

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa 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 84,00 mg de lactosa monohidrato y 169,94 mg de manitol.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Comprimido bicapa, ovalado, biconvexo, con una capa de color blanco a blanquecino y la otra, de color rosa.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial.

Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa comprimidos, asociación a dosis fijas (40 mg de telmisartán y 12,5 mg de Hidroclorotiazida) está indicado en adultos cuya tensión arterial no puede controlarse adecuadamente con telmisartán en monoterapia.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa debe tomarse en pacientes cuya tensión arterial no puede controlarse adecuadamente con telmisartán en monoterapia. Se recomienda el ajuste individual de la dosis de cada uno de los dos componentes, antes de cambiar a la asociación a dosis fijas. Cuando sea adecuado desde el punto de vista clínico, se puede considerar el cambio directo de la monoterapia a la asociación fija.

- Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa 40 mg/12,5 mg comprimidos se puede administrar a pacientes cuya tensión arterial no está adecuadamente controlada con Telmisartán 40 mg.
- Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa 80 mg/12,5 mg comprimidos se puede administrar a pacientes cuya tensión arterial no está debidamente controlada con Telmisartán 80 mg.

##### *Poblaciones especiales*

Pacientes con insuficiencia renal: Se aconseja el control periódico de la actividad renal (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la posología no deberá superar los 40 mg/12,5 mg de Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa, una vez al día.

Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa no está indicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con una función hepática deficiente (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada: No es necesario el ajuste de la dosis.

##### Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Telmisartán/Hidroclorotiazida comprimidos en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

### Forma de administración

Los comprimidos de Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa son para la administración por vía 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*

Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa debe conservarse en el blíster sellado, debido a las propiedades higroscópicas de los comprimidos. Los comprimidos deben sacarse del blíster justo antes de la administración.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a otras sustancias derivadas de la sulfonamida (ya que la hidroclorotiazida es un medicamento derivado de la sulfonamida).
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Colelitiasis y trastornos obstructivos biliares.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina < 30 ml/min).
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el embarazo. Salvo que se considere fundamental continuar el tratamiento con el antagonista de los receptores de la angiotensina II, las pacientes que tengan la intención de quedarse embarazadas deberán cambiar a otro tratamiento antihipertensor que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se deberá interrumpir de inmediato el tratamiento con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y, si procede, iniciar otro tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Insuficiencia hepática: Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa no debe administrarse a pacientes con colelitiasis, trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3), ya que el telmisartán se elimina principalmente a través de la bilis. Cabe la posibilidad de que estos pacientes presenten una disminución del aclaramiento del telmisartán.

Además, Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa debe utilizarse con precaución en los pacientes con función hepática deficiente o hepatopatía progresiva, ya que las pequeñas alteraciones del equilibrio hídrico y electrolítico pueden acelerar la aparición de un coma hepático. No se dispone de experiencia clínica con Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa en pacientes con insuficiencia hepática.

Hipertensión arterial 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 aumento del riesgo de padecer hipotensión e insuficiencia renal graves.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón: No se debe administrar Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa a pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.3). No se dispone de datos respecto a la administración de Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa en pacientes sometidos a un trasplante de riñón reciente. La experiencia de que se dispone con Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa

en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada es escasa y, por tanto, se recomienda el control periódico de las concentraciones séricas de potasio, creatinina y ácido úrico. En pacientes con insuficiencia renal puede aparecer una azoemia asociada a diuréticos tiazídicos.

**Hipovolemia intravascular:** En pacientes con disminución del volumen o de la concentración de sodio, ocasionada por un tratamiento diurético intensivo, una dieta hiposódica, diarrea o vómitos, puede producirse una hipotensión sintomática, en especial, después de la primera dosis. Estas situaciones deberán corregirse antes de la administración de Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa.

**Bloqueo doble del sistema renina-angiotensina-aldosterona:** Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se han notificado casos de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y alteraciones de la función renal (inclusive fallo renal agudo) en pacientes susceptibles, en especial, en combinación con otros medicamentos que afectan a este sistema. Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ej., con la administración de telmisartán con otros bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona). Si la administración conjunta se considera necesaria, se recomienda el control estrecho de la función renal.

**Otras situaciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:** El tratamiento con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona se ha relacionado con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria o, en ocasiones raras, con fallo renal agudo en pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad de este sistema (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o una nefropatía subyacente, inclusive la estenosis de la arteria renal) (ver sección 4.8).

**Hiperaldosteronismo primario:** Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no suelen responder a los medicamentos antihipertensores que actúan a través de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa.

**Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva:** Al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda extremar la precaución en pacientes con estenosis aórtica o mitral o con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

**Efectos metabólicos y endocrinos:** El tratamiento con tiazidas puede afectar a la tolerancia a la glucosa, mientras que en pacientes diabéticos en tratamiento con insulina o antidiabéticos y telmisartán puede aparecer hipoglucemia. Por lo tanto, en estos pacientes se debe considerar el control de la glucosa en sangre y, cuando esté indicado, podría ser necesario el ajuste de la dosis de insulina o de antidiabéticos. Durante el tratamiento con tiazidas puede manifestarse una diabetes mellitus latente.

Se ha asociado el aumento de las concentraciones de colesterol y triglicéridos con el tratamiento diurético con tiazidas; sin embargo, con la dosis de 12,5 mg de Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa no se han notificado efectos o éstos han sido mínimos.

En algunos pacientes tratados con tiazidas puede aparecer hiperuricemia o gota de forma manifiesta.

**Desequilibrio electrolítico:** Al igual que con cualquier paciente que esté siendo tratado con diuréticos, se deberán realizar determinaciones periódicas de los electrolitos en suero a intervalos adecuados.

Las tiazidas, inclusive la hidroclorotiazida, pueden provocar desequilibrios hídricos o electrolíticos (entre ellos, hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos indicativos de un desequilibrio hídrico o electrolítico son: sequedad de boca, sed, astenia, letargo, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y molestias gastrointestinales como náuseas o vómitos (ver sección 4.8).

- Hipopotasemia

Aunque con el uso de diuréticos tiazídicos puede desarrollarse hipopotasemia, el tratamiento simultáneo con telmisartán puede disminuir la hipopotasemia inducida por los diuréticos. El riesgo de padecer hipopotasemia es superior en pacientes con cirrosis hepática, diuresis activa, en pacientes que estén recibiendo una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes tratados con corticoesteroides u hormona adrenocorticotropa (ACTH) de forma simultánea (ver sección 4.5).

#### - Hiperpotasemia

En sentido contrario, puede darse una hiperpotasemia como consecuencia del antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT<sub>1</sub>) por el telmisartán de la asociación Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa. Aunque no se ha documentado una hiperpotasemia clínicamente significativa con el uso de Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa comprimidos, los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal o cardíaca y diabetes mellitus. Se debe tener precaución al administrar conjuntamente Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa y diuréticos ahorradores de potasio, complementos de potasio o sustitutos de la sal con contenido de potasio (ver sección 4.5).

#### - Hiponatremia y alcalosis hipoclorémica

No existen datos que evidencien que Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por los diuréticos. La carencia de cloruro suele ser leve y no suele precisar tratamiento.

#### - Hipercalcemia

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria del calcio y provocar un aumento intermitente y ligero del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hipercalcemia marcada puede ser un indicio de un hiperparatiroidismo encubierto. El tratamiento con tiazidas se deberá interrumpir antes de realizar pruebas de la función paratiroidea.

#### - Hipomagnesemia

Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la excreción urinaria del magnesio, lo que puede provocar una hipomagnesemia (ver sección 4.5).

**Manitol y lactosa monohidrato:** Este medicamento contiene monohidrato de lactosa y manitol. Los pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la fructosa o trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

**Diferencias étnicas:** Al igual que con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, el telmisartán parece ser menos eficaz en la disminución de la tensión arterial en la población afroamericana que en las demás, posiblemente debido a una mayor prevalencia de las concentraciones bajas de renina entre la población hipertensa afroamericana.

**Otras:** Al igual que con cualquier fármaco antihipertensor, un descenso excesivo de la tensión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede causar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

**General:** Se pueden producir reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, aunque son más probables en pacientes con antecedentes de este tipo.

Se han notificado casos de exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de diuréticos tiazídicos, entre ellos, la hidroclorotiazida.

Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad con el uso de diuréticos tiazídicos (ver sección 4.8). Si durante el tratamiento aparece una reacción de fotosensibilidad, 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.

**Miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado:** La hidroclorotiazida (una sulfonamida) puede provocar una reacción idiosincrásica, dando como resultado la aparición de una miopía transitoria y un glaucoma de ángulo cerrado agudo. Los síntomas incluyen la aparición súbita de la disminución de la actividad visual o dolor ocular y suele darse en horas o semanas tras el inicio del tratamiento con el fármaco. La ausencia de tratamiento del glaucoma en ángulo cerrado puede conducir a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es la interrupción inmediata de la administración de hidroclorotiazida. En el caso de que no se pueda controlar la tensión intraocular, se deben considerar tratamientos médicos o quirúrgicos de urgencia. Los factores de riesgo para la aparición de un glaucoma en ángulo cerrado agudo pueden incluir antecedentes de alergias a las sulfonamidas o las penicilinas.

#### *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).

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

##### **Bloqueo doble del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):**

El tratamiento combinado de telmisartán y aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes o insuficiencia renal ( $\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) y no está recomendado en el resto de pacientes (ver secciones 4.3 y 4.4).

**Litio:** Se han notificado casos de aumentos reversibles y toxicidad de las concentraciones del litio sérico durante la administración simultánea de litio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. También se han notificado casos raros con antagonistas del receptor de la angiotensina II (lo que incluye a Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa). No se recomienda la administración conjunta de litio y Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa (ver sección 4.4). Si se considera que esta combinación es imprescindible, se recomienda llevar un control minucioso de la concentración de litio en suero durante la administración simultánea.

**Medicamentos asociados a la pérdida de potasio e hipopotasemia** (p. ej., otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, ácido salicílico y derivados): Si se tiene que prescribir estos fármacos con la asociación hidroclorotiazida/telmisartán, se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas de potasio. Estos medicamentos pueden potenciar el efecto de la hidroclorotiazida en 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, complementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, ciclosporina u otros medicamentos como la heparina sódica)

Si se tiene que prescribir estos fármacos con la asociación hidroclorotiazida/telmisartán, se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas de potasio. Según la experiencia obtenida con el uso de otros medicamentos que restringen el sistema renina-angiotensina, la administración conjunta de los

medicamentos mencionados previamente puede provocar un aumento del potasio sérico y por lo tanto, no se recomienda (ver sección 4.4).

Medicamentos que se ven afectados por las alteraciones del potasio en suero: Se recomienda el control periódico del potasio en suero y el ECG cuando se administre

Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa con estos medicamentos que se ven afectados por las alteraciones del potasio sérico (p. ej., glucósidos digitálicos, antiarrítmicos) y los siguientes medicamentos inductores de torsades de pointes (inclusive 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., tioridacina, clorpromacina, levomepromacina, trifluoperacina, ciamemacina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimocida, haloperidol, droperidol)
- otros (p. ej., bepridilo, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacina, terfenadina, vincamina IV)

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

Otros antihipertensores: El telmisartán puede aumentar el efecto hipotensor de otros antihipertensores.

Antidiabéticos (orales e insulina): Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los antidiabéticos (ver sección 4.4).

Metformina: La metformina se debe emplear con precaución, ya que existe el riesgo de acidosis láctica, inducida por un posible fallo de la función renal asociado a la hidroclorotiazida.

Colestiramina y resinas de colestipol: La absorción de la hidroclorotiazida se ve disminuida en presencia de resinas de intercambio aniónico.

Antinflamatorios no esteroideos: Los AINE (es decir, el ácido acetilsalicílico administrado con posologías similares a las de los antiinflamatorios, los inhibidores de la COX 2 y los AINE no selectivos) pueden disminuir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensores de los diuréticos tiazídicos y los efectos antihipertensores de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

En algunos pacientes con la función renal alterada (p. ej., 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 provocar un deterioro mayor de la función renal, inclusive un posible fallo renal agudo, que suele ser reversible. Por lo tanto, la combinación deberá administrarse con precaución, en especial, en los pacientes de edad avanzada. Se debe hidratar adecuadamente a los pacientes y se debe considerar el control de la función renal tras el inicio del tratamiento simultáneo y de forma periódica, a partir de entonces.

En un estudio, la administración conjunta de telmisartán y ramiprilo condujo a un aumento de hasta 2,5 veces el  $AUC_{0-24}$  y la  $C_{máx}$  del ramiprilo y el ramiprilato. Se desconoce la importancia clínica de esta observación.

Aminas presoras (p. ej., noradrenalina): El efecto de las aminas presoras puede verse disminuido.

Miorrelajantes no despolarizantes (p. ej., tubocurarina): La hidroclorotiazida puede potenciar el efecto de los miorrelajantes no despolarizantes.

Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (p. ej., probenecida, sulfipirazona y alopurinol): Puede ser necesario el ajuste de la dosis de los medicamentos uricosúricos, ya que la hidroclorotiazida puede aumentar la concentración de ácido úrico en suero. Puede ser necesario un aumento de la dosis de la

probeneceida o de la sulfpirazona. La administración conjunta de tiazidas puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Sales de calcio: Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar las concentraciones de calcio en suero, debido a la disminución de la excreción. Si es necesario prescribir complementos de calcio, se deberán controlar las concentraciones del calcio sérico y ajustar la dosis de calcio como corresponda.

Betabloqueantes y diazóxido: El efecto hiperglucemiante de los betabloqueantes y el diazóxido puede verse potenciado por las tiazidas.

Los anticolinérgicos (p. ej., atropina, biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos del tipo de las tiazidas mediante la disminución de la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciamiento gástrico.

Amantadina: Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de padecer efectos adversos provocados por la amantadina.

Citotóxicos (p. ej., ciclofosfamida, metotrexato): Las tiazidas pueden disminuir la excreción renal de los medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielodepresores.

Según sus propiedades farmacológicas, cabe esperar que los siguientes medicamentos potencien los efectos hipotensores de todos los antihipertensores, inclusive telmisartán: baclofeno, amifostina.

Además, la hipotensión ortostática se puede ver agravada por el alcohol, los barbitúricos, los opioides o los antidepresivos.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Embarazo:

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

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de telmisartán e hidroclorotiazida en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Los datos epidemiológicos sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no son concluyentes; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo que conlleva la administración de antagonistas de los receptores de angiotensina II, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere fundamental continuar el tratamiento con el antagonista de los receptores de la angiotensina II, las pacientes que tengan la intención de quedarse embarazadas deberán cambiar a otro tratamiento antihipertensor que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se deberá interrumpir de inmediato el tratamiento con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y, si procede, iniciar otro tratamiento alternativo.

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

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

Se debe realizar un seguimiento estrecho de los lactantes cuyas madres hayan tomado antagonistas de los receptores de la angiotensina II por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

La experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, en especial, durante el primer trimestre. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). La hidroclorotiazida atraviesa la placenta.

Teniendo en cuenta al mecanismo de acción farmacológico de la hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo 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 emplear para tratar el edema gestacional, la hipertensión gestacional o la preeclampsia, por el 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 arterial idiopática en mujeres embarazadas, salvo en situaciones excepcionales en las que no se pueda utilizar ningún otro tratamiento.

#### Lactancia:

Puesto que no existe información referente al uso de Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa durante la lactancia, no se recomienda el uso de este medicamento y es preferible usar otros tratamientos cuyos perfiles de seguridad en el período de lactancia sean más conocidos, en especial, durante la lactancia de recién nacidos o prematuros. La hidroclorotiazida se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Las tiazidas, administradas en dosis elevadas, provocan una diuresis intensa que puede inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa durante la lactancia. En el caso de que se utilice Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa durante la lactancia, se deben emplear las dosis más bajas posibles.

#### Fertilidad

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

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Al conducir vehículos o manejar maquinaria, se deberá tener en cuenta que con un tratamiento antihipertensor como Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa pueden producirse mareos o somnolencia.

### **4.8. Reacciones adversas**

#### *a. Resumen del perfil de seguridad*

La reacción adversa más frecuente es el mareo. En raras ocasiones puede aparecer angioedema grave ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

La incidencia global y las reacciones adversas notificadas con la administración de Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa fue similar a las notificadas con telmisartán en monoterapia en los ensayos clínicos controlados y aleatorizados en los que se aleatorizó a 1471 pacientes en el grupo de tratamiento con telmisartán e hidroclorotiazida (835) o al grupo de telmisartán en monoterapia (636). No se ha establecido una relación entre la dosis y las reacciones adversas y tampoco se ha observado ninguna correlación con el sexo, la edad o la etnia de los pacientes.

#### *b. Resumen tabulado de reacciones adversas*

Las reacciones adversas notificadas en todos los ensayos clínicos y que tienen una mayor frecuencia ( $p \leq 0,05$ ) con telmisartán en combinación con hidroclorotiazida que con el placebo se muestran a continuación,



de acuerdo con el sistema de clasificación por órganos y sistemas. Durante el tratamiento con Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa pueden producirse reacciones adversas conocidas para cada componente individual, pero que no se han observado en los ensayos clínicos.

Las reacciones adversas se han ordenado según sus frecuencias utilizando la siguiente clasificación:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo por frecuencias, las reacciones adversas se muestran en orden descendente de gravedad.

Infecciones e infestaciones	
Raras:	Bronquitis, faringitis, sinusitis
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras:	Exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico I
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes:	Hipopotasemia
Raras:	Hiperuricemia, hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes:	Ansiedad
Raras:	Depresión
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Mareo
Poco frecuentes:	Síncope, parestesia
Raras:	Insomnio, trastornos del sueño
Trastornos oculares	
Raras:	Alteraciones 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
Raras:	Distrés respiratorio (incluyendo neumonía intersticial y edema pulmonar)
Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes:	Diarrea, sequedad de boca, flatulencia
Raras:	Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, vómitos, gastritis
Trastornos hepato biliares	
Raras:	Función hepática anómala/trastorno hepático <sup>2</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Raras:	Angioedema (incluyendo un desenlace mortal), eritema, prurito, exantema, hiperhidrosis, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes:	Dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia
Raras:	Artralgia, calambres musculares, dolor en las extremidades
Trastornos de aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes:	Dolor torácico
Raras:	Síntomas pseudogripales, dolor
Exploraciones complementarias	
Poco frecuentes:	Aumento del ácido úrico en sangre
Raras:	Aumento de la creatinina en sangre, aumento de la creatina-cinasa en sangre, aumento de las enzimas hepáticas

1: Basado en la experiencia poscomercialización.

2: Consulte la sección 4.8.c para mayor descripción.

#### *Información adicional sobre los principios activos individuales*

Las reacciones adversas notificadas previamente con cada uno de los principios activos pueden ser posibles reacciones adversas con Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa, incluso aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos realizados con este fármaco.

#### Telmisartán:

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

En los ensayos clínicos controlados con placebo, la incidencia global de las reacciones adversas notificadas con telmisartán (41,4 %) fue, por norma general, comparable a la del placebo (43,9 %). Las reacciones adversas medicamentosas que se detallan a continuación se han recopilado a partir de todos los ensayos clínicos realizados en pacientes tratados con telmisartán para la hipertensión o en pacientes de más de 50 años con un riesgo elevado de padecer acontecimientos cardiovasculares.

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes:	Infección de las vías respiratorias altas, infección del tracto urinario, inclusive cistitis
Raras:	Septicemia, incluyendo casos con desenlace mortal <sup>3</sup>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	

Poco frecuentes:	Anemia
Raras:	Eosinofilia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras:	Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuencia no conocida:	Hiperpotasemia
Raras:	Hipoglucemia (en pacientes diabéticos)
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Bradycardia
Trastornos del sistema nervioso	
Raras:	Somnolencia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes:	Tos
Muy raras:	Enfermedad pulmonar intersticial <sup>3</sup>
Trastornos gastrointestinales	
Raras:	Malestar de estómago
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Raras:	Eccema, 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 (inclusive, fallo renal agudo)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes:	Astenia
Exploraciones complementarias	
Raras:	Disminución de hemoglobina

3: Consulte la sección 4.8.c para mayor descripción.

#### Hidroclorotiazida:

La hidroclorotiazida puede provocar o exacerbar la hipovolemia, lo que puede conducir a un desequilibrio electrolítico (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas de frecuencia no conocida notificadas con la administración de hidroclorotiazida en monoterapia 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, leucocitopenia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia
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, hiperglucemia, 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 gastrointestinales	
Frecuencia no conocida:	Pancreatitis, malestar de estómago
Trastornos hepato biliares	
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, necrólisis 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:	Pirexia
Exploraciones complementarias	
Frecuencia no conocida:	Aumento de los triglicéridos
Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incl. quistes y pólipos)	
Frecuencia no conocida:	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)

*c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*

1) Función hepática anormal/trastorno hepático

La mayoría de casos de función hepática anormal/trastorno hepático obtenidos a partir de la experiencia poscomercialización con telmisartán ocurrieron en pacientes japoneses. Los pacientes japoneses tienen una probabilidad mayor de padecer estas reacciones adversas.

2) Septicemia

En el ensayo clínico PROFESS se observó un aumento de la incidencia de septicemia con telmisartán, en comparación con el placebo. Este acontecimiento puede ser un hallazgo casual o estar relacionado con un mecanismo desconocido en la actualidad (ver sección 5.1).

### 3) Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial a partir de la experiencia poscomercialización, asociados temporalmente a la toma de telmisartán. No obstante, no se ha establecido una relación causal.

4) 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).

#### 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](http://www.notificaRAM.es).

### 4.9. Sobredosis

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

**Síntomas:** Las manifestaciones más destacadas en caso de sobredosis por telmisartán fueron hipotensión y taquicardia; también se han notificado bradicardia, mareo, vómitos, aumento de la creatinina sérica y fallo renal agudo. La sobredosis por hidroclorotiazida está asociada a la disminución de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) e hipovolemia como resultado de una diuresis excesiva. Los signos y los síntomas más frecuentes de sobredosis son náuseas y somnolencia. La hipopotasemia puede dar como resultado espasmos musculares o arritmia acentuada asociada al uso simultáneo de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos.

**Tratamiento:** El telmisartán no se elimina por hemodiálisis. Se ha de someter al paciente a un control estrecho, 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. Las medidas sugeridas incluyen la inducción del vómito o el lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de la sobredosis. Se deberán controlar con frecuencia la creatinina y los electrolitos séricos. En el caso de que aparezca hipotensión, se deberá colocar al paciente en decúbito supino y administrarle sales y reponer la volemia rápidamente.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antagonistas de los receptores de angiotensina II y diuréticos, código ATC: C09D A07

Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa es una combinación de un antagonista de los receptores de la angiotensina II, telmisartán, y un diurético tiazídico, hidroclorotiazida. La combinación de estos principios activos tiene un efecto antihipertensor aditivo y reduce la tensión arterial en mayor grado que la administración de cada uno de los principios activos en monoterapia. La administración de Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa una vez al día produce disminuciones eficaces y ligeras de la presión arterial dentro del intervalo de la dosis terapéutica.

El telmisartán es un antagonista específico y eficaz de los receptores de la angiotensina II del subtipo 1 (AT<sub>1</sub>), administrado por vía oral. El telmisartán desplaza a la angiotensina II con una afinidad muy alta de su lugar de unión al receptor del subtipo AT<sub>1</sub>, siendo este el responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. El telmisartán no presenta ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT<sub>1</sub>. El telmisartán se une de forma selectiva al receptor AT<sub>1</sub>. La unión es de larga duración. El telmisartán no muestra una afinidad destacable por otros receptores, inclusive los AT<sub>2</sub> y otros receptores AT menos

caracterizados. Se desconoce el papel funcional de estos receptores y el efecto de su posible sobreestimulación por la angiotensina II, cuyas concentraciones se ven aumentadas por el telmisartán. Las concentraciones plasmáticas de aldosterona se ven disminuidas por el telmisartán. El telmisartán no inhibe la renina plasmática humana ni bloquea los canales iónicos. El telmisartán no inhibe el enzima conversor de la angiotensina (quininasa II), la enzima que también degrada la bradicinina. Por lo tanto, no se prevé que potencie los efectos adversos mediados por la bradicinina.

Una dosis de 80 mg de telmisartán, administrada a voluntarios sanos, inhibe casi por completo el aumento de la presión arterial producido por la angiotensina II. El efecto inhibitor se mantiene durante 24 horas y sigue siendo cuantificable hasta las 48 horas.

Tras la administración de la primera dosis de telmisartán, el inicio de la actividad antihipertensora se produce gradualmente en 3 horas. La reducción máxima de la tensión arterial se alcanza por lo general a las 4-8 semanas del inicio del tratamiento y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. El efecto antihipertensor persiste de forma constante hasta 24 horas después de la administración de la dosis, incluso durante las últimas 4 horas previas a la administración de la siguiente dosis, tal como se demuestra con las mediciones ambulatorias de la tensión arterial. Esto se confirma por las mediciones realizadas en el punto de efecto máximo y justo antes de la dosis siguiente (relación valle/pico, constantemente por encima del 80 %, observada después de la administración de dosis de 40 y 80 mg de telmisartán en los estudios clínicos controlados con placebo).

En los pacientes hipertensos, el telmisartán disminuye la tensión arterial sistólica y diastólica, sin afectar a la frecuencia del pulso. La eficacia antihipertensora de telmisartán es comparable a la de los fármacos representativos de otras clases de antihipertensores (tal como se demostró en los ensayos clínicos en los que se comparaba el telmisartán con el amlodipino, el atenolol, el enalapril, la hidroclorotiazida y el lisinopril).

Tras la interrupción brusca del tratamiento con telmisartán, la tensión arterial retorna gradualmente a los valores previos al tratamiento durante un periodo de varios días y sin indicios de hipertensión recidivante.

En los ensayos clínicos en los que se comparaba directamente los dos tratamientos antihipertensores, la incidencia de tos seca fue significativamente menor en los pacientes tratados con telmisartán que en los tratados con inhibidores del enzima conversor de la angiotensina.

En el ensayo clínico «*Prevention Regimen for Effectively avoiding Second Strokes*» (PROFESS), llevado a cabo en pacientes mayores de 50 años que habían padecido un accidente cerebrovascular reciente, se observó un aumento de la incidencia de septicemia con el tratamiento con telmisartán, en comparación con el placebo: 0,70 %, en comparación con un 0,49 % (RR: 1,43 [intervalo de confianza del 95 %: 1,00–2,06]); la incidencia de casos de septicemia mortal fue mayor en los pacientes que estaban tomando telmisartán (0,33 %), comparada con la de los pacientes que tomaron placebo (0,16 %) (RR: 2,07 [intervalo de confianza del 95 %: 1,14–3,76]). La tasa mayor de casos de septicemia observada, relacionada con el uso de telmisartán, podría ser un hecho aislado o estar relacionada con un mecanismo desconocido en la actualidad.

Actualmente se desconocen los efectos del telmisartán en la mortalidad y la morbilidad cardiovascular.

La hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. No se conoce por completo el mecanismo del efecto antihipertensor de los diuréticos tiazídicos. Las tiazidas poseen un efecto en los mecanismos tubulares renales de reabsorción de electrolitos y aumentan directamente la excreción de sodio y cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes. La acción diurética de la hidroclorotiazida disminuye el volumen plasmático, aumenta la actividad de la renina en plasma, aumenta la secreción de aldosterona, con el consiguiente aumento de la pérdida de bicarbonato y potasio urinarios, y disminuye la concentración del potasio en suero. Parece ser que, mediante el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la administración simultánea de telmisartán tiende a revertir la pérdida de potasio asociada a estos diuréticos. Con la hidroclorotiazida, la diuresis aparece a las 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.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida disminuye el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovasculares.

En la actualidad se desconocen los efectos de la combinación a dosis fijas de telmisartán/hidroclorotiazida en la mortalidad y la 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 ( $\geq 50.000$  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 OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas ( $\sim 25.000$  mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta ( $\sim 100.000$  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: Tras la administración oral, las concentraciones de telmisartán se alcanzan a las 0,5-1,5 h de la administración de la dosis. La biodisponibilidad absoluta del telmisartán administrado con dosis de 40 y 160 mg fue del 42 y el 58 % respectivamente. La toma de alimentos disminuye ligeramente la biodisponibilidad del telmisartán, con una reducción del área bajo la curva de la concentración plasmática frente en el tiempo (AUC) del 6 % aproximadamente con el comprimido de 40 mg y de un 19 % con la dosis de 160 mg. A las 3 horas de la administración, las concentraciones plasmáticas son semejantes, tanto si se toma el telmisartán en ayunas o con los alimentos. No se prevé que la pequeña disminución del AUC provoque una disminución de la eficacia terapéutica. La farmacocinética del telmisartán administrado por vía oral no es lineal con dosis de 20 a 160 mg, con aumento de las dosis mayores que los aumentos proporcionales de las concentraciones plasmáticas ( $C_{\text{máx}}$  y AUC). El telmisartán no se acumula de forma significativa en el plasma con la administración repetida.

Hidroclorotiazida: Tras la administración por vía oral de Telmisartán/Hidroclorotiazida Uxa, las concentraciones máximas de hidroclorotiazida se alcanzan en unas 1,0-3,0 horas tras la toma. Teniendo en cuenta la excreción renal acumulada de la hidroclorotiazida, la biodisponibilidad absoluta fue del 60 % aproximadamente.

**Distribución:** Telmisartán se une con gran afinidad a las proteínas plasmáticas ( $> 99,5$  %), principalmente a la albúmina y a la  $\alpha$ -1-glucoproteína ácida. El volumen de distribución aparente de telmisartán es de unos 500 litros, lo que indica 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

El telmisartán se metaboliza por conjugación para formar un acilglucurónido inactivo desde el punto de vista farmacológico. El glucurónido del compuesto original es el único metabolito que se ha identificado en humanos. Tras una dosis única de telmisartán marcado con  $^{14}\text{C}$ , el glucurónido representa aproximadamente el 11 % de la radiactividad medida en el plasma. Las isoenzimas del citocromo P450 no están implicadas en el metabolismo del telmisartán.

La hidroclorotiazida no se metaboliza en el ser humano.

### Eliminación

Telmisartán: Tras la administración intravenosa u oral de telmisartán marcado con  $^{14}\text{C}$ , la mayor parte de la dosis administrada (> 97 %) se elimina en las heces a través de la excreción biliar. En la orina sólo se encontraron cantidades ínfimas. El aclaramiento plasmático total del telmisartán tras la administración oral es > 1500 ml/min. La semivida terminal de eliminación fue > 20 horas.

La hidroclorotiazida se elimina prácticamente inalterada en la orina. Aproximadamente el 60 % de la dosis oral se elimina en el plazo de 48 horas. El aclaramiento renal es de unos 250-300 ml/min. La semivida terminal de eliminación de la hidroclorotiazida es de 10-15 horas.

### **Poblaciones específicas**

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

Sexo: Las concentraciones plasmáticas de telmisartán suelen ser 2–3 veces mayores en las mujeres que en los varones. Sin embargo, en los ensayos clínicos no se han encontrado aumentos significativos de la respuesta de la tensión arterial ni de la incidencia de hipotensión ortostática en las mujeres. No es necesario el ajuste de la dosis. Se observó una tendencia a concentraciones plasmáticas de hidroclorotiazida en mujeres superiores a las de los hombres. Lo que no se consideró que tuviera importancia clínica.

Insuficiencia renal: La excreción renal no contribuye al aclaramiento del telmisartán. Según la escasa experiencia en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de la creatinina de 30–60 ml/min; media de unos 50 ml/min), no se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con la función renal disminuida. El telmisartán no se elimina de la sangre por hemodiálisis. La velocidad de eliminación de la hidroclorotiazida en pacientes con una función renal insuficiente se ve reducida. En un estudio típico realizado en pacientes con un aclaramiento medio de la creatinina de 90 ml/min, la semivida de eliminación de la hidroclorotiazida aumentó. La semivida de eliminación en pacientes funcionalmente anéfricos es de unas 34 horas.

Insuficiencia hepática: Los estudios farmacocinéticos realizados 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**

Los estudios preclínicos de seguridad realizados con la administración conjunta de telmisartán e hidroclorotiazida en ratas y perros normotensos, con dosis que producían una exposición comparable a la del intervalo terapéutico clínico, no produjeron nuevos hallazgos no observados previamente con la administración de estos principios activos en monoterapia. No se observaron hallazgos toxicológicos relevantes para el uso terapéutico en humanos.

Los hallazgos toxicológicos bien conocidos obtenidos en los estudios preclínicos realizados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II fueron: una disminución de los parámetros de la serie eritrocítica (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito), alteraciones de la hemodinámica renal (aumento del nitrógeno ureico y la creatinina en sangre), aumento de la actividad plasmática de la renina, hipertrofia/hiperplasia de las células yuxtglomerulares y lesión de la mucosa gástrica. Las lesiones gástricas se evitaron o mejoraron con suplementos salinos orales y el alojamiento en grupo de los animales. En perros se observó dilatación y atrofia de los túbulos renales. Se considera que estos hallazgos obedecen a la actividad farmacológica del 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 los estudios *in vitro* ni de carcinogenicidad en ratas y ratones. Los



estudios realizados con hidroclorotiazida han demostrado hechos indicativos ambiguos de un efecto genotóxico o carcinogénico en algunos modelos experimentales. No obstante, la amplia experiencia en humanos con hidroclorotiazida no ha conseguido demostrar que exista una relación entre su uso y un aumento de neoplasias.

Si desea consultar el potencial fetotóxico de la combinación telmisartán/hidroclorotiazida, ver sección 4.6.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Manitol

Hidróxido sódico

Meglumina

Povidona (K25)

Estearilfumarato de sodio

Lactosa monohidrato

Estearato de magnesio

Color: Mezcla de pigmento PB-24880 rosa

Composición de los colorantes: Lactosa monohidrato, óxido de hierro rojo

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

24 meses

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación, Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blísters (blíster formado en frío y lámina de aluminio sin imprimir).

Presentaciones: Blíster con 10 o 28 comprimidos

Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

UXA FARMA, S.A  
Avda. J.V. Foix 62, Barcelona 08034

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

79293

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

15/10/2017// Julio 2018

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

10/2018