FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Telmisartán Ferrer 40 mg comprimidos EFG
Telmisartán Ferrer 80 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Telmisartán Ferrer 40 mg comprimidos EFG
Cada comprimido contiene 40 mg de telmisartán.
Telmisartán Ferrer 80 mg comprimidos EFG
Cada comprimido contiene 80 mg de telmisartán.

Excipientes con efecto conocido:
Telmisartán Ferrer 40 mg comprimidos EFG
Cada comprimido contiene 169 mg de manitol
Telmisartán Ferrer 80 mg comprimidos EFG
Cada comprimido contiene 337 mg de manitol

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Telmisartán Ferrer 40 mg comprimidos EFG
Comprimidos blancos o casi blancos, oblongos, ranurados en ambas caras y grabados con T40 en una de las caras.
El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

Telmisartán Ferrer 80 mg comprimidos EFG
Comprimidos blancos o casi blancos, oblongos, ranurados en ambas caras y grabados con T80 en una de las caras.
El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

<u>Hipertensión</u>
Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos.

<u>Prevención cardiovascular</u>
Reducción de la morbilidad cardiovascular en pacientes 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 ya un beneficio con una dosis diaria de 20 mg. En aquellos casos en que no se consiga alcanzar la presión arterial deseada, puede aumentarse la dosis de telmisartán hasta un máximo de 80 mg una vez al día.
Alternativamente, puede administrarse 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, debe tenerse en cuenta que el efecto antihipertensivo máximo se alcanza, generalmente, de cuatro a ocho semanas después del inicio del tratamiento.

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 la medicación antihipertensiva.

Poblaciones especiales

Pacientes con 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.

Pacientes con 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 la seguridad y eficacia de telmisartán en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

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

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Telmisartán debe mantenerse en el blíster sellado debido a las propiedades higroscópicas de los comprimidos. Los comprimidos deben sacarse del blíster justo antes de la administración (ver sección 6.6).

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

– El uso concomitante de Telmisartán Ferrer con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m^2) (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 (ARA II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, 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 ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Insuficiencia hepática
Telmisartán no debe administrarse 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 reninaangiotensina-aldosterona, existe un riesgo aumentado de hipotensión grave e insuficiencia renal.

Insuficiencia renal y transplante 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 reninaangiotensina. 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 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 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.
Antes de considerar el uso concomitante de medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensinaaldosterona, debe evaluarse la relación beneficio riesgo.
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 reninaangiotensina-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 enzima convertidora de la Angiotensina (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 ejemplo, 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).

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 fármaco 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Al igual que con otros medicamentos que actúan en el sistema renina-angiotensinaaldosterona, 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 AUC_{0-24} y Cmax 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

A tener en cuenta en 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 (administración sistémica)

Disminución del efecto antihipertensivo.

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 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 de Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARAII) durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA 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 ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII 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 ARAII 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 ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 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 durante este periodo. Es preferible cambiar a un tratamiento cuyo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en recién nacidos o 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

Al conducir vehículos o manejar maquinaria, debe tenerse presente que con el tratamiento antihipertensivo, como por ejemplo con telmisartán, pueden producirse, ocasionalmente, mareos o somnolencia.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas graves incluyen reacción anafiláctica y angioedema, que pueden ocurrir raramente (≥1/10.000 a <1/1.000), e insuficiencia renal aguda.

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 postautorización. 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 (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥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 urinario incluyendo cistitis, infección del tracto respiratorio superior incluyendo faringitis y sinusitis
- 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: Reacción anafiláctica, hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
- Poco frecuentes: Hiperpotasemia
- Raros: Hipoglucemia (en pacientes diabéticos)

Trastornos psiquiátricos
- Poco frecuentes: Insomnio, depresión

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Raros: Ansiedad

Trastornos del sistema nervioso
Poco frecuentes: Síncope
Raros: Somnolencia

Trastornos oculares
Raros: Trastornos visuales

Trastornos del oído y del laberinto
Poco frecuentes: Vértigo

Trastornos cardíacos
Poco frecuentes: Bradicardia
Raros: Taquicardia

Trastornos vasculares
Poco frecuentes: Hipotensión[2], hipotensión ortostática

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Poco frecuentes: Disnea, tos
Muy raros: Enfermedad pulmonar intersticial4

Trastornos gastrointestinales
Poco frecuentes: Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, vómitos
Raros: Sequedad de boca, malestar de estómago

Trastornos hepatobiliares
Raros: Función hepática anormal/trastorno hepático3

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Poco frecuentes: Prurito, hiperhidrosis, exantema
Raros: Angioedema (incluyendo desenlace mortal), eccema, eritema, urticaria, dermatosis medicamentosa, dermatosis tóxica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Poco frecuentes: Dolor de espalda (p. ej. ciática), calambres musculares, mialgia
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: Disminución de la hemoglobina, aumento de ácido úrico, aumento de enzimas hepáticos, aumento de creatina fosfokinasa en sangre

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

<u>Descripción de reacciones adversas seleccionadas</u>

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

Función hepática anormal/trastorno hepático
La mayoría de casos de función hepática anormal/trastorno hepático procedentes de la experiencia postcomercialización 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 postcomercialización 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: 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 electrólitos 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 AT_1), activo por vía oral. Telmisartán desplaza a la angiotensina II, con una afinidad muy elevada, de su lugar de unión al receptor subtipo AT_1, el cual es responsable de las conocidas acciones de la angiotensina II. Telmisartán no presenta ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT_1. Telmisartán se une selectivamente al receptor AT_1.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La unión es de larga duración. Telmisartán no muestra afinidad por otros receptores, incluyendo los AT_2 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 inhibidor 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** (**ON**going **T**elmisartan **A**lone and in Combination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 pre-especificados 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 **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation 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 riesgo 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 elevados con la combinación. Además, la incidencia de hiperpotasemia, insuficiencia renal, hipotensión y síncope fue significativamente más elevada en el brazo de la combinación. Por lo tanto, no se recomienda el uso de la combinación de telmisartán y ramipril en esta población.

En el ensayo "Prevention Regimen for Effectively avoiding Second Strokes" (PRoFESS), 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 brazo 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)) 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. 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 concomitantes 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

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 alimento, la reducción del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC0-∞) 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 Cmax 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 (Vdss) 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 (Cmax) y, en menor grado, el área bajo la curva de concentración plasmáticatiempo (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_{tot}) es elevado (aproximadamente 1.000 ml/min) si se compara con el flujo sanguíneo hepático (alrededor de 1.500 ml/min).

Grupos especiales de población

Género:
Se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas con respecto al sexo, siendo la Cmax y la AUC aproximadamente 3 y 2 veces mayores, respectivamente, en las mujeres en comparación con los varones.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 insuficientes renales 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 salina oral.

En ambas especies se observó una actividad aumentada de la renina plasmática e hipertrofia/hiperplasia de las células yuxtaglomerulares renales. Estas alteraciones, que constituyen también un efecto de clase de los inhibidores 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

Manitol,
hidróxido sódico,
meglumina,
povidona (K29/32),
estearato magnésico

6.2. Incompatibilidades

No aplicable

6.3. Periodo de validez

30 meses

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de Aluminio/aluminio
Tamaño de envase: 28 y 98 comprimidos (envase clínico).

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

Ferrer Internacional, S.A.
Gran Vía Carlos III, 94
08028- Barcelona (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Telmisartán Ferrer 40 mg comprimidos EFG.- 77570
Telmisartán Ferrer 80 mg comprimidos EFG.- 77571

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2016

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios