FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Telmisartán/Hidroclorotiazida Kern Pharma 40 mg/12,5 mg comprimidos EFG
Telmisartán/Hidroclorotiazida Kern Pharma 80 mg/12,5 mg comprimidos EFG
Telmisartán/Hidroclorotiazida Kern Pharma 80 mg/25 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Telmisartán/Hidroclorotiazida Kern Pharma 40 mg/12,5 mg comprimidos EFG:
Cada comprimido contiene 40 mg de telmisartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Telmisartán/Hidroclorotiazida Kern Pharma 80 mg/12,5 mg comprimidos EFG:
Cada comprimido contiene 80 mg de telmisartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida

Telmisartán/Hidroclorotiazida Kern Pharma 80 mg/25 mg comprimidos EFG:
Cada comprimido contiene 80 mg de telmisartán y 25 mg de hidroclorotiazida

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Telmisartán/Hidroclorotiazida Kern Pharma 40 mg/12,5 mg comprimidos EFG son comprimidos oblongos blancos o casi blancos.

Telmisartán/Hidroclorotiazida Kern Pharma 80 mg/12,5 mg comprimidos EFG son comprimidos oblongos blancos o casi blancos.

Telmisartán/Hidroclorotiazida Kern Pharma 80 mg/25 mg comprimidos EFG son comprimidos oblongos blancos o casi blancos, con una ranura en una de las caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial

Telmisartán/Hidroclorotiazida asociación a dosis fijas (40 mg de telmisartán/12,5 mg de hidroclorotiazida ó 80 mg de telmisartán/12,5 mg de hidroclorotiazida), está indicado en pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente sólo con telmisartán. Telmisartán/Hidroclorotiazida 80 mg/25 mg asociación a dosis fijas (80 mg de telmisartán/25 mg de hidroclorotiazida), está indicado en pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente con Telmisartán/Hidroclorotiazida 80 mg/12,5 mg (80 mg de telmisartán/12,5 mg de hidroclorotiazida) o pacientes que previamente han sido estabilizados con telmisartán e hidroclorotiazida por separado.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Telmisartán/Hidroclorotiazida debe tomarse en pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente sólo con telmisartán. Se recomienda la titulación individual de la dosis de cada uno de los

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

dos componentes, antes de cambiar a la asociación a dosis fijas. Si es clínicamente apropiado, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a las asociaciones fijas.

- Telmisartán/Hidroclorotiazida 40 mg/12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con Telmisartán 40 mg.
- Telmisartán/Hidroclorotiazida 80 mg/ 12,5 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con Telmisartán 80 mg
- Telmisartán/Hidroclorotiazida 80 mg/25 mg puede administrarse en pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente con Telmisartán/Hidroclorotiazida 80 mg/12,5 mg o pacientes que previamente han sido estabilizados con telmisartán e hidroclorotiazida por separado.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal
Se aconseja una monitorización periódica de la función renal (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la posología no debe superar los 40 mg/12,5 mg de Telmisartán/Hidroclorotiazida una vez al día. Telmisartán/Hidroclorotiazida no está indicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con función hepática insuficiente (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada
No es necesario un ajuste de dosis.

Población pediátrica
La seguridad y la eficacia de Telmisartán/Hidroclorotiazida en niños y adolescentes menores de 18 años no han sido establecidas. No se dispone de datos.

Forma de administración

Los comprimidos de Telmisartán/Hidroclorotiazida 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/hidroclorotiazida 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 a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a otras sustancias derivadas de la sulfonamida (ya que hidroclorotiazida es un medicamento derivado de la sulfonamida).
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Colestasis y trastornos obstructivos biliares.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia

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

El uso concomitante de Telmisartán/Hidroclorotiazida con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73m^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 (ARAII) 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/Hidroclorotiazida no debe administrarse en 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 de telmisartán reducido.

Además, Telmisartán/Hidroclorotiazida debe utilizarse con precaución en pacientes con función hepática insuficiente o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático. No se dispone de experiencia clínica con Telmisartán/Hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática.

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

Telmisartán/Hidroclorotiazida no debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.3). No se dispone de experiencia respecto a la administración de Telmisartán/Hidroclorotiazida en pacientes que han sufrido un trasplante renal reciente. La experiencia con Telmisartán/Hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada es escasa y por lo tanto, se recomienda la monitorización periódica de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. En pacientes con función renal insuficiente puede aparecer una azoemia asociada a diuréticos.

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. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de Telmisartán/Hidroclorotiazida.

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

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 angiotesina, 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 medicamentos que afectan a este sistema con hipotensión aguda, hiperazoemia, 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/Hidroclorotiazida.

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.

Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa, mientras que en pacientes diabéticos en tratamiento con insulina o antidiabéticos y en tratamiento con telmisartán puede aparecer hipoglucemia. Por lo tanto, en estos pacientes se debe considerar una monitorización de la glucosa en sangre. Cuando esté indicado, puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina o de antidiabéticos. Durante el tratamiento con tiazidas puede ponerse de manifiesto una diabetes mellitus latente.

Un aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos se ha asociado con el tratamiento diurético con tiazidas; sin embargo, con la dosis de 12,5 mg contenida en Telmisartán/Hidroclorotiazida no se han descrito efectos o éstos han sido mínimos. En algunos pacientes tratados con tiazidas puede aparecer hiperuricemia o desencadenarse una gota manifiesta.

Desequilibrio electrolítico

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

Como con cualquier paciente tratado con diuréticos, debe procederse a la determinación periódica de los electrólitos en suero a intervalos adecuados. Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden ser causa de desequilibrio de líquidos o electrólitos (incluyendo hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Son signos de indicio de desequilibrio de líquidos o de electrólitos, la sequedad de boca, sed, astenia, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales tales como náuseas o vómitos (ver sección 4.8).

- Hipopotasemia

Si bien puede desarrollarse hipopotasemia con el uso de diuréticos tiazídicos, el tratamiento simultáneo con telmisartán puede reducir la hipopotasemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipopotasemia es máximo en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis manifiesta, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrólitos y en pacientes tratados simultáneamente con corticosteroides u hormona adrenocorticotropa (ACTH) (ver sección 4.5).

- Hiperpotasemia

A la inversa, es posible una hiperpotasemia debida al antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) por el componente telmisartán. Si bien no se ha documentado una hiperpotasemia clínicamente significativa con Telmisartán/Hidroclorotiazida, los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal y/o insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus. Con Telmisartán/Hidroclorotiazida deben administrarse conjuntamente con precaución, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal conteniendo potasio (ver sección 4.5).

- Hiponatremia y alcalosis hipoclorémica

No existe evidencia de que Telmisartán/Hidroclorotiazida reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. Por lo general, el déficit de cloruro es leve y no suele requerir tratamiento.

- Hipercalcemia

Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio y producir una elevación intermitente y ligera del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia marcada puede ser indicio de hiperparatiroidismo encubierto. La administración de tiazidas debe interrumpirse antes de realizar pruebas de la función paratiroidea.

- Hipomagnesemia

Las tiazidas han demostrado aumentar la excreción urinaria de magnesio, lo que puede producir una hipomagnesemia (ver sección 4.5).

<u>Diferencias étnicas</u>

Al igual que sucede con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, telmisartán es aparentemente, menos eficaz 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.

<u>Otras</u>

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 accidente cerebrovascular.

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

General

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, si bien son más probables en pacientes con una historia de este tipo.
Con el uso de diuréticos tiazídicos, entre ellos la hidroclorotiazida, se ha descrito exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.
Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad con diuréticos tiazídicos (ver sección 4.8). Si se presenta una reacción de fotosensibilidad durante el tratamiento se recomienda la interrupción del mismo. Si se considera necesario volver a administrar el diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA artificiales.

Derrame coroideo, Miopía Aguda y Glaucoma de Ángulo Cerrado

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrática, dando lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen una aparición brusca de agudeza visual disminuida o dolor ocular y típicamente aparecen entre horas y semanas después del inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede dar lugar a una pérdida de visión permanente. El tratamiento primario consiste en suspender la hidroclorotiazida tan rápido como sea posible. Si no se consigue controlar la presión ocular puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a sulfonamida o penicilina.

Uso en deportistas.
Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene hidroclorotiazida, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje

Cáncer de piel no-melanoma
Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM. Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM (ver también sección 4.8).

Toxicidad respiratoria aguda
Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar Telmisartán/Hidroclorotiazida y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Angioedema intestinal
Se han notificado casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ver sección 4.8). Estos pacientes presentaban dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los síntomas se resolvieron tras la interrupción de los antagonistas de los receptores de la

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

angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con telmisartán/hidroclorotiazida e iniciar un seguimiento adecuado hasta que se haya producido la resolución completa de los síntomas.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Litio

Durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, se han descrito aumentos reversibles de las concentraciones de litio sérico así como de su toxicidad. Se han notificado asimismo casos raros con antagonistas del receptor angiotensina II (incluyendo Telmisartán/Hidroclorotiazida). No se recomienda la administración conjunta de litio con Telmisartán/Hidroclorotiazida (ver sección 4.4). Si esta asociación se considera imprescindible, se recomienda una cuidadosa monitorización del nivel de litio en suero durante la administración concomitante.

Medicamentos asociados con la pérdida de potasio y la hipopotasemia (p.ej. otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, amfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, ácido salicílico y derivados)

Si estos fármacos se prescriben junto con la asociación hidroclorotiazida-telmisartán, se aconseja monitorizar los niveles plasmáticos de potasio. Estos medicamentos pueden potenciar el efecto de hidroclorotiazida sobre el potasio sérico (ver sección 4.4).

Medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio o inducir hiperpotasemia (p.ej. inhibidores ECA, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, ciclosporina u otros medicamentos tales como la heparina sódica).

Si estos medicamentos se prescriben junto con la asociación hidroclorotiazida-telmisartán, se aconseja monitorizar los niveles plasmáticos de potasio. En base a la experiencia con el uso de otros medicamentos que contrarrestan el sistema renina-angiotensina, la administración concomitante de los medicamentos antes mencionados puede llevar a aumentar el potasio sérico y por lo tanto, no se recomienda (ver sección 4.4).

Medicamentos afectados por alteraciones del potasio en suero

Se recomienda la monitorización periódica del potasio en suero y del ECG cuando Telmisartán/Hidroclorotiazida se administra con estos medicamentos afectados por alteraciones del potasio en suero (p.ej. glucósidos digitálicos, antiarrítmicos) y los siguientes medicamentos inductores de torsades de pointes (que incluyen algunos antiarrítmicos), ya que la hipopotasemia es un factor de predisposición de torsades de pointes.

- Antiarrítmicos de Clase Ia (p.ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- Antiarrítmicos de Clase III (p.ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- Algunos antipsicóticos (p.ej. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol)
- Otros (p.ej. bepridil, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina IV).

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

Glucósidos digitálicos

La hipomagnesemia o hipopotasemia inducida por las tiazidas favorece la aparición de arritmia inducida por los digitálicos (ver sección 4.4).

Otros agentes antihipertensivos

Telmisartán puede aumentar el efecto hipotensor de otros 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).

Antidiabéticos (orales e insulina)

Puede ser necesario un ajuste de la dosis del antidiabético (ver sección 4.4).

Metformina

La metformina debe utilizarse con precaución: existe riesgo de acidosis láctica, inducida por un posible fallo de la función renal, asociado a hidroclorotiazida.

Colestiramina y resinas de colestipol

La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico.

Antiinflamatorios no esteroideos

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) puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos y los efectos antihipertensivos 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 C_{max} de ramipril y ramiprilato. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

Aminas presoras (p.ej. noradrenalina)

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

El efecto de aminas presoras puede estar disminuido.

Miorrelajantes no despolarizantes (p.ej. tubocurarina)

Hidroclorotiazida puede potenciar el efecto de los miorrelajantes no despolarizantes.

Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (p.ej, probenecid, sulfinpirazona y alopurinol)

Puede ser necesario el ajuste de dosis de los medicamentos uricosúricos ya que hidroclorotiazida puede elevar el nivel de ácido úrico en suero. Puede ser necesario un aumento de la dosis del probenecid o de la sulfinpirazona. La administración conjunta de la tiazida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad del alopurinol.

Sales de calcio

Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los niveles de calcio en suero debido a una excreción reducida. Si es necesario prescribir suplementos de calcio, los niveles de éste en suero deben monitorizarse y proceder al correspondiente ajuste de dosis.

Beta-bloqueantes y diazóxido

El efecto hiperglucemiante de los beta-bloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.

Anticolinérgicos (p.ej. atropina, biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de diuréticos del tipo de las tiazidas al reducir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciamiento gástrico.

Amantadina

Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos ocasionados por la amantadina.

Citotóxicos (p.ej. ciclofosfamida, metotrexato)

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

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.

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).

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

No existen datos suficientes sobre la utilización de Telmisartán/Hidroclorotiazida 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).

Se dispone de experiencia limitada sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. En base al mecanismo de acción farmacológico de la hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y puede provocar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteraciones del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no se debe usar para tratar el edema gestacional, la hipertensión gestacional o la preclampsia, debido al riesgo de disminución del volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria, sin ningún efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad.

La hidroclorotiazida no se debe usar para tratar la hipertensión esencial en mujeres embarazadas, excepto en situaciones raras en las que no se pueda utilizar ningún otro tratamiento.

Lactancia

Puesto que no existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, se recomienda no administrar Telmisartán/Hidroclorotiazida 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.

La hidroclorotiazida se excreta en pequeñas cantidades en la leche materna. A dosis altas, las tiazidas provocan una diuresis intensa que puede inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de telmisartán/hidroclorotiazida durante la lactancia. En caso de utilizar telmisartán/hidroclorotiazida durante la lactancia, se deben utilizar las dosis más bajas posibles.

Fertilidad

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

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Al conducir vehículos o manejar maquinaria, se debe tener en cuenta que con el tratamiento antihipertensivo, como por ejemplo con telmisartán/hidroclorotiazida, pueden producirse, ocasionalmente, mareos o somnolencia.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente es mareo. Raramente puede aparecer angioedema grave (≥1/10.000 a <1/1.000).

La incidencia global de reacciones adversas descrita con Telmisartán/Hidroclorotiazida fue comparable a aquella descrita con sólo telmisartán, en ensayos clínicos controlados randomizados que incluyeron 1.471 pacientes randomizados que recibieron telmisartán asociado a hidroclorotiazida (835) o telmisartán sólo (636). La relación entre la incidencia de reacciones adversas y la dosis no se ha establecido y no se ha observado una correlación con el sexo, edad o raza de los pacientes.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas en todos los ensayos clínicos y que se producen más frecuentemente (p=0,05) con telmisartán asociado a hidroclorotiazida que con placebo, se muestran a continuación de acuerdo con el Sistema de Clasificación de Órganos. Las reacciones adversas conocidas para cada componente individual, pero que no han sido observadas en los ensayos clínicos, pueden producirse durante el tratamiento con Telmisartán/Hidroclorotiazida.

Las reacciones adversas han sido ordenadas según sus 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); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Infecciones e infestaciones Raras:	 Bronquitis, faringitis, sinusitis
Trastornos del sistema inmunológico Raras:	 Exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico[1]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Poco frecuentes: Raras:	 Hipopotasemia Hiperuricemia, hiponatremia
Trastornos psiquiátricos Poco frecuentes: Raras:	 Ansiedad Depresión
Trastornos del sistema nervioso Frecuentes: Poco frecuentes: Raras:	 Mareo Síncope, parestesia Insomnio, trastornos del sueño
Trastornos oculares Raras: Frecuencia no conocida:	 Alteraciones visuales, visión borrosa Derrame coroideo
Trastornos del oído y del laberinto Poco frecuentes:	 Vértigo

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

Trastornos cardiacos Poco frecuentes:	 Taquicardia, arritmias
Trastornos vasculares Poco frecuentes:	 Hipotensión, hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Poco frecuentes: Raras:	 Disnea Distrés respiratorio (incluyendo neumonía y edema pulmonar)
Trastornos gastrointestinales Poco frecuentes: Raras:	 Diarrea, sequedad de boca, flatulencia Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, vómitos, gastritis
Trastornos hepatobiliares Raras:	 Función hepática anómala/trastorno hepático[2]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Raras:	 Angioedema (incluyendo desenlace mortal), eritema, prurito, exantema, hiperhidrosis, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Poco frecuentes: Raras:	 Dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia Artralgia, calambres musculares, dolor en las extremidades
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Poco frecuentes:	 Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Poco frecuentes: Raras:	 Dolor en el pecho Enfermedad pseudogripal, dolor
Exploraciones complementarias: Poco frecuentes: Raras:	 Aumento del ácido úrico en sangre Aumento de la creatinina en sangre, aumento de la creatina fosfocinasa en sangre, aumento de enzimas hepáticas

[1] Basado en la experiencia post-comercialización.
[2] Ver subsección *"Descripción de reacciones adversas seleccionadas"* para más descripciones.

Información adicional sobre los componentes individuales

Las reacciones adversas, notificadas previamente con uno de los componentes individuales, pueden ser reacciones adversas potenciales con telmisartán/hidroclorotiazida, incluso aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Telmisartán
Las reacciones adversas se producen con frecuencia similar en pacientes tratados con placebo y con telmisartán.

En ensayos controlados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas descrita con telmisartán (41,4%) fue normalmente comparable a placebo (43,9%). Las reacciones adversas detalladas a continuación han sido recogidas de todos los ensayos clínicos de pacientes tratados con telmisartán para la hipertensión o de pacientes de 50 años de edad en adelante que presentaban un alto riesgo de padecer acontecimientos cardiovasculares.

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

Infecciones e infestaciones Poco frecuentes: Raras:	 Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario incluyendo cistitis. Sepsis incluyendo casos con desenlace mortal[3]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Poco frecuentes: Raras:	 Anemia Eosinofilia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico Raras:	 Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Poco frecuentes: Raras:	 Hiperpotasemia Hipoglucemia (en pacientes diabéticos)
Trastornos cardiacos Poco frecuentes:	 Bradicardia
Trastornos del sistema nervioso Poco frecuentes: Raras:	 Mareo Somnolencia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Poco frecuentes: Muy raras:	 Tos Enfermedad pulmonar intersticial[3]
Trastornos gastrointestinales Raras:	 Molestias de estómago
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Raras:	 Eczema, erupción medicamentosa, erupción cutánea tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Raras:	 Artrosis, dolor en los tendones
Trastornos renales y urinarios Poco frecuentes:	 Insuficiencia renal (incluyendo fallo renal agudo)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Poco frecuentes:	 Astenia
Exploraciones complementarias Raras:	 Disminución de hemoglobina

[3]: Ver subsección ”Descripción de reacciones adversas seleccionadas” para más descripciones.

Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida puede causar o exacerbar la hipovolemia lo que puede llevar a un desequilibrio electrolítico (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas de frecuencia no conocida notificadas con la administración de hidroclorotiazida sola incluyen:

Infecciones e infestaciones Frecuencia no conocida:	 Sialoadenitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Frecuencia no conocida:	 Anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia

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

Trastornos del sistema inmunológico Frecuencia no conocida:	Reacciones anafilácticas, hipersensibilidad
Trastornos endocrinos Frecuencia no conocida:	Control inadecuado de la diabetes mellitus
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Frecuencia no conocida:	Anorexia, disminución del apetito, desequilibrio electrolítico, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipovolemia
Trastornos psiquiátricos Frecuencia no conocida:	Inquietud
Trastornos del sistema nervioso Frecuencia no conocida:	Mareo
Trastornos oculares Frecuencia no conocida:	Xantopsia, glaucoma agudo de ángulo cerrado
Trastornos vasculares Frecuencia no conocida:	Vasculitis necrosante
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Muy raras:	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4)
Trastornos gastrointestinales Frecuencia no conocida:	Pancreatitis, molestias de estómago
Trastornos hepatobiliares Frecuencia no conocida:	Ictericia hepatocelular, ictericia colestásica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuencia no conocida:	Síndrome pseudolúpico, reacciones de fotosensibilidad, vasculitis cutánea, necrolisis epidérmica tóxica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Frecuencia no conocida:	Debilidad
Trastornos renales y urinarios Frecuencia no conocida:	Nefritis intersticial, disfunción renal, glucosuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Frecuencia no conocida:	Fiebre
Exploraciones complementarias Frecuencia no conocida:	Aumento de los triglicéridos
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos) No conocida:	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Función hepática anormal/trastorno hepático
La mayoría de casos de función hepática anormal/trastorno hepático procedentes de la experiencia postcomercialización con telmisartán se dieron en pacientes japoneses. Los pacientes japoneses tienen mayor probabilidad de experimentar estas reacciones adversas.

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).

Enfermedad pulmonar intersticial

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

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.

Cáncer de piel no-melanoma
Con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

Angioedema intestinal
Se han notificado casos de angioedema intestinal después del uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ver sección 4.4).

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 Website: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

La información disponible de sobredosis con telmisartán en humanos es limitada. No se ha establecido el grado en que hidroclorotiazida se elimina por hemodiálisis.

Síntomas
Las manifestaciones más destacadas en caso de sobredosis de telmisartán fueron hipotensión y taquicardia; también se han notificado bradicardia, mareo, vómitos, aumento de la creatinina sérica y fallo renal agudo. La sobredosis de hidroclorotiazida se asocia con depleción de electrólitos (hipopotasemia, hipocloremia) e hipovolemia como resultado de diuresis excesiva. Los signos y síntomas más habituales de sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede tener como consecuencia espasmos musculares y/o arritmia acentuada asociada con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos.

Tratamiento
Telmisartán no se elimina por hemodiálisis. El paciente debe someterse a una monitorización estrecha 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 el lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de las sobredosis. Deben monitorizarse con frecuencia la creatinina y los electrólitos séricos. 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 los receptores de la angiotensina II y diuréticos, código ATC: C09DA07

Telmisartán/Hidroclorotiazida es una asociación de un antagonista de los receptores de la angiotensina II, telmisartán, y un diurético tiazídico, hidroclorotiazida. La asociación de estos componentes tiene un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que la administración única de cada uno de los componentes. Telmisartán/Hidroclorotiazida una vez al día produce reducciones eficaces y suaves de la presión arterial dentro del rango de dosis terapéuticas.

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

Telmisartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II subtipo 1 (AT_1), eficaz 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. La unión es de larga duración. Telmisartán no muestra una afinidad destacable 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 iónicos. 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.

Una dosis de 80 mg de telmisartán administrada a voluntarios sanos, 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.

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 a las 4 - 8 semanas 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 mediciones hechas en el punto de máximo efecto e inmediatamente antes de la dosis siguiente (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).

En pacientes hipertensos, telmisartán reduce la presión arterial tanto sistólica como diastólica sin afectar a la frecuencia del pulso. La eficacia antihipertensiva de telmisartán es comparable a la de fármacos representativos de otras clases de antihipertensivos (tal como se demostró en ensayos clínicos en los cuales se comparó telmisartán con amlodipino, atenolol, enalaprilo, hidroclorotiazida y lisinoprilo).

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.

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

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

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 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.

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. No se conoce a fondo el mecanismo del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos. Las tiazidas afectan a los mecanismos tubulares renales de reabsorción de electrólitos aumentando directamente la excreción de sodio y cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes. La acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen de plasma, potencia la actividad de la renina en plasma, aumenta la secreción de aldosterona, con el consiguiente incremento de la pérdida de bicarbonato y potasio urinarios, y reduce el potasio en suero. Debido al parecer al bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la administración simultánea de telmisartán tiende a invertir la pérdida de potasio asociada con estos diuréticos. Con hidroclorotiazidas, la diuresis se inicia en 2 horas y el efecto máximo se alcanza al cabo de unas 4 horas, mientras que la acción tiene una duración aproximada de 6 - 12 horas.

Estudios epidemiológicos han demostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovasculares.

Se desconocen, por el momento, los efectos de la asociación a dosis fijas de telmisartán /hidroclorotiazida sobre la mortalidad y morbilidad cardiovascular.

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una

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

OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg) (ver también sección 4.4).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La administración concomitante de hidroclorotiazida y telmisartán carece de efecto sobre las respectivas farmacocinéticas de estos dos fármacos, en individuos sanos.

Absorción

Telmisartán: Después de la administración oral, las concentraciones máximas de telmisartán se alcanzan 0,5 - 1,5 horas después de la administración de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de telmisartán a dosis de 40 mg y 160 mg fue 42% y 58% respectivamente. La comida reduce ligeramente la biodisponibilidad de telmisartán con una reducción del área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) de alrededor del 6% con el comprimido de 40 mg y de alrededor del 19% después de una dosis de 160 mg. Tres horas después de la administración las concentraciones en plasma son similares si telmisartán se administra en ayunas o con alimento. No es de esperar que la pequeña disminución de la AUC provoque una disminución de la eficacia terapéutica. La farmacocinética de telmisartán administrado por vía oral no es lineal dentro del intervalo de dosis de 20 – 160 mg con aumentos más que proporcionales de las concentraciones en plasma (Cmáx y AUC) con dosis progresivamente mayores.
Telmisartán no se acumula significativamente en plasma en caso de administración repetida.

Hidroclorotiazida: Después de la administración oral de Telmisartán/Hidroclorotiazida, las concentraciones máximas de hidroclorotiazida se alcanzan aproximadamente al cabo de 1,0 – 3,0 horas después de la administración de la dosis. En base a la excreción renal acumulativa de hidroclorotiazida, la biodisponibilidad absoluta fue alrededor del 60%.

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 de telmisartán es de aproximadamente 500 litros indicando una unión tisular adicional.

La unión de hidroclorotiazida a las proteínas plasmáticas es del 68% y su volumen aparente de distribución es de 0,83 – 1,14 l/kg.

Biotransformación

Telmisartán se metaboliza por conjugación para formar un acilglucurónido farmacológicamente inactivo. El glucurónido del compuesto original es el único metabolito que ha sido identificado en humanos. Después de una dosis única de telmisartán marcado con C^{14}, el glucurónido representa aproximadamente el 11% de la radiactividad medida en plasma. Las isoenzimas del citocromo P450 no se ven afectadas en el metabolismo de telmisartán.
Hidroclorotiazida no se metaboliza en el ser humano.

Eliminación

Telmisartán: Después de la administración intravenosa u oral de telmisartán marcado con C^{14} la mayor parte de la dosis administrada (>97%) se eliminó en las heces vía excreción biliar. En orina sólo se encontraron cantidades insignificantes. El aclaramiento plasmático total de telmisartán después de la administración oral es >1500 ml/min. La semivida de eliminación terminal fue >20 horas.
Hidroclorotiazida se excreta casi completamente como fármaco inalterado en la orina. Alrededor del 60% de la dosis oral se elimina en el plazo de 48 horas. El aclaramiento renal es de alrededor de 250 – 300 ml/min. La semivida de eliminación terminal de hidroclorotiazida es de 10 – 15 horas.

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

Grupos especiales de población

Pacientes de edad avanzada

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

Sexo

Las concentraciones de telmisartán son por lo general 2 – 3 veces mayores en las mujeres que en los varones. Sin embargo, en ensayos clínicos no se han encontrado en mujeres elevaciones significativas de la respuesta de la presión arterial ni de la incidencia de hipotensión ortostática. No se requiere ajuste de dosis. Se advirtió una tendencia a concentraciones de telmisartán en plasma en mujeres superiores a las de los hombres. Esto no fue considerado de relevancia clínica.

Insuficiencia renal

La excreción renal no contribuye al aclaramiento de telmisartán. En base a la escasa experiencia en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina 30 – 60 ml/min, media aprox. 50 ml/min) no se requiere ajuste de dosis en pacientes con función renal reducida. Telmisartán no se elimina de la sangre por hemodiálisis. En pacientes con función renal insuficiente la velocidad de eliminación de hidroclorotiazida está reducida. En un estudio típico realizado en pacientes con un aclaramiento medio de creatinina de 90 ml/min la semivida de eliminación de hidroclorotiazida estaba aumentada. La semivida de eliminación en pacientes funcionalmente anéfricos es de alrededor de 34 horas.

Insuficiencia hepática

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios preclínicos de seguridad realizados con la administración conjunta de telmisartán e hidroclorotiazida en ratas y perros normotensos, dosis que producían una exposición comparable a la del rango terapéutico clínico no dieron lugar a hallazgos adicionales no observados ya con la administración única de cada una de estas sustancias. No se observaron hallazgos toxicológicos de relevancia para el uso terapéutico en humanos.

Hallazgos toxicológicos bien conocidos correspondientes a estudios preclínicos con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II fueron: una reducción de los parámetros de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito), alteraciones de la hemodinámica renal (aumento de la creatinina y nitrógeno ureico en sangre), aumento de la actividad de la renina en plasma, hipertrofia/hiperplasia de células yuxtaglomerulares y lesión de la mucosa gástrica. Las lesiones gástricas no se produjeron o mejoraron con suplementos salinos orales y alojamiento en grupo de los animales. En perros se observaron dilatación y atrofia de túbulos renales. Se considera que estos hallazgos obedecen a la actividad farmacológica de telmisartán.

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.
Telmisartán no mostró evidencia de mutagenicidad ni de actividad clastogénica de importancia en estudios *in vitro* ni de carginogenicidad en ratas y ratones. Estudios con hidroclorotiazida han demostrado evidencia equívoca de efecto genotóxico o carcinogénico en algunos modelos experimentales. No obstante, la amplia experiencia en humanos con hidroclorotiazida no ha conseguido demostrar una asociación entre su uso y un aumento de neoplasmas.

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

Para el potencial fetotóxico de la asociación telmisartán/hidroclorotiazida ver sección 4.6.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidróxido de sodio (E-524)
Manitol (E-421)
Almidón de maíz
Celulosa microcristalina (E-460i)
Carmelosa cálcica
Povidona (K-25)
Dióxido de silicio (E-551)
Estearilfumarato sódico

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

48 meses para Telmisartán/Hidroclorotiazida Kern Pharma 40 mg/12,5 mg comprimidos EFG y Telmisartán/Hidroclorotiazida Kern Pharma 80 mg/25 mg comprimidos EFG.

24 meses para Telmisartán/Hidroclorotiazida Kern Pharma 80 mg/12,5 mg comprimidos EFG.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Telmisartán/hidroclorotiazida 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.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísters de aluminio/aluminio (oPA/Al/PVC-Aluminio).
Tamaños de envase: blíster con 28 comprimidos.

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 a normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kern Pharma, S.L.
Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II
08228 Terrassa - Barcelona
España

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Septiembre de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2026

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