oral.

En ambas especies se observó un aumento de la actividad de la renina plasmática, así como hipertrofia/hiperplasia de las células yuxtaglomerulares renales. Estos cambios, que también son efecto de clase de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y de otros antagonistas del receptor de la angiotensina II, no parecen revestir 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 evidencias de mutagénesis ni de actividad clastogénica relevante en los estudios *in vitro*, ni de carcinogénesis en ratas y ratones.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Estearato de magnesio (E-470b).
Povidona (K-30).
Meglumina.
Hidróxido de sodio.
Manitol (SD 200) (E-421).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco de HDPE con tapón de polipropileno conteniendo desecante.
Tamaños de envase: 56, 60, 84, 90, 98, 280, 500 y 1.000 comprimidos

Blísteres OPA/AI/PVC/Aluminio envasados en estuches de cartón.
Tamaños de envase: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 y 100 comprimidos

Blísteres OPA/AI/PVC/Aluminio calendario de 28 comprimidos.
Envase múltiple con 98 comprimidos (2 estuches de 49), solo para 80 mg.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan Pharmaceuticals, S.L.
C/ Plom, 2-4, 5ª planta
08038 - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Telmisartán Mylan 20 mg comprimidos EFG: 75769
Telmisartán Mylan 40 mg comprimidos EFG: 75771
Telmisartán Mylan 80 mg comprimidos EFG: 75772

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

Fecha de la primera autorización: 15/abril/2012
Fecha de la última renovación: 22/diciembre/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2017