

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Telmisartán/Hidroclorotiazida Mylan 80 mg/12,5 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 80 mg de telmisartán y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 100,0 mg de lactosa monohidrato y 340 mg de manitol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos de color rojo y de blanco a blanquecino, oblongos, sin recubrimiento, biconvexos, de dos capas, marcados con "TH2M" en la cara roja y lisos en la otra. Es posible que la capa de color blanco a blanquecino contenga a veces matices/motas rojas. Las dimensiones del comprimido son de aproximadamente 8 mm x 16 mm.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial.

Telmisartán/Hidroclorotiazida Mylan asociación a dosis fijas (80 mg de telmisartán/12,5 mg de hidroclorotiazida) está indicado en adultos cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente solo con telmisartán.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

Telmisartán/Hidroclorotiazida Mylan debe administrarse a pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente solo con telmisartán. Se recomienda la titulación individual de la dosis de cada uno de los dos componentes, antes de cambiar a la asociación a dosis fijas. Si es clínicamente apropiado, puede considerarse el cambio directo de la monoterapia a la asociación fija.

- Telmisartán/Hidroclorotiazida Mylan 40 mg/12,5 mg puede administrarse una vez al día a pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con comprimidos de telmisartán 40 mg.
- Telmisartán/Hidroclorotiazida Mylan 80 mg/12,5 mg puede administrarse una vez al día a pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con comprimidos de telmisartán 80 mg.

## *Poblaciones especiales*

### Pacientes con insuficiencia renal

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

El uso concomitante de telmisartán con aliskireno está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver sección 4.3).

### Pacientes con insuficiencia hepática

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

### Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis.

### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de telmisartán/hidroclorotiazida en niños y adolescentes menores de 18 años no han sido establecidas. No se dispone de datos.

### **Forma de administración**

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

## **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a alguno de 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 hidroclorotiazida es un medicamento derivado de la sulfonamida).
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Colestasis y trastornos obstructivos biliares.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).
- Hipopotasemia refractaria, hipercalcemia.

El uso concomitante de telmisartán con productos que contienen aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1).

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

### Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el

embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

#### Insuficiencia hepática

Telmisartán/Hidroclorotiazida no debe administrarse a pacientes con colestasis, trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3) ya que telmisartán se elimina principalmente con la bilis. Puede esperarse que estos pacientes presenten un aclaramiento hepático de telmisartán reducido.

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

#### Hipertensión renovascular

En pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal, o estenosis de la arteria de un único riñón funcional, tratados con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe un mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal.

#### Insuficiencia renal y trasplante renal

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

#### Hipovolemia intravascular

En pacientes con depleción de volumen y/o sodio, ocasionada por un tratamiento intensivo con diuréticos, una dieta restrictiva en sal, diarreas o vómitos, puede producirse una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de telmisartán/hidroclorotiazida.

#### Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existen datos indicativos de que el uso concomitante de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskireno aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluido fallo renal agudo). Por lo tanto, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante el uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskireno (ver sección 4.5 y 5.1).

Si se considera absolutamente necesario el tratamiento de bloqueo dual, debe administrarse bajo la supervisión del especialista y con una estrecha monitorización de la función renal, los electrolitos y la presión arterial de forma frecuente.

Los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no se deben utilizar de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

El uso de telmisartán en combinación con aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver sección 4.3).

### Otras situaciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (p.ej. pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria o, raramente, fallo renal agudo (ver sección 4.8).

### Aldosteronismo primario

Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente, a los medicamentos antihipertensivos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. En consecuencia, no se recomienda el uso de telmisartán/hidroclorotiazida.

### Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva

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

### Efectos metabólicos y endocrinos

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

Un aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos se ha asociado con el tratamiento diurético con tiazidas; sin embargo, con la dosis de 12,5 mg contenida en Telmisartán/Hidroclorotiazida Mylan no se han descrito efectos o estos han sido mínimos.

En algunos pacientes tratados con tiazidas puede aparecer hiperuricemia o desencadenarse una gota manifiesta.

### Desequilibrio electrolítico

Como con cualquier paciente tratado con diuréticos, debe procederse a la determinación periódica de los electrolitos en suero a intervalos adecuados.

Las tiazidas, incluyendo hidroclorotiazida, pueden causar desequilibrios de líquidos o electrolíticos (incluyendo hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos de indicio de desequilibrio de líquidos o electrolitos son sequedad de boca, sed, astenia, letargia, somnolencia, inquietud, dolor o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales como náuseas o vómitos (ver sección 4.8).

### *Hipopotasemia*

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

### *Hiperpotasemia*

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

#### *Hiponatremia y alcalosis hipoclorémica*

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

#### *Hipercalcemia*

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

#### *Hipomagnesemia*

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

#### 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 otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, telmisartán es aparentemente menos eficaz en la disminución de la presión arterial en la población de raza negra que en las demás, posiblemente por una mayor prevalencia de niveles bajos de renina entre la población hipertensa de raza negra.

#### Otros

Como sucede con cualquier fármaco antihipertensivo, un descenso excesivo de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica, podría producir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

#### General

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, si bien son más probables en pacientes con una historia de este tipo.

Con el uso de diuréticos tiazídicos, entre ellos hidroclorotiazida, se ha descrito exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

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

### Miopía Aguda y Glaucoma de Ángulo Cerrado

Hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrásica, dando lugar a miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen una aparición brusca de una disminución de la agudeza visual o dolor ocular y típicamente aparecen entre horas y semanas después del inicio del fármaco. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede dar lugar a una pérdida de visión permanente. El tratamiento primario consiste en suspender la administración de hidroclorotiazida lo antes posible. Si no se consigue controlar la presión ocular puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos inmediatos. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a sulfonamida o penicilina.

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

### Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Los datos clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) a través del uso combinado de inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II o aliskireno se asocia a una mayor frecuencia de acontecimientos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluido fallo renal agudo) en comparación con el uso de un único inhibidor del SRAA (véanse las secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

La combinación de telmisartán con aliskireno está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3 y 4.4).

### Litio

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

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

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

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

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

Medicamentos afectados por alteraciones del potasio en suero

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

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

#### Glucósidos digitálicos

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

#### Digoxina

Cuando se administró telmisartán conjuntamente con digoxina se observaron aumentos en la mediana de la concentración plasmática máxima (49%) y mínima (20%) de digoxina. Al iniciar, ajustar e interrumpir el tratamiento con telmisartán, se deben monitorizar los niveles de digoxina para mantenerlos en el intervalo terapéutico.

#### Otros antihipertensivos

Telmisartán puede aumentar el efecto hipotensor de otros antihipertensivos.

#### Antidiabéticos (orales e insulina)

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

#### Metformina

Metformina debe utilizarse con precaución: existe riesgo de acidosis láctica, inducida por un posible fallo del funcionamiento renal asociado a hidroclorotiazida.

#### Resinas de colestiramina y colestipol

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

#### Antiinflamatorios no esteroideos

El tratamiento con AINE (es decir, ácido acetilsalicílico administrado en dosis propias de un tratamiento antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos) puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos e hipotensores de los diuréticos tiazídicos y los efectos hipotensores 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 resultar en un mayor deterioro de la

función renal, incluyendo posible fallo renal agudo, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados de forma adecuada, y debe considerarse la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y de forma periódica a partir de entonces.

En uno de los estudios, la administración conjunta de telmisartán y ramipril condujo a un aumento de hasta 2,5 veces el AUC<sub>0-24</sub> y C<sub>ma</sub> de ramipril y ramiprilato. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

#### Aminas presoras (p. ej. noradrenalina)

El efecto de aminas presoras puede estar disminuido.

#### Miorrelajantes no despolarizantes (p. ej. tubocurarina)

Hidroclorotiazida puede potenciar el efecto de los miorrelajantes no despolarizantes.

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

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

#### Sales de calcio

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

#### Beta-bloqueantes y diazóxido

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

#### Anticolinérgicos (p. ej. atropina, biperideno)

Pueden aumentar la biodisponibilidad de diuréticos del tipo de las tiazidas al reducir la motilidad gastrointestinal y la velocidad de vaciamiento gástrico.

#### Amantadina

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

#### Citotóxicos (p. ej. ciclofosfamida, metotrexato)

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

Sobre la base de sus propiedades farmacológicas, se prevé que los siguientes medicamentos potencien el efecto hipotensor de todos los antihipertensivos, incluyendo telmisartán: baclofeno, amifostina.

Además, la hipotensión ortostática puede agravarse por el alcohol, los barbitúricos, los narcóticos o los antidepresivos.



## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Embarazo

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

No existen datos suficientes sobre la utilización de telmisartán/hidroclorotiazida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo que conlleva la administración de antagonistas de los receptores de la angiotensina II, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo.

Cuando se diagnostique un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y el tercer trimestres 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 verificar la función renal y el cráneo.

Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con antagonistas de los receptores de la angiotensina II deben ser observados estrechamente por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de hidroclorotiazida en mujeres embarazadas, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios realizados en animales son insuficientes. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Según el mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestres puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y provocar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteraciones del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

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

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

### Lactancia

Puesto que no existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, se recomienda no administrar telmisartán/hidroclorotiazida durante este periodo. Es preferible un tratamiento alternativo cuyo perfil de seguridad en el periodo de lactancia sea más conocido, especialmente en lactancia de recién nacidos o prematuros.

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

#### Fertilidad

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

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

Al conducir vehículos o utilizar maquinaria, se debe tener en cuenta que a veces pueden producirse mareos o somnolencia cuando se reciben tratamientos antihipertensivos tales como telmisartán/hidroclorotiazida.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia es mareo. Raramente puede aparecer angioedema grave ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

La incidencia global de reacciones adversas notificada con telmisartán/hidroclorotiazida fue comparable a la notificada con telmisartán en monoterapia, en ensayos controlados y aleatorizados que incluyeron 1.471 pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con telmisartán más hidroclorotiazida (835) o telmisartán en monoterapia (636). La relación entre la incidencia de reacciones adversas y la dosis no se ha establecido y no se ha observado una correlación con el sexo, edad o raza de los pacientes.

#### Resumen tabulado de reacciones adversas

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

Las reacciones adversas han sido ordenadas según sus frecuencias utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

#### Infecciones e infestaciones

Raras: Bronquitis, faringitis, sinusitis

#### Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico<sup>1</sup>

#### 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: Mareos

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 y edema pulmonar)

#### Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Diarrea, sequedad de boca, flatulencia

Raras: Dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, vómitos, gastritis

#### Trastornos hepatobiliares

Raras: Función hepática anómala/trastorno hepático<sup>2</sup>

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: Angioedema (incluyendo desenlace mortal), eritema, prurito, exantema, hiperhidrosis, urticaria

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia

Raras: 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 en el pecho

Raras: Enfermedad pseudogripal, dolor

### Exploraciones complementarias

Poco frecuentes:	Aumento del ácido úrico en sangre
Raras:	Aumento de la creatinina en sangre, aumento de la creatina fosfocinasa en sangre, aumento de enzimas hepáticas

1: Basado en la experiencia postcomercialización.

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

### *Información adicional sobre los componentes individuales*

Las reacciones adversas notificadas previamente con uno de los componentes individuales pueden ser reacciones adversas potenciales con Telmisartán/Hidroclorotiazida Mylan, incluso aunque no se hayan observado en ensayos clínicos con este producto.

### Telmisartán:

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

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

### Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes:	Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario incluyendo 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

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

### Trastornos cardíacos

Poco frecuentes:	Bradicardia
------------------	-------------

### 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: Molestias 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 (incluyendo fallo renal agudo)

### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Astenia

### Exploraciones complementarias

Raras: Disminución de hemoglobina

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

### Hidroclorotiazida:

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

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

### Infecciones e infestaciones

Frecuencia no conocida: Sialoadenitis

### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: Anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia

### 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, miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado

### Trastornos vasculares

Frecuencia no conocida: Vasculitis necrosante

### Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: Pancreatitis, molestias de estómago

### Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Ictericia hepatocelular, ictericia colestásica

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Síndrome pseudolúpico, reacciones de fotosensibilidad, vasculitis cutánea, 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

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Función hepática anormal/trastorno hepático*

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

#### *Septicemia*

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

#### *Enfermedad pulmonar intersticial*

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

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9 Sobredosis**

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

### Síntomas

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

### Tratamiento

Telmisartán no se elimina por hemodiálisis. El paciente debe someterse a una monitorización estrecha y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte. El tratamiento depende del tiempo transcurrido desde la ingestión y de la gravedad de los síntomas. Entre las medidas sugeridas se incluye la inducción del vómito y/o el lavado gástrico. El carbón activado puede ser útil en el tratamiento de las sobredosis. Deben monitorizarse con frecuencia la creatinina y los electrolitos séricos. En caso de hipotensión el paciente se debe colocar en decúbito supino, con administración rápida de sales y reposición de la volemia.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

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

Telmisartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II subtipo 1 (AT1), eficaz por vía oral. Telmisartán desplaza a la angiotensina II, con una afinidad muy elevada, de su lugar de unión al receptor subtipo AT1, el cual es responsable de las conocidas acciones de la angiotensina II. Telmisartán no presenta ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT1. Telmisartán se une selectivamente al receptor AT1. La unión es de larga duración. Telmisartán no muestra afinidad por otros receptores, como los AT2 y otros receptores AT menos caracterizados. El papel funcional de estos receptores no se conoce ni tampoco el efecto de su posible sobrestimulación por la angiotensina II, cuyos niveles están aumentados por telmisartán. Telmisartán reduce los niveles plasmáticos de aldosterona. Telmisartán no inhibe la renina

plasmática humana ni bloquea los canales iónicos. Telmisartán no inhibe la enzima convertidora de la angiotensina (quininasa II), enzima que también degrada la bradiquinina. Por lo tanto, no es de esperar una potenciación de los efectos adversos mediados por bradiquinina.

Una dosis de 80 mg de telmisartán administrada a voluntarios sanos inhibe casi completamente el aumento de la presión arterial producido por la angiotensina II. El efecto inhibitor se mantiene durante 24 horas y es todavía medible hasta las 48 horas.

Después de la primera dosis de telmisartán, la actividad hipotensora se vuelve gradualmente manifiesta en un plazo de 3 horas. La reducción máxima de la presión arterial se alcanza generalmente a las 4-8 semanas de iniciar el tratamiento y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. El efecto hipotensor persiste de forma constante hasta 24 horas después de la administración, incluso durante las últimas 4 horas previas a la administración siguiente, tal como se demuestra por mediciones ambulatorias de la presión arterial. Esto se confirma por mediciones hechas en el punto de máximo efecto e inmediatamente antes de la dosis siguiente (relación valle/pico constantemente por encima del 80%, observada después de dosis de 40 y 80 mg de telmisartán en estudios clínicos controlados con placebo).

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

Después de la interrupción brusca del tratamiento con telmisartán, la presión arterial retorna gradualmente a los valores previos al tratamiento durante un período de varios días, sin evidencia de hipertensión de rebote.

En ensayos clínicos donde se compararon directamente los dos tratamientos antihipertensivos, la incidencia de tos seca fue significativamente menor en pacientes tratados con telmisartán que en los tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

En el ensayo PROFESS ("*Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes*") en pacientes de 50 años de edad en adelante que habían padecido recientemente un accidente cerebrovascular se observó una mayor incidencia de septicemia con telmisartán en comparación con placebo 0,70% frente a 0,49% [cociente de riesgos 1,43 (intervalo de confianza del 95% 1,00 - 2,06)]; la incidencia de casos mortales de septicemia fue mayor en pacientes con telmisartán (0,33%) que en pacientes con placebo (0,16%) [Cociente de riesgos 2,07 (intervalo de confianza del 95% 1,14 - 3,76)]. La mayor incidencia observada de septicemia asociada al uso de telmisartán podría ser un resultado casual o estar relacionada con un mecanismo que por el momento se desconoce.

Los efectos de telmisartán sobre la mortalidad y la morbilidad cardiovascular no se conocen actualmente.

Dos ensayos controlados y aleatorizados a gran escala (ONTARGET [*ONgoing Telmisartán Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*] y VA NEPHRON-D [*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*]) han examinado el uso de la combinación de un inhibidor de la ECA con un antagonista de los receptores de la angiotensina II.

El ensayo ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada por signos de daño orgánico. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.



Estos estudios no han mostrado un efecto beneficioso significativo sobre los resultados renales y/o cerebrovasculares y la mortalidad, mientras que se observó un mayor riesgo de hiperpotasemia, lesión renal aguda y/o hipotensión, en comparación con la monoterapia. Dadas las propiedades farmacodinámicas similares, estos resultados también son relevantes para otros inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Por tanto, los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II no se deben utilizar de forma concomitante en pacientes con nefropatía diabética.

*ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints)* fue un estudio diseñado para evaluar las ventajas de añadir aliskireno a un tratamiento estándar con un inhibidor de la ECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía crónica, enfermedad cardiovascular o ambas. El estudio concluyó de forma prematura debido a un incremento del riesgo de desenlaces adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los accidentes cerebrovasculares fueron numéricamente más frecuentes en el grupo con aliskireno que en el grupo con placebo y los acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión e insuficiencia renal) fueron notificados con mayor frecuencia en el grupo con aliskireno que en el grupo con placebo.

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

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

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

La administración concomitante de hidroclorotiazida y telmisartán no parece tener efecto sobre la farmacocinética de ninguno de estos dos fármacos en individuos sanos.

### Absorción

#### *Telmisartán:*

Después de la administración oral, las concentraciones máximas de telmisartán se alcanzan 0,5 - 1,5 horas después de la administración de la dosis. La biodisponibilidad absoluta de telmisartán a dosis de 40 y 160 mg fue 42% y 58% respectivamente. Los alimentos reducen ligeramente la biodisponibilidad de telmisartán, con una disminución del área bajo la curva (AUC) de la concentración plasmática en función del tiempo de alrededor del 6% con el comprimido de 40 mg y de alrededor del 19% después de una dosis

de 160 mg. Tres horas después de la administración, las concentraciones en plasma son similares tanto si telmisartán se administra en ayunas como con alimentos. No es de esperar que la pequeña disminución del AUC provoque una disminución de la eficacia terapéutica. La farmacocinética de telmisartán administrado por vía oral no es lineal dentro del intervalo de dosis de 20-160 mg, con aumentos más que proporcionales de las concentraciones en plasma ( $C_{max}$  y AUC) con dosis progresivamente mayores. Telmisartán no se acumula significativamente en plasma en caso de administración repetida.

#### *Hidroclorotiazida:*

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

#### Distribución

Telmisartán se une de forma elevada a las proteínas plasmáticas (> 99,5%), principalmente a la albúmina y a la glucoproteína alfa-1 ácida. El volumen de distribución aparente de telmisartán es de aproximadamente 500 litros, 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

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

Hidroclorotiazida no se metaboliza en el ser humano.

#### Eliminación

Telmisartán: Después de la administración intravenosa u oral de telmisartán marcado con  $^{14}C$  la mayor parte de la dosis administrada (>97%) se eliminó en las heces vía excreción biliar. En orina solo se encontraron cantidades insignificantes. El aclaramiento plasmático total de telmisartán después de la administración oral es >1.500 ml/min. La semivida de eliminación terminal fue >20 horas.

Hidroclorotiazida se excreta casi completamente como fármaco inalterado en la orina. Alrededor del 60% de la dosis oral se elimina en el plazo de 48 horas. El aclaramiento renal es de alrededor de 250-300 ml/min. La semivida de eliminación terminal de hidroclorotiazida es de 10-15 horas.

#### *Poblaciones especiales*

##### Pacientes de edad avanzada

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

##### Sexo

Las concentraciones plasmáticas de telmisartán son por lo general 2-3 veces mayores en las mujeres que en los varones. Sin embargo, en ensayos clínicos no se han encontrado en mujeres elevaciones significativas

de la respuesta de la presión arterial ni de la incidencia de hipotensión ortostática. No se requiere ajuste de la dosis. Se advirtió una tendencia a concentraciones plasmáticas de hidroclorotiazida en mujeres superiores a las de los hombres. Esto no se considera clínicamente relevante.

#### Insuficiencia renal

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

#### Insuficiencia hepática

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

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Hallazgos toxicológicos bien conocidos correspondientes a estudios preclínicos con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II fueron: una reducción de los parámetros de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito), alteraciones de la hemodinámica renal (aumento de la creatinina y nitrógeno ureico en sangre), aumento de la actividad de la renina en plasma, hipertrofia/hiperplasia de células yuxtglomerulares y lesión de la mucosa gástrica. Las lesiones gástricas pudieron evitarse o mejoraron con suplementos salinos orales y alojamiento en grupo de los animales. En perros se observaron dilatación y atrofia de túbulo renales. Se considera que estos hallazgos obedecen a la actividad farmacológica de telmisartán.

No se observó evidencia clara de un efecto teratógeno, sin embargo a niveles de dosis tóxicas de telmisartán se observó un efecto en el desarrollo postnatal de la descendencia como, por ejemplo, peso corporal inferior y retraso en la apertura de los ojos.

Telmisartán no mostró evidencia de mutagenicidad ni de actividad clastogénica de importancia en estudios *in vitro* ni de carcinogenicidad en ratas y ratones. Estudios con hidroclorotiazida han mostrado evidencia equívoca de efecto genotóxico o carcinogénico en algunos modelos experimentales. No obstante, la amplia experiencia en humanos con hidroclorotiazida no ha conseguido mostrar una asociación entre su uso y un aumento de las neoplasias. Para consultar el potencial fetotóxico de la asociación telmisartán/hidroclorotiazida ver sección 4.6.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato

Estearato de magnesio (E-572)

Almidón de maíz.

Manitol (E-421)

Meglumina

Celulosa microcristalina (E-460i)

Povidona (K30) (E-1201)

Hidróxido de sodio (E-524)

Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (procedente de almidón de patata)

Óxido de hierro rojo (E-172)

### 6.2 Incompatibilidades

No procede.

### 6.3 Periodo de validez

#### Período de validez

3 años

#### Período de validez después de abrir el frasco por primera vez

3 meses

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters constituidos por una película de OPA/Al/PVC en un lado y lámina de aluminio templado duro con laca de termosellado en la otra. Los blisters están envasados en estuches de cartón que contienen 14, 28, (28 x 1), 30, (30 x 1), 56, (56 x 1), 90, (90 x 1), 98 (98 x 1) y 100 comprimidos.

Frascos constituidos por polietileno de alta densidad (HDPE) de color blanco

- con un tapón de rosca de polipropileno opaco de color blanco, con secante incorporado, envasado en un estuche de cartón, que contiene 14, 28, 56 y 98 comprimidos.
- que contienen un sobre secante, con un tapón de polipropileno (PP) opaco de color blanco, envasado en un estuche de cartón, que contiene 500 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**

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

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

<[Para completar a nivel nacional]>

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

Octubre 2016

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

Julio 2014