FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Telmisartan/Hidroclorotiazida Viso Farmacéutica 40 mg/12,5 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 40 mg de telmisartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipiente(s) con efecto conocido:
Cada comprimido contiene 310,8 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Biconvexo, de aproximadamente 15 mm de ancho, con dos capas, comprimidos no recubiertos en forma de cápsula, en los que la capa de hidroclorotiazida es de color blanco o casi blanco con la inscripción "423", y la capa de telmisartán es de color naranja moteado a marrón rojizo, sin inscripción. La capa de hidroclorotiazida puede contener manchas de color marrón rojizo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial.

La combinación de dosis fija de Telmisartan/Hidroclorotiazida Viso Farmacéutica (40 mg de telmisartán/12,5 mg de hidroclorotiazida) está indicada en adultos en los que la administración de telmisartán solo no proporciona un control adecuado de la presión arterial.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Telmisartan/Hidroclorotiazida Viso Farmacéutica debe administrarse en pacientes en que telmisartán solo no ha proporcionado un control adecuado de la presión arterial. Se recomienda ajustar la dosis individual de cada componente antes de cambiar a la combinación con dosis fija. Cuando resulte clínicamente adecuado, puede considerarse cambiar directamente de la monoterapia a la combinación fija.

- Telmisartan/Hidroclorotiazida Viso Farmacéutica 40 mg/12,5 mg puede administrarse una vez al día en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con Telmisartán 40 mg
- Telmisartan/Hidroclorotiazida Viso Farmacéutica 80 mg/12,5 mg puede administrarse una vez al día en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con Telmisartán 80 mg

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal

Se recomienda un control periódico de la función renal (ver sección 4.4).

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

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la posología no debe superar los 40 mg/12,5 mg de telmisartan/hidroclorotiazida una vez al día. Telmisartan/Hidroclorotiazida Viso Farmacéutica no está indicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Las tiazidas deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

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 telmisartan/hidroclorotiazida en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Los comprimidos de Telmisartan/Hidroclorotiazida Viso Farmacéutica son para administración oral una vez al día y deben tomarse con líquido, con o sin alimentos.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Telmisartan/Hidroclorotiazida Viso Farmacéutica debe conservarse en el blíster sellado debido a la propiedad higroscópica de los comprimidos. Los comprimidos deben sacarse del blíster poco antes de su administración (ver sección 6.6).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a otros medicamentos derivados de la sulfonamida (puesto que la hidroclorotiazida es un medicamento derivado de la sulfonamida).
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Colestasis y trastornos oclusivos biliares.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Hipopotasemia resistente al tratamiento, hipercalcemia.

El uso concomitante de telmisartán/hidroclorotiazida con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m^2) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Embarazo

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

Insuficiencia hepática

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

Telmisartan/Hidroclorotiazida Viso Farmacéutica no debe administrarse a pacientes con colestasis, trastornos oclusivos 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 menor aclaramiento hepático de telmisartán.

Además, Telmisartan/Hidroclorotiazida Viso Farmacéutica debe usarse con precaución en pacientes con deterioro de la función hepática o hepatopatía progresiva, puesto que las alteraciones leves en el equilibrio de líquidos y electrólitos pueden provocar un coma hepático. No se dispone de experiencia clínica con telmisartán/hidroclorotiazida en pacientes con insuficiencia hepática.

Hipertensión renovascular

Existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de la arterial renal o estenosis de la arteria de un único riñón funcional que son tratados con medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón

Telmisartan/Hidroclorotiazida Viso Farmacéutica no debe usarse en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min) (ver sección 4.3). No se dispone de experiencia relacionada con la administración de telmisartán/hidroclorotiazida en pacientes con trasplante de riñón reciente. La experiencia con telmisartán/hidroclorotiazida es modesta en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, por lo que se recomienda revisar periódicamente las concentraciones séricas de potasio, creatinina y ácido úrico. Puede aparecer azotemia asociada a los diuréticos tiazídicos en pacientes con insuficiencia renal.

Hipovolemia intravascular

Puede producirse hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis, en pacientes con depleción de volumen y/o de sodio debido a un tratamiento intensivo con diuréticos, una dieta restrictiva en sal, diarreas o vómitos. Deben corregirse estas condiciones antes de administrar Telmisartan/Hidroclorotiazida Viso Farmacéutica.

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 estrecha y frecuente monitorización 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 enfermedades con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

En aquellos pacientes cuyo tono vascular y función renal dependan predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o nefropatía subyacente, incluida estenosis de la arteria renal), el tratamiento con fármacos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazotemia, oliguria o, en raras ocasiones, fallo renal agudo (ver sección 4.8).

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

Aldosteronismo primario

En general, los pacientes con aldosteronismo primario no responderán a los medicamentos antihipertensivos que actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina, de modo que no se recomienda el uso de Telmisartan/Hidroclorotiazida Viso Farmacéutica.

Estenosis aórtica y de la válvula mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Al igual que sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial precaución en pacientes que sufren estenosis aórtica o mitral o miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con tiazidas puede afectar a la tolerancia a la glucosa, de modo que puede producirse hipoglucemia en pacientes diabéticos tratados con insulina o antidiabéticos y telmisartán. Por ello, en estos pacientes debe considerarse una vigilancia estrecha de la glucemia y ajustarse la dosis de insulina o de los antidiabéticos cuando resulte oportuno. La diabetes mellitus latente puede manifestarse durante el tratamiento con tiazidas.

Se ha asociado un aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos con el tratamiento con diuréticos tiazídicos; sin embargo, no se han notificado efectos, o se han notificado efectos mínimos, con la dosis de 12,5 mg contenida en Telmisartan/Hidroclorotiazida Viso Farmacéutica. Puede producirse hiperuricemia o gota en algunos pacientes tratados con tiazidas.

Desequilibrio electrolítico

Al igual que en cualquier paciente tratado con diuréticos, deben determinarse periódicamente los electrólitos séricos a intervalos apropiados. Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden causar desequilibrio de líquidos o electrolítico (incluidas hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos de advertencia de desequilibrio de líquidos o electrolítico son sequedad de boca, sed, astenia, letargo, somnolencia, inquietud, mialgia o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales como náuseas o vómitos (ver sección 4.8).

- Hipopotasemia

A pesar de que puede desarrollarse hipopotasemia con el uso de diuréticos tiazídicos, el tratamiento concomitante con telmisartán puede reducir la hipopotasemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis rápida, en aquellos con ingesta inadecuada de electrólitos por vía oral y en pacientes con tratamiento concomitante con corticosteroides o corticotropina (ACTH) (ver sección 4.5).

- Hiperpotasemia

Por el contrario, puede producirse hiperpotasemia debido al antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT_1) por parte del componente telmisartán de Telmisartan/Hidroclorotiazida Viso Farmacéutica. A pesar de que no se ha documentado hiperpotasemia clínicamente significativa con Telmisartan/Hidroclorotiazida Viso Farmacéutica, los factores de riesgo de desarrollo de hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal y/o cardíaca y diabetes mellitus. Los diuréticos ahorradores de potasio, los suplementos de potasio o los sustitutos de la sal que contienen potasio deben coadministrarse con precaución con Telmisartan/Hidroclorotiazida Viso Farmacéutica (ver sección 4.5).

- Hiponatremia y alcalosis hipoclorémica

No se dispone de evidencias de que telmisartán/hidroclorotiazida reduzca o evite la hiponatremia inducida por diuréticos. El déficit de cloro suele ser leve y normalmente no requiere tratamiento.

- Hipercalcemia

Las tiazidas pueden reducir la excreción urinaria de calcio y causar un aumento leve e intermitente del calcio sérico, sin trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia marcada puede ser

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

una prueba de un hiperparatiroidismo oculto. Debe interrumpirse el tratamiento con tiazidas antes de realizar pruebas de la función paratiroidea.

- Hipomagnesemia

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

Lactosa monohidrato

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Diferencias étnicas

Al igual que sucede con todos los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, telmisartán parece menos efectivo para reducir la presión arterial en pacientes de raza negra que en que pacientes de otras razas, posiblemente debido a la mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Otros

Al igual que sucede con otros fármacos antihipertensivos, la reducción excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica podría provocar infarto de miocardio o ictus.

General

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, pero son más probables en pacientes con estos antecedentes.

Se ha notificado exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico con el uso de diuréticos tiazídicos, incluida la hidroclorotiazida.

Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad con diuréticos tiazídicos (ver sección 4.8). Se recomienda interrumpir el tratamiento si se produce una reacción de fotosensibilidad durante el mismo. Si se considera necesario repetir la administración del diurético, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA artificiales.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática que puede producir derrame coroideo con afectación del campo visual, miopía aguda pasajera y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen inicio agudo de pérdida de agudeza visual o dolor ocular y suelen aparecer de horas a semanas desde el inicio del tratamiento con el fármaco. El glaucoma agudo de ángulo cerrado puede producir pérdida de visión permanente si no se trata. La medida principal es interrumpir el tratamiento con hidroclorotiazida lo antes posible. Puede necesitarse tratamiento médico o quirúrgico urgente si la presión intraocular continúa incontrolada. Los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o la penicilina.

Cáncer de piel no melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no melanoma (NMSC) [carcinoma de células basales (BCC) y carcinoma de células escamosas (SCC)] con el aumento de la dosis acumulada de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos basados en el National Cancer de Dinamarca. Registro. Las acciones de fotosensibilización de HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo para

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

NMSC.Los pacientes que toman HCTZ deben ser informados sobre el riesgo de NMSC y se les debe recomendar que revisen regularmente su piel en busca de nuevas lesiones e informen de inmediato cualquier lesión sospechosa en la piel. Las posibles medidas preventivas, como la exposición limitada a la luz solar y los rayos UV y, en caso de exposición, deben recomendarse a los pacientes una protección adecuada para minimizar el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones cutáneas sospechosas deben examinarse con prontitud, lo que incluye exámenes histológicos de biopsias. Es posible que el uso de HCTZ también deba reconsiderarse en pacientes que hayan experimentado NMSC anterior (consulte también la 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 Telmisartan/Hidroclorotiazida Viso Farmacéutica 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 angiotensina II. Si se diagnostica angioedema intestinal, se debe interrumpir el tratamiento con telmisartan/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
Se han notificado aumentos reversibles de las concentraciones séricas de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. También se han notificado casos raros con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (incluido telmisartán/hidroclorotiazida). No se recomienda la combinación de litio y Telmisartan/Hidroclorotiazida Viso Farmacéutica (ver sección 4.4). Si esta combinación se demuestra esencial, se recomienda una vigilancia estrecha de la concentración sérica de litio durante el uso concomitante.

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

En caso de resultar necesario recetar estos medicamentos con la combinación hidroclorotiazida-telmisartán, se recomienda vigilar las concentraciones plasmáticas de potasio. Estos medicamentos pueden potenciar el efecto de la hidroclorotiazida sobre el potasio sérico (ver sección 4.4).

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

En caso de resultar necesario recetar estos medicamentos con la combinación hidroclorotiazida-telmisartán, se recomienda vigilar las concentraciones plasmáticas de potasio. Por la experiencia con el uso de otros medicamentos que reducen la actividad del sistema renina-angiotensina, el uso concomitante de los medicamentos anteriores puede aumentar la concentración sérica de potasio, por lo que no se recomienda (ver sección 4.4).

Medicamentos afectados por las alteraciones en la concentración sérica de potasio

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

Se recomienda vigilancia periódica del potasio sérico y ECG cuando Telmisartan/Hidroclorotiazida Viso Farmacéutica se administre con medicamentos afectados por las alteraciones de las concentraciones séricas de potasio (p. ej., glucósidos digitálicos, antiarrítmicos) y los siguientes medicamentos inductores de torsade de pointes (que incluyen algunos antiarrítmicos), siendo la hipopotasemia un factor que predispone a sufrir torsade 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, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina IV.)

Glucósidos digitálicos

La hipopotasemia inducida por tiazidas o la hipomagnesemia favorecen el inicio de la arritmia inducida por digitálicos (ver sección 4.4).

Digoxina

Cuando se administró telmisartán con digoxina, se observaron incrementos medios en las concentraciones plasmáticas máxima (49%) y mínima de digoxina (20%). Al iniciar, ajustar e interrumpir telmisartán, deben vigilarse las concentraciones de digoxina para mantenerlas dentro del intervalo terapéutico.

Otros fármacos antihipertensivos

Telmisartán puede aumentar el efecto hipotensor de otros fármacos 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 (fármacos orales e insulina)

Puede necesitarse ajustar la dosis de los antidiabéticos (ver sección 4.4).

Metformina

Debe usarse metformina con precaución: riesgo de acidosis láctica inducida por una posible insuficiencia renal funcional vinculada con hidroclorotiazida.

Colestiramina y resinas de colestipol

La presencia de resinas de intercambio aniónico afecta a la absorción de hidroclorotiazida.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Los AINEs (es decir, ácido acetilsalicílico en dosis propias de un tratamiento antiinflamatorio, inhibidores de COX-2 y AINEs no selectivos) pueden reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

En algunos pacientes con función renal comprometida (p. ej. pacientes deshidratados o de edad avanzada con función renal comprometida), la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y de fármacos que inhiben la ciclooxigenasa puede producir un mayor deterioro de la

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

función renal, incluida un posible fallo renal agudo normalmente reversible. Por este motivo, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse vigilar la función renal después del inicio del tratamiento concomitante y posteriormente, de modo periódico.

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

Aminas presoras (p. ej. noradrenalina)

Puede reducirse el efecto de las aminas presoras.

Relajantes musculares no despolarizantes (p. ej. tubocurarina)

El efecto de los relajantes musculares no despolarizantes puede verse potenciado por la hidroclorotiazida.

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

Puede ser necesario ajustar la dosis de medicamentos uricosúricos, ya que la hidroclorotiazida puede elevar la concentración sérica de ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfinpirazona. La administración conjunta de diuréticos tiazídicos puede incrementar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Sales de calcio:

Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar las concentraciones séricas de calcio debido a una menor excreción. Si deben recetarse suplementos de calcio o medicamentos ahorradores de calcio (por ejemplo, terapia de Vitamina D), deberán vigilarse las concentraciones séricas de calcio y ajustarse la dosis de calcio del modo correspondiente.

Betabloqueantes y diazoxida

El efecto hiperglucémico de los betabloqueantes y de la diazoxida puede verse aumentado por las tiazidas.

Los fármacos anticolinérgicos (p. ej. atropina, biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de diuréticos tiazídicos reduciendo la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciado gástrico.

Amantadina

Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de sufrir los efectos adversos causados por la amantadina.

Fármacos citotóxicos (p. ej. ciclofosfamida, metotrexato)

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

Por sus propiedades farmacológicas, puede esperarse que los medicamentos siguientes puedan potenciar los efectos hipotensivos de todos los antihipertensivos, incluido telmisartán, baclofeno, amifostina.

Asimismo, la hipotensión ortostática puede verse agravada por el alcohol, los barbitúricos, las drogas o los antidepresivos.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de telmisartán/hidroclorotiazida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3).

Las pruebas epidemiológicas sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no han resultado concluyentes; sin embargo, no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A pesar de que no se dispone de datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo de uso de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de fármacos. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II y, si procede, deberá iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición al tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (menor función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3). En caso de producirse exposición a antagonistas de los receptores de la angiotensina II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar ecografía para comprobar la función renal y el cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan tomado antagonistas de los receptores de la angiotensina II deben ser estrechamente vigilados para detectar una posible 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 con animales son insuficientes. La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. De acuerdo con el mecanismo de acción farmacológico de la hidroclorotiazida, su uso en el segundo y tercer trimestre de embarazo puede comprometer la perfusión feto-placentaria y causar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia. La hidroclorotiazida no debe usarse para el edema gestacional, la hipertensión gestacional o la preeclampsia, debido al riesgo de reducción del volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria, sin un efecto beneficioso en la evolución de la enfermedad.

La hidroclorotiazida no debe usarse como tratamiento de la hipertensión esencial en mujeres embarazadas, salvo en situaciones raras en que no pueda usarse otro tratamiento.

Lactancia

Debido a que no se dispone de información sobre el uso de telmisartán/hidroclorotiazida durante la lactancia, no se recomienda telmisartán/hidroclorotiazida y se prefieren otros tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos para el período de lactancia, especialmente en recién nacidos o prematuros.

La hidroclorotiazida se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Las tiazidas en dosis elevadas que causan diuresis intensa pueden inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de Telmisartan/Hidroclorotiazida Viso Farmacéutica durante la lactancia. Si se usa Telmisartan/Hidroclorotiazida Viso Farmacéutica durante la lactancia, deberán administrarse las dosis más bajas posibles.

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

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Telmisartán/Hidroclorotiazida puede influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Ocasionalmente, puede experimentar mareos o somnolencia al tomar Telmisartán/Hidroclorotiazida Viso Farmacéutica

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia es mareo. Puede aparecer angioedema grave en raras ocasiones (≥1/10.000 a <1/1.000).

La incidencia general de reacciones adversas con telmisartán/hidroclorotiazida resultó comparable a las notificadas con telmisartán solo en ensayos controlados y aleatorizados en que participaron 1471 pacientes aleatorizados para recibir telmisartán con hidroclorotiazida (835) o telmisartán solo (636). No se estableció relación de los efectos adversos con la dosis y no mostraron correlación con el sexo, raza o edad de los pacientes.

Lista tabulada de las reacciones adversas

A continuación, se muestran por clase de órgano o sistema las reacciones adversas comunicadas en todos los ensayos clínicos y que se produjeron con mayor frecuencia ($p \leq 0,05$) con telmisartán y hidroclorotiazida que con placebo. Las reacciones adversas que se sabe que aparecen con cada componente por separado, pero que no se han observado en ensayos clínicos pueden producirse durante el tratamiento con Telmisartan/Hidroclorotiazida Viso Farmacéutica.

Las reacciones adversas han sido clasificadas por frecuencia empleando la convención siguiente: 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); y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Infecciones e infestaciones

Raros: Bronquitis, faringitis, sinusitis

Trastornos del sistema inmunológico

Raros: Exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico[1]

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Hipopotasemia

Raros: Hiperuricemia, hiponatremia

Trastornos psiquiátricos

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

Poco frecuentes:	Ansiedad
Raros:	Depresión

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes:	Mareo
Poco frecuentes:	Síncope, parestesia
Raros:	Insomnio, trastornos del sueño

Trastornos oculares

Raros:	Trastornos visuales, visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes:	Vértigo

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes:	Taquicardia, arritmias

Trastornos vasculares

Poco frecuentes:	Hipotensión, hipotensión ortostática

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes:	Disnea
Raros:	Dificultad respiratoria (incluidos neumonitis y edema pulmonar)

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes:	Diarrea, xerostomía, flatulencias
Raros:	Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, vómitos, gastritis

Trastornos hepatobiliares

Raros:	Función hepática anormal/trastorno hepático[2]

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raros:	Angioedema (también con resultado mortal), eritema, prurito, erupción, hiperhidrosis, urticaria

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes:	Dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia
Raros:	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:	Dolor de pecho
Raros:	Enfermedad pseudogripal, dolor

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes:	Aumento del ácido úrico en sangre

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

Raros:	Aumento de la concentración en sangre de creatinina, creatina fosfocinasa y enzimas hepáticas

1: Basado en la experiencia poscomercialización
2: Ver subsección *"Descripción de reacciones adversas seleccionadas"* para más descripciones.

Información adicional sobre los componentes individuales

Las reacciones adversas anteriormente citadas con uno de los componentes individuales pueden ser reacciones adversas potenciales con Telmisartán/Hidroclorotiazida Viso Farmacéutica incluso si no se observan en ensayos clínicos con este producto.

Telmisartán:
Las reacciones adversas se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes con placebo y en aquellos tratados con telmisartán.

La incidencia general de reacciones adversas notificada con telmisartán (41,4 %) resultó generalmente comparable a la del placebo (43,9 %) en ensayos controlados con placebo. Las siguientes reacciones adversas farmacológicas han sido acumuladas de todos los ensayos clínicos en pacientes tratados con telmisartán para la hipertensión o en pacientes de 50 años o mayores con riesgo elevado de sufrir acontecimientos cardiovasculares.

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes:	Infección de las vías respiratorias superiores, infección de las vías urinarias, incluida la cistitis
Raros:	Sepsis, incluido un resultado mortal[3]

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes:	Anemia
Raros:	Eosinofilia, trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Raros:	Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes:	Hiperpotasemia
Raros:	Hipoglucemia (en pacientes diabéticos)

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes:	Bradicardia

Trastornos del sistema nervioso

Raros:	Somnolencia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes:	Tos
Muy raros:	Enfermedad pulmonar intersticial[3]

Trastornos gastrointestinales

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

Raros: Molestias estomacales

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Raros: Eccema, erupción por medicamentos, erupción cutánea tóxica

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo
Raros: Artrosis, dolor de tendones

Trastornos renales y urinarios
Poco frecuentes: Insuficiencia renal (incluida la insuficiencia renal aguda)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Poco frecuentes: Astenia

Exploraciones complementarias
Raros: Reducción de la hemoglobina

3: Ver subsección *"Descripción de reacciones adversas seleccionadas"* para más descripciones.

Hidroclorotiazida:
La hidroclorotiazida puede causar o exacerbar la hipovolemia, lo cual puede producir un desequilibrio electrolítico (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas comunicadas con el uso de hidroclorotiazida sola incluyen:

Infecciones e infestaciones
No conocida: Sialadenitis

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)
No conocida: Cáncer de piel no melanoma (carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Raras: Trombocitopenia (a veces con púrpura)
No conocida: Anemia aplásica, anemia hemolítica, insuficiencia medular, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis

Trastornos del sistema inmunológico
No conocida: Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas

Trastornos endocrinos
No conocida: Control inadecuado de la diabetes mellitus

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Frecuentes: Hipomagnesemia
Raras: Hipercalcemia
Muy raras Alcalosis hipoclrorémica
No conocida: Anorexia, reducción del apetito, desequilibrio electrolítico, hipercolesterolemia, hiperglucemia, hipovolemia

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

Trastornos psiquiátricos

No conocida:	Inquietud

Trastornos del sistema nervioso

Raras:	Dolor de cabeza
No conocida:	Mareo

Trastornos oculares

No conocida:	Xantopsia, miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado, derrame coroideo

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raros	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4)

Trastornos vasculares

No conocida:	Vasculitis necrosante

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes:	Naúseas
No conocida:	Pancreatitis, molestias estomacales

Trastornos hepatobiliares

No conocida:	Ictericia hepatocelular, ictericia colestásica

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

No conocida:	Síndrome tipo lupus, reacciones de fotosensibilidad, vasculitis cutánea, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme

Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo

No conocida:	Debilidad

Trastornos renales y urinarios

No conocida:	Nefritis intersticial, disfunción renal, glucosuria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

No conocida:	Pirexia

Exploraciones complementarias

No conocida:	Aumento de los triglicéridos

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Función hepática anormal/trastorno hepático

La mayor parte de los casos de función hepática anormal/trastorno hepático procedentes de la experiencia poscomercialización con telmisartán se produjo en pacientes japoneses. Los pacientes japoneses presentan mayor probabilidad de sufrir estas reacciones adversas.

Sepsis

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

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

Enfermedad pulmonar intersticial
Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial procedentes de la experiencia poscomercialización asociados temporalmente con la toma de telmisartán. Sin embargo, no se ha establecido una relación causal.

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

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.

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).

4.9. Sobredosis

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

Síntomas
Las manifestaciones más evidentes de sobredosis de telmisartán fueron hipotensión y taquicardia; aunque también se han notificado bradicardia, mareos, 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 consecuencia de una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más frecuentes de sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede producir espasmos musculares y/o acentuar la arritmia asociada con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o de algunos antiarrítmicos.

Tratamiento
Telmisartán no se elimina por hemodiálisis. Debe vigilarse estrechamente al paciente y debe administrarse tratamiento sintomático y de soporte. El tratamiento depende del tiempo transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas. Las medidas sugeridas incluyen inducción del vómito y lavado gástrico. El carbón activado puede resultar útil en el tratamiento de la sobredosis. Deben vigilarse con frecuencia los electrólitos y la creatinina séricos. En caso de producirse hipotensión, el paciente deberá colocarse en posición supina y se deberán administrar rápidamente sales y reponerse la volemia.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de la angiotensina II y diuréticos, código ATC: C09DA07

Telmisartan/Hidroclorotiazida Viso Farmacéutica es una combinación de un antagonista de los receptores de la angiotensina II, telmisartán, y un diurético tiazídico, hidroclorotiazida. La combinación de estos dos

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

principios activos presenta un efecto antihipertensivo acumulativo, de modo que se reduce la presión arterial en mayor medida que administrando cualquiera de los dos componentes por separado. Telmisartan/Hidroclorotiazida Viso Farmacéutica administrado una vez al día reduce de modo efectivo y suave la presión arterial en un intervalo de dosis terapéuticas.

Mecanismo de acción

Telmisartán es un antagonista efectivo y específico de los receptores de la angiotensina II subtipo 1 (AT_1) activo por vía oral.

Telmisartán desplaza a la angiotensina II, con una afinidad muy elevada, de su lugar de unión al receptor de subtipo AT_1, el cual es responsable de las acciones conocidas de la angiotesina II. Telmisartán no muestra ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT_1. Telmisartán se une selectivamente al receptor AT_1 y la unión es de larga duración. Telmisartán no muestra afinidad por otros receptores, incluidos el 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, cuya concentración se ve aumentada por telmisartán. Telmisartán reduce la concentración plasmática de aldosterona. Telmisartán no inhibe la renina plasmática humana ni bloquea los canales de iones. Telmisartán no inhibe la enzima convertidora de angiotensina (quininasa II), enzima que también degrada la bradiquinina. Por lo tanto no se espera que potencie 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 provocado por la angiotensina II. El efecto inhibidor se mantiene durante 24 horas y es todavía medible hasta las 48 horas.

La hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. No se conoce totalmente el mecanismo del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos. Las tiazidas presentan un efecto en los mecanismos tubulares renales de reabsorción de electrólitos, lo que aumenta directamente la excreción de sodio y cloro en cantidades aproximadamente equivalentes. La acción diurética de la hidroclorotiazida reduce el volumen plasmático, aumenta la actividad de la renina plasmática, aumenta la secreción de aldosterona, aumentando como consecuencia el potasio en orina y la pérdida de bicarbonato, y reduce el potasio sérico. Presumiblemente, al bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona, la administración conjunta de telmisartán tiende a evitar la pérdida de potasio asociada con estos diuréticos. Con hidroclorotiazida, el inicio de la diuresis se produce en 2 horas y el efecto máximo se alcanza en aproximadamente 4 horas, aunque la acción se mantiene durante aproximadamente 6-12 horas.

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento de la hipertensión esencial

Después de la primera dosis de telmisartán, la actividad antihipertensiva se produce gradualmente en 3 horas. La reducción máxima de la presión arterial se alcanza generalmente de 4 a 8 semanas desde el inicio del tratamiento y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. El efecto antihipertensivo se mantiene constante durante 24 horas después de la administración, incluso las 4 últimas horas antes de la siguiente dosis, como lo demuestran las mediciones ambulatorias de la presión arterial. Este dato se confirma por mediciones realizadas en el momento de efecto máximo e inmediatamente antes de la siguiente dosis (relación valle/pico constantemente por encima del 80% después de 40 y 80 mg de telmisartán en estudios clínicos controlados con placebo).

En pacientes hipertensos, telmisartán reduce la presión 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 (demostrado en ensayos clínicos que compararon telmisartán con amlodipino, atenolol, enalaprilo, hidroclorotiazida y lisinoprilo).

Tras la interrupción brusca del tratamiento con telmisartán, la presión arterial volvió gradualmente a los valores anteriores al tratamiento en un período de varios días, sin observarse hipertensión de rebote. En

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

ensayos clínicos que compararon directamente ambos tratamientos antihipertensivos, la incidencia de tos seca resultó significativamente menor en pacientes tratados con telmisartán que en aquellos a quienes se administraron inhibidores de la enzima convertidora de angiotesina.

Prevención cardiovascular

El ensayo ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) comparó los efectos de telmisartán, ramipril y la combinación de telmisartán y ramipril sobre los resultados cardiovasculares en 25.620 pacientes de 55 años de edad o mayores con historia de arteriopatía coronaria, ictus, ataque isquémico transitorio (AIT), arteriopatía periférica o diabetes mellitus tipo 2 acompañados de evidencia de daños en los órganos diana (p. ej. retinopatía, hipertrofia ventricular izquierda, macro o microalbuminuria), al ser una población en riesgo de acontecimientos cardiovasculares.

Los pacientes se aleatorizaron a uno de los siguientes tres grupos de tratamiento: 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 se les realizó seguimiento durante un tiempo de observación medio de 4,5 años.

Telmisartán mostró un efecto similar a ramipril en la reducción de la variable principal compuesta por muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva. La incidencia de la variable principal fue similar en los grupos de telmisartán (16,7%) y ramipril (16,5%). El cociente de riesgos para telmisartán versus ramipril fue de 1,01 (intervalo de confianza 97,5% 0,93 – 1,10, p (no inferioridad) = 0,0019 en un margen de 1,13). La tasa de mortalidad por cualquier causa fue de 11,6% y 11,8% entre los pacientes tratados con telmisartán y ramipril, respectivamente.

Se observó que la eficacia de telmisartán era similar a la de ramipril en la variable secundaria pre-especificada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal [0,99 (intervalo de confianza 97,5% 0,90 – 1,08), p (no inferioridad) = 0,0004], variable principal en el ensayo de referencia HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), que había estudiado el efecto de ramipril versus placebo.

El ensayo TRANSCEND aleatorizó pacientes intolerantes a los IECA con criterios de inclusión similares al ensayo ONTARGET con telmisartán 80 mg (n=2.954) o placebo (n=2.972), ambos administrados además del tratamiento convencional. La duración media del seguimiento fue de 4 años y 8 meses. No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de la variable principal compuesta (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva) [15,7% en el grupo de telmisartán y 17,0% en el grupo de placebo con un cociente de riesgos de 0,92 (intervalo de confianza 95% 0,81 – 1,05, p=0,22)]. En la variable secundaria pre-especificada compuesta por muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal hubo evidencia de un beneficio de telmisartán en comparación con placebo [0,87 (intervalo de confianza 95% 0,76 – 1,00, p=0,048)]. No hubo ninguna evidencia de beneficio en la mortalidad cardiovascular (cociente de riesgos 1,03, intervalo de confianza 95% 0,85 – 1,24).

Tos y angioedema se notificaron con menor frecuencia en pacientes tratados con telmisartán que en pacientes tratados con ramipril, mientras que hipotensión se notificó con mayor frecuencia con telmisartán.

Combinar telmisartán y ramipril no añadió ningún beneficio adicional a ramipril o telmisartán solos, la mortalidad CV y todas las causas de mortalidad fueron numéricamente superiores con la combinación. Además, hubo una incidencia significativamente superior de hiperpotasemia, insuficiencia renal, hipotensión y síncope 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 "Tratamiento de prevención para evitar efectivamente segundos ictus" (PRoFESS, de las siglas en inglés de *Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*) con pacientes de 50 años y mayores, quienes habían sufrido recientemente un ictus, se observó una mayor incidencia de sepsis con

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

telmisartán en comparación con el placebo, 0,70% frente a un 0,49% [RR 1,43 (intervalo de confianza del 95% 1,00 - 2,06)]; la incidencia de casos de sepsis mortal resultó mayor en pacientes tratados con telmisartán (0,33%) frente a los que recibieron placebo (0,16%) [RR 2,07 (intervalo de confianza del 95% 1,14 - 3,76)]. La mayor tasa de aparición de sepsis observada en asociación con el uso de telmisartán puede ser un hallazgo casual o estar relacionada 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. Para obtener información más detallada, ver arriba en el apartado "Prevención cardiovascular".
VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.
Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.
En consecuencia, no se deben utilizar de forma 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 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.

Los estudios epidemiológicos han mostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Actualmente, no se conocen los efectos de la combinación de dosis fijas de Telmisartán/HCTZ en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Cáncer de piel no melanoma (CPNM): según los datos disponibles de los estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre hidroclorotiazida (HCTZ)y CPNM. Un estudio incluyó una población compuesta por 71,533 casos de CBC (carcinoma basocelular) y 8,629 casos de CCE (carcinoma células escamosas) emparejados con 1.430,833 y 172.462 controles de población, respectivamente. El uso elevado de HCTZ (≥50,000 mg acumulados) se asoció con un OR ajustado de 1,29 (IC 95%: 1,23-1,35) para CBC y 3,98 (IC 95%: 3,68-4,31) para CSC. Se observó una clara relación de respuesta a la dosis acumulativa tanto para CBC como para CCS. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (SCC) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labio se combinaron con 63.067 controles de 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 OR de 3,9 (3,0-4.9) con el uso de dosis altas (~ 25,000 mg) y a una OR de 7,7 (5,7-10,5) para la dosis acumulada más alta (~ 100,000 mg) (ver también sección 4.4).

Población pediátrica

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

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con combinación de dosis fija de telmisartán / HCTZ en todos los subconjuntos de la población pediátrica en hipertensión (consulte la sección 4.2 para obtener información sobre el uso pediátrico)

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La administración concomitante de hidroclorotiazida y telmisartán no parece afectar a la farmacocinética de ninguno de los principios activos en sujetos sanos.

Absorción

Telmisartán: Después de la administración oral, las concentraciones máximas de telmisartán se alcanzan en 0,5-1,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de telmisartán en dosis de 40 mg y 160 mg fue de un 42% y de un 58%, respectivamente. Los alimentos reducen levemente la biodisponibilidad de telmisartán, con una reducción del área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo (AUC) de aproximadamente un 6% con el comprimido de 40 mg y de aproximadamente un 19% después de una dosis de 160 mg. En torno a las 3 horas desde la administración, las concentraciones plasmáticas son similares independientemente si telmisartán se toma en ayunas o con alimentos. No se espera que esta pequeña reducción de la AUC reduzca la eficacia terapéutica. Telmisartán no se acumula significativamente en el plasma con administración repetida.

Hidroclorotiazida: En administración oral de telmisartán/hidroclorotiazida, la concentración máxima de hidroclorotiazida se alcanza en aproximadamente 1,0 – 3,0 horas después de la administración. De acuerdo con la excreción renal acumulada de hidroclorotiazida, la biodisponibilidad absoluta fue aproximadamente de un 60%.

Distribución

Telmisartán se une extensamente a proteínas plasmáticas (>99,5%), principalmente a la albúmina y a la glucoproteína alfa-l-ácida. El volumen aparente de distribución de telmisartán es de aproximadamente 500 litros, lo que indica unión adicional a tejidos.

La hidroclorotiazida se une en un 68% a proteínas plasmáticas y su volumen aparente de distribución es de 0,83 – 1,14 l/kg.

Metabolismo o Biotransformación

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

La hidroclorotiazida no se metaboliza en el hombre.

Eliminación

Telmisartán: Después de la administración intravenosa u oral de telmisartán marcado con ^{14}C, la mayor parte de la dosis administrada (>97 %) se eliminó en heces por excreción biliar. Sólo se encontraron cantidades mínimas en la orina. El aclaramiento plasmático total de telmisartán después de la administración oral es >1500 ml/min.
La semivida de eliminación terminal fue >20 horas.

La hidroclorotiazida se excreta casi totalmente como compuesto inalterado en la orina. Aproximadamente el 60 % de la dosis oral se elimina en 48 horas. El aclaramiento renal es aproximadamente de 250 – 300 ml/min. La semivida de eliminación terminal de la hidroclorotiazida es de 10 – 15 horas.

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

Linealidad/no linealidad

Telmisartán: la farmacocinética del telmisartán administrado por vía oral no es lineal en el intervalo de dosis de 20 a 160 mg con aumentos mayores que los proporcionales de las concentraciones plasmáticas (Cmáx y AUC) con dosis crecientes.
La hidroclorotiazida presenta una farmacocinética lineal.

Grupos especiales de población

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

Género
La concentración plasmática de telmisartán es generalmente 2 – 3 veces más elevada en mujeres que en hombres. Sin embargo, en ensayos clínicos no se observaron aumentos significativos en la respuesta de la presión arterial o en la incidencia de hipotensión ortostática en mujeres. No es necesario un ajuste de dosis. Se observó una tendencia de concentraciones plasmáticas de hidroclorotiazida más elevadas en mujeres en hombres. No se considera que esta diferencia sea de relevancia clínica.

Insuficiencia renal
La excreción renal no contribuye al aclaramiento de telmisartán. Según la modesta experiencia en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 30 – 60 ml/min, media de 50 ml/min aproximadamente), no se necesita ajustar la dosis en pacientes con deterioro de la función renal. Telmisartán no se elimina de la sangre por hemodiálisis. En pacientes con disfunción renal se reduce la tasa de eliminación de hidroclorotiazida. En un estudio típico en pacientes con un aclaramiento de creatinina medio de 90 ml/min, se aumentó la semivida de eliminación de hidroclorotiazida. En pacientes funcionalmente anéfricos, la semivida de eliminación es de aproximadamente 34 horas.

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios preclínicos de seguridad con administración conjunta de telmisartán e hidroclorotiazida en ratas y perros normotensos, las dosis que producían una exposición comparable a la del rango terapéutico clínico no ocasionaron resultados adicionales no observados anteriormente con la administración de cada principio activo por separado. Los resultados toxicológicos observados no parecen tener relevancia para el uso terapéutico humano.

Los resultados toxicológicos conocidos de estudios preclínicos con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II fueron: una reducción de parámetros de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito), cambios en la hemodinamia renal (aumento del nitrógeno ureico y de la creatinina en sangre), mayor actividad de la renina plasmática, hipertrofia/hiperplasia de las células yuxtaglomerulares y lesión de la mucosa gástrica. Las lesiones gástricas pueden evitarse/mejorarse con suplementación con solución salina oral y alojamiento en grupo de animales. En perros se observó atrofia y dilatación tubular renal. Estos resultados se consideran producidos por 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 posnatal de la descendencia como, por ejemplo, peso corporal inferior y retraso en abrir los ojos.

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

Telmisartán no mostró evidencia de mutagenicidad ni actividad clastogénica relevante en los estudios *in vitro* ni evidencia de carcinogenicidad en ratas y ratones. Los estudios con hidroclorotiazida han mostrado evidencias equívocas de un efecto genotóxico o carcinógeno en algunos modelos experimentales. Sin embargo, la amplia experiencia en seres humanos con hidroclorotiazida no ha logrado demostrar una asociación entre su uso y un aumento de las neoplasias.

En relación con el potencial fetotóxico de la combinación de telmisartán/hidroclorotiazida, ver la sección 4.6.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Crospovidona
Hipromelosa
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio
Manitol (E421)
Meglumina
Povidona
Sílice coloidal anhidra
Hidróxido de sodio
Fumarato de estearilo y sodio
Talco
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters de aluminio-aluminio envasados en cajas que contienen 14, 28, 30, 56, 90 ó 98 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31,
82194 Gröbenzell,
Alemania

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

79214

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

Mayo 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2025

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