FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Telmisartán/Hidroclorotiazida Tevagen 80 mg/25 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 80 mg de telmisartán y 25 mg de hidroclorotiazida.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.
Comprimido ovalado y cóncavo, de 9,0 x 17,0 mm con "TH" grabado en una cara y "25" en la cara opuesta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión esencial

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología
Telmisartán/Hidroclorotiazida se debe tomar en pacientes cuya presión arterial no se puede controlar adecuadamente sólo 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 las asociaciones fijas.

· Telmisartán/Hidroclorotiazida 80 mg/25 mg se puede administrar una vez al día en pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con Telmisartán/Hidroclorotiazida 80 mg/12,5 mg o pacientes que previamente han sido estabilizados con telmisartán e hidroclorotiazida por separado.

Telmisartán/Hidroclorotiazida Tevagen también está disponible en las dosis 40 mg/12, 5 mg y 80 mg/12,5 mg.

Poblaciones especiales:
Insuficiencia renal :
Se aconseja una monitorización periódica de la función renal (ver sección 4.4).

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

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

pacientes con insuficiencia hepática grave. Las tiazidas se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

Edad avanzada :
No es necesario un ajuste de dosis.

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

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

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 hidroclorotiazida es un medicamento derivado de la sulfonamida).
• Segundo y tercer trimestre 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/Hidroclorotiazida con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m^2) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Embarazo
No se debe iniciar ningún tratamiento con Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II (ARA II) durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con los ARAII, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento con los ARAII, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Insuficiencia hepática
Telmisartán/Hidroclorotiazida no se debe administrar en pacientes con colestasis, trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3) ya que telmisartán se elimina principalmente con la bilis. Se puede esperar que estos pacientes presenten un aclaramiento de telmisartán reducido.

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

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

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

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

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

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)
Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

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

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

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

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

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

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

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

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

- Hiperpotasemia
A la inversa, es posible una hiperpotasemia debida al antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) por el componente telmisartán 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).

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

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.

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

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

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

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

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

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

Cáncer de piel no-melanoma
Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo

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

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).

Telmisartán/HCTZ Tevagen contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Medicamentos asociados con la pérdida de potasio y la hipopotasemia (p.ej. otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, amfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, ácido salicílico y derivados)
Si estos fármacos se prescriben junto con la asociación hidroclorotiazida-telmisartán, se aconseja monitorizar los niveles plasmáticos de potasio. Estos medicamentos pueden potenciar el efecto de hidroclorotiazida sobre el potasio sérico (ver sección 4.4).

Medicamentos que pueden aumentar los niveles de potasio o inducir hiperpotasemia (p.ej inhibidores ECA, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, ciclosporina u otros medicamentos tales como la heparina sódica). Si estos medicamentos se prescriben junto con la asociación hidroclorotiazida-telmisartán, se aconseja monitorizar los niveles plasmáticos de potasio. En base a la experiencia con el uso de otros medicamentos que contrarrestan el sistema renina-angiotensina, la administración concomitante de los medicamentos antes mencionados puede llevar a 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 se administra con medicamentos afectados por alteraciones del potasio en suero (p.ej. glucósidos digitálicos, antiarrítmicos) y los siguientes medicamentos inductores de torsades de pointes (que incluyen algunos antiarrítmicos), ya que la hipopotasemia es un factor de predisposición de torsades de pointes.

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

Glucósidos digitálicos

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

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 medios en el pico de la concentración plasmática (49%) y en el valle de la concentración plasmática (20%) de digoxina. Al iniciar, ajustar e interrumpir el tratamiento con telmisartán, se deben monitorizar los niveles de digoxina para mantenerlos en el rango terapéutico.

Otros agentes antihipertensivos
Telmisartán puede aumentar el efecto hipotensor de otros antihipertensivos.

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

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

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

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

Antiinflamatorios no esteroideos
El tratamiento con AINEs (es decir, ácido acetilsalicílico administrado en dosis propias de un tratamiento antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos) puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos tiazídicos y los efectos antihipertensivos de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. En algunos pacientes con la función renal alterada (por ejemplo pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con la función renal alterada), la administración conjunta de antagonistas de los receptores de la angiotensina II y agentes inhibidores de la ciclooxigenasa puede resultar en un mayor deterioro de la función renal, incluyendo posible fallo renal agudo, que normalmente es reversible. Por lo tanto, la combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben ser hidratados de forma adecuada, y debe considerarse la monitorización de la función renal al inicio del tratamiento concomitante y de forma periódica a partir de entonces.

En uno de los estudios, la administración conjunta de telmisartán y ramipril condujo a un aumento de hasta 2,5 veces la AUC_{0-24} y C_{max} de ramipril y ramiprilato. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

Aminas presoras (p.ej. noradrenalina)
El efecto de aminas presoras puede estar disminuido.

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

Miorrelajantes no despolarizantes (p.ej. tubocurarina)
Hidroclorotiazida puede potenciar el efecto de los miorrelajantes no despolarizantes.

Medicamentos utilizados en el tratamiento de la gota (p.ej, probenecid, sulfinpirazona y alopurinol) :
Puede ser necesario el ajuste de dosis de los medicamentos uricosúricos ya que hidroclorotiazida puede elevar el nivel de ácido úrico en suero. Puede ser necesario un aumento de la dosis del probenecid o de la sulfinpirazona. La administración conjunta de la tiazida puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad del alopurinol.

Sales de calcio
Los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los niveles de calcio en suero debido a una excreción reducida. Si es necesario prescribir suplementos de calcio o medicamentos ahorradores de calcio (p. ej. tratamiento con vitamina D), los niveles de éste en suero deben monitorizarse y proceder al correspondiente ajuste de dosis.

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

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

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

Citotóxicos (p.ej. ciclofosfamida, metotrexato)
Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de medicamentos citotóxicos y potenciar sus efectos mielosupresores.

En base a sus propiedades farmacológicas es posible que los siguientes medicamentos potencien el efecto hipotensor de todos los antihipertensivos incluyendo telmisartán: baclofeno, amifostina.
Además, la hipotensión ortostática puede agravarse por el alcohol, los barbitúricos, los narcóticos o los antidepresivos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:
No se recomienda el uso de los ARAII durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). Está contraindicado el uso de los ARAII durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

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

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Aunque no hay datos epidemiológicos específicos sobre el riesgo que conlleva la administración de Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II (ARAII) durante el

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

embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con ARA II, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los ARAII y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARAII durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3).
Si se produce una exposición a ARAII a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo.
Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con ARAII deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

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

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

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

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

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

Telmisartán/Hidroclorotiazida puede influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. A veces se pueden producir mareos o somnolencia al tomar Telmisartán/Hidroclorotiazida..

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

La incidencia global y el tipo de reacciones adversas descrita con Telmisartán/Hidroclorotiazida Tevagen 80 mg/25 mg fue comparable a las descritas con Telmisartán/Hidroclorotiazida Tevagen 80 mg/12,5 mg. No se ha establecido una relación entre las reacciones adversas y la dosis, ni tampoco se ha observado una correlación con el sexo, edad o raza de los pacientes.

Tabla de reacciones adversas

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

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

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

Infecciones e infestaciones
Raras: Bronquitis, faringitis, sinusitis

Trastornos del sistema inmunológico
Raras: Exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico[1]

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Poco frecuentes: 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 cardiacos

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

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[2]

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Raras: Angioedema (incluyendo desenlace mortal), eritema, prurito, exantema, hiperhidrosis, urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Poco frecuentes: 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, incluso aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos.

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

En ensayos controlados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas descrita con telmisartán (41,4%) fue normalmente comparable a placebo (43,9%). Las reacciones adversas detalladas a continuación han sido recogidas de todos los ensayos clínicos de pacientes tratados con telmisartán para la

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

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: Sepsis incluyendo casos con desenlace mortal [3]

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 cardiacos
Poco frecuentes: Bradicardia

Trastornos del sistema nervioso
Raras: Somnolencia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Poco frecuentes: Tos
Muy raras: Enfermedad pulmonar intersticial[3]

Trastornos gastrointestinales
Raras: Molestias de estómago

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Raras: Eczema, erupción medicamentosa, erupción cutánea tóxica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Raras: Artrosis, dolor en los tendones

Trastornos renales y urinarios
Poco frecuentes: Insuficiencia renal (incluyendo fallo renal agudo)

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

Exploraciones complementarias
Raras: Disminución de hemoglobina
3: Ver subsección "*Descripción de reacciones adversas seleccionadas*" para más descripciones.

<u>Hidroclorotiazida:</u>

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

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

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)
Frecuencia no conocida: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Raros: Trombocitopenia (a veces con púrpura)
Frecuencia no conocida: Anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis

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
Frecuentes: Hipomagnesemia
Raros: Hipercalcemia
Muy raros: Alcalosis hipoclorémica
Frecuencia no conocida: Anorexia, disminución del apetito, desequilibrio electrolítico, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipovolemia

Trastornos psiquiátricos
Frecuencia no conocida: Inquietud

Trastornos del sistema nervioso
Raros: Cefalea
Frecuencia no conocida: Mareo

Trastornos oculares
Frecuencia no conocida: Xantopsia, miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado, derrame coroideo

Trastornos vasculares
Frecuencia no conocida: Vasculitis necrosante

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: Náuseas
Frecuencia no conocida: Pancreatitis, molestias de estómago

Trastornos hepatobiliares

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

Frecuencia no conocida: Ictericia hepatocelular, ictericia colestásica

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuencia no conocida: Síndrome pseudolúpico, reacciones de fotosensibilidad, vasculitis cutánea, necrolisis epidérmica tóxica, eritema multiforme.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Frecuencia no conocida: Debilidad

Trastornos renales y urinarios
Frecuencia no conocida: Nefritis intersticial, disfunción renal, glucosuria

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuencia no conocida: Fiebre

Exploraciones complementarias
Frecuencia no conocida: Aumento de los triglicéridos

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

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

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

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

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

4.9. Sobredosis

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

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

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de angiotensina II y diuréticos, código ATC: C09D A07

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

Mecanismo de acción
Telmisartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II subtipo 1 (AT_1), eficaz por vía oral. Telmisartán desplaza a la angiotensina II, con una afinidad muy elevada, de su lugar de unión al receptor subtipo AT_1, el cual es responsable de las conocidas acciones de la angiotensina II. Telmisartán no presenta ninguna actividad agonista parcial en el receptor AT_1. Telmisartán se une selectivamente al receptor AT_1. La unión es de larga duración. Telmisartán no muestra una afinidad destacable por otros receptores, incluyendo los AT_2 y otros receptores AT menos caracterizados. El papel funcional de estos receptores no es conocido ni tampoco el efecto de su posible sobreestimulación por la angiotensina II, cuyos niveles están aumentados por telmisartán. Los niveles plasmáticos de aldosterona son disminuidos por telmisartán. Telmisartán no inhibe la renina plasmática humana ni bloquea los canales iónicos. Telmisartán no inhibe el enzima convertidor de la angiotensina (quininasa II), enzima que también degrada la bradiquinina. Por lo tanto, no es de esperar una potenciación de los efectos adversos mediados por bradiquinina.

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

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

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

Efectos farmacodinámicos

Tratamiento de la hipertensión esencial

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

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

En un ensayo clínico (n = 687 pacientes evaluados en relación a la eficacia) controlado, a doble ciego, en pacientes que no responden a la asociación 80 mg/12,5 mg, se demostró una mayor disminución de la presión arterial con la asociación 80 mg/25 mg en comparación con el tratamiento continuado con la asociación 80 mg/12,5 mg de 2,7/1,6 mm Hg (PS/PD; diferencia en los cambios promedio corregidos respecto al valor basal). En un ensayo de seguimiento con la asociación 80 mg/25 mg, la presión arterial disminuyó aún más (dando lugar a una reducción global de 11,5/9,9 mm Hg (PS/PD)).

En un análisis agrupado de dos ensayos clínicos similares a doble ciego, controlados con placebo y de 8 semanas de duración, frente a una combinación de valsartán/hidroclorotiazida de 160 mg/25 mg (n = 2.121 pacientes evaluados en relación a la eficacia) se demostró un aumento significativo de la capacidad de disminución de la presión arterial de 2,2/1,2 mm Hg (PS/PD; diferencia en los cambios promedio corregidos respecto al valor basal) favorable a la asociación telmisartán/hidroclorotiazida 80 mg/25 mg.

Después de la interrupción brusca del tratamiento con telmisartán, la presión arterial retorna gradualmente a los valores pre-tratamiento durante un periodo de varios días, sin evidencia de hipertensión de rebote.
En los ensayos clínicos, donde se comparó directamente los dos tratamientos antihipertensivos, la incidencia de tos seca fue significativamente menor en pacientes tratados con telmisartán que en aquellos tratados con inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina.

Eficacia clínica y seguridad

Prevención cardiovascular

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

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

Los pacientes se aleatorizaron a uno de los siguientes tres grupos de tratamiento: telmisartán 80 mg (n=8.542), ramipril 10 mg (n=8.576), o la combinación de telmisartán 80 mg más ramipril 10 mg (n=8.502), y se les realizó seguimiento durante un tiempo de observación medio de 4,5 años.

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

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

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

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

Combinar telmisartán y ramipril no añadió ningún beneficio adicional a ramipril o telmisartán solos, la mortalidad CV y todas las causas de mortalidad fueron numéricamente superiores con la combinación. Además, hubo una incidencia significativamente superior de hiperpotasemia, insuficiencia renal, hipotensión y síncope en el brazo de la combinación. Por lo tanto, no se recomienda el uso de la combinación de telmisartán y ramipril en esta población.

En el ensayo "Prevention Regimen for Effectively avoiding Second Strokes" (PRoFESS), en pacientes de 50 años en adelante, que habían padecido un accidente cerebrovascular reciente, se observó una mayor

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

incidencia de sepsis con el tratamiento de telmisartán en comparación al brazo de placebo, 0,70% frente a 0,49% [RR 1,43 (intervalo de confianza 95% [1,00 – 2,06)];
la incidencia de casos de sepsis mortal fue mayor en pacientes que tomaban telmisartán (0,33%) frente a pacientes que tomaban placebo (0,16%) [RR 2,07 (intervalo de confianza 95% 1,14 – 3,76)]. La mayor tasa de casos de sepsis observada en asociación con el uso de telmisartán podría ser un hecho aislado o estar relacionado con un mecanismo actualmente no conocido.

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.
ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. Para obtener información más detallada, ver arriba en el apartado "Prevención cardiovascular".
VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.
Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.
En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitantes los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

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

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

Cáncer de piel no-melanoma:
Con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas

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

(~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg) (ver también sección 4.4).

Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene telmisartán/hidroclorotiazida en todos los grupos de la población pediátrica en la hipertensión (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

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

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

Biotransformación
Telmisartán se metaboliza por conjugación para formar un acilglucurónido farmacológicamente inactivo.

El glucurónido del compuesto original es el único metabolito que ha sido identificado en humanos.

Después de una dosis única de telmisartán marcado con C14, el glucurónido representa aproximadamente el 11% de la radiactividad medida en plasma. Las isoenzimas del citocromo P450 no se ven afectadas en el metabolismo de telmisartán.

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

Hidroclorotiazida no se metaboliza en el ser humano.

Eliminación
Telmisartán: Después de la administración intravenosa u oral de telmisartán marcado con C^{14} la mayor parte de la dosis administrada (> 97%) se eliminó en las heces vía excreción biliar. En orina sólo se encontraron cantidades insignificantes. El aclaramiento plasmático total de telmisartán después de la administración oral es > 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.

Linealidad/No linealidad
Telmisartán: 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 (Cmax y AUC) con dosis progresivamente mayores.
La hidroclorotiazida muestra una farmacocinética lineal.

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

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

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

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios preclínicos adicionales con la combinación de dosis fija 80 mg/25 mg. Estudios preclínicos de seguridad anteriores realizados con la administración conjunta de telmisartán e hidroclorotiazida en ratas y perros normotensos, con dosis que producían una exposición comparable a la del rango terapéutico clínico no dieron lugar a nuevos hallazgos no observados ya con la administración de

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

estas sustancias por separado. No se observaron hallazgos toxicológicos de relevancia para el uso terapéutico en humanos.
Para el potencial fetotóxico de la asociación telmisartán/hidroclorotiazida ver sección 4.6.

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

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

Telmisartán no mostró evidencia de mutagenicidad ni de actividad clastogénica de importancia en estudios *in vitro* ni de carginogenicidad en ratas y ratones.

Hidroclorotiazida
Estudios con hidroclorotiazida han demostrado evidencia equívoca de efecto genotóxico o carcinogénico en algunos modelos experimentales.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Estearato de magnesio (E470b)
Meglumina
Celulosa microcristalina
Povidona
Hidróxido potásico
Carboximetilalmidón sódico de patata (tipo A)
Manitol (E421)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Para blísteres de Al/Al: 2 años.
Para blísteres de Al/PVC/PVDC: 1 año.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blísteres de aluminio/aluminio: Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.
Blíster Al/PVC/PVDC: No conservar a temperatura superior a 30ºC

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de Al/Al y blíster de Al/PVC/PVDC
Blísteres: 28 comprimidos

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

Teva Pharma, S.L.U.
C/ Anabel Segura, 11. Edificio Albatros B, 1ª planta
28108 Alcobendas, Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

79609

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

Febrero 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2023

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