

Poco frecuentes: Ansiedad. Raras: Depresión. Trastornos del sistema nervioso. Frecuentes: Mareo. Poco frecuentes: Síncope, parestesia. Raras: Insomnio, trastornos del sueño. Trastornos oculares. Raras: Alteraciones visuales, visión borrosa. Trastornos del oído y del laberinto. Poco frecuentes: vértigo. Trastornos cardíacos. Poco frecuentes: Taquicardia, arritmias. Trastornos vasculares. Poco frecuentes: Hipotensión, hipotensión ortostática. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. Poco frecuentes: Disnea. Raras: Distrés respiratorio (incluyendo neumonía 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 hepático2. 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, migraja. 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 post- comercialización. 2 Ver subsección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" para más descripciones. Información adicional sobre los componentes individuales: las reacciones adversas, notificadas previamente con uno de los componentes individuales, pueden ser reacciones adversas potenciales con Telmisartán/Hidroclorotiazida incluso aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Telmisartán: Las reacciones adversas se producen con frecuencia similar en pacientes tratados con placebo y con telmisartán. En ensayos controlados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas descrita con telmisartán (41.4%) fue normalmente comparable a placebo (43.9%). Las reacciones adversas detalladas a continuación han sido recogidas de todos los ensayos clínicos de pacientes tratados con telmisartán para la hipertensión o de pacientes de 50 años de edad en adelante que presentaban un alto riesgo de padecer acontecimientos cardiovasculares.

Infecciones e infestaciones:

Poco frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario incluyendo cistitis. Raras: Sepsis incluyendo casos con desenlace mortal3. 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: Hipertostasia 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 intersticial3. 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: Artritis, 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. 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. Raras: trombocitopenia (a veces con púrpura). Frecuencia no conocida: Anemia aplásica, anemia emolítica, 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. Raras: Hipercalcemia. Muy raras: alcalosis hipocarbémica

Frecuencia no conocida: Anorexia, disminución del apetito, desequilibrio electrolítico, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipovolemia. Trastornos psiquiátricos. Frecuencia no conocida: Inquietud. Trastornos del sistema nervioso. Raras: cefalea. Frecuencia no conocida: Mareo. Trastornos oculares. Frecuencia no conocida: derrame corioido, xantopsia, glaucoma agudo de ángulo cerrado. Trastornos vasculares. Frecuencia no conocida: Vasculitis necrosante. Trastornos gastrointestinales. Frecuentes: Náuseas. Frecuencia no conocida: Pancreatitis, 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 los casos de función hepática anormal/trastorno hepático procedentes de la experiencia post-comercialización 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.

Enfermedad pulmonar intersticial: se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial procedentes de la experiencia post-comercialización 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.

SOBREDOISIS:

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

Síntomas: las manifestaciones más detectadas 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 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 accentuada asociada con el uso concomitante de glucocorticoides o determinados medicamentos antiarrítmicos. **Tratamiento:** telmisartán no se elimina por hemodilísis. 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 debe ser colocado en decubito supino, con administración rápida de sales y reposición de la volemia.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

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

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

Mecanismo de acción: 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 una afinidad destacable por otros receptores, incluyendo los AT2 y otros receptores AT5 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 la 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.

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 electrolitos aumentando directamente la excreción de sodio y cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes. La acción diurética de hidroclorotiazida reduce el volumen de plasma, potencia la actividad de la renina en plasma, aumenta la secreción de aldosterona, con el consiguiente incremento de la pérdida de bicarbonato y potasio urinarios, y reduce el potasio en suero. Debido, al bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la administración simultánea de telmisartán tiende a invertir la pérdida de potasio asociada con estos diuréticos. Con hidroclorotiazidas, la diuresis se inicia en 2 horas y el efecto máximo se alcanza al cabo de unas 4 horas, mientras que la acción tiene una duración aproximada de 6-12 horas.

Eficacia clínica y seguridad:

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 - 8 semanas de iniciar el tratamiento y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. El efecto antihipertensivo persiste de forma constante hasta 24 horas después de la administración, incluso durante las últimas 4 horas previas a la administración siguiente, tal como se demuestra por mediciones ambulatorias de la presión arterial. Esto se confirma por mediciones hechas en el punto de máximo efecto e inmediatamente antes de la dosis siguiente (relación valle/pico, constantemente por encima del 80%, observada después de dosis de 40 y 80 mg de telmisartán en estudios clínicos controlados con placebo). En pacientes hipertensos, telmisartán reduce la presión arterial tanto sistólica como diastólica sin afectar a la frecuencia del pulso. La eficacia antihipertensiva de telmisartán es comparable a la de fármacos representativos de otras clases de antihipertensivos (tal como se demostró en ensayos clínicos en los cuales se comparó telmisartán con amlodipino, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida y lisinopril). Después de la interrupción brusca del tratamiento con telmisartán, la presión arterial retoma 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 los seca fue significativamente menor en pacientes tratados con telmisartán que en aquellos tratados con inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina.

Prevención cardiovascular: el ensayo ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) comparó los efectos de telmisartán, ramipril y la combinación de telmisartán y ramipril sobre los resultados cardiovasculares en 25.620 pacientes de 55 años de edad o mayores con historia de arteriopatía coronaria, ictus, ataque isquémico transitorio (AIT), arteriopatía periférica o diabetes mellitus tipo 2 acompañados de evidencia de daños en los órganos diana (p. ej. retinopatía, hipertrofia ventricular izquierda, macro o microalbuminuria), al ser una población en riesgo de acontecimientos cardiovasculares. Los pacientes se aleatorizaron a uno de los siguientes tres grupos de tratamiento: telmisartán 80 mg (n=8.542), ramipril 10 mg (n=8.576), o la combinación de telmisartán 80 mg más ramipril 10 mg (n=8.502), y se les realizó seguimiento durante un tiempo de observación medio de 4.5 años. Telmisartán mostró un efecto similar a ramipril en la reducción de la variable principal compuesta por muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva. La incidencia de la variable principal fue similar en los grupos de telmisartán (16,7%) y ramipril (16,5%). El cociente de riesgos para telmisartán versus ramipril fue de 1,01 (intervalo de confianza 97,5% 0,93 - 1,10, p (no inferioridad) = 0,0019 en un margen de 1,13). La tasa de mortalidad por cualquier causa fue de 11,6% y 11,8% entre los pacientes tratados con telmisartán y ramipril, respectivamente. Se observó que la eficacia de telmisartán era similar a la de ramipril en la variable secundaria preespecificada 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 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). Se notificaron tos y angioedema 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 hipopotasemia, 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 Stroke Strokes" (PROFESS), en pacientes de 50 años en adelante, que habían padecido un accidente cerebrovascular reciente, se observó una mayor incidencia de sepsis con el tratamiento de telmisartán en comparación al brazo de placebo, 0,70 frente a 0,49 % [RR 1,43 (intervalo de confianza 95 % [1,00 – 2,06]); la incidencia de casos de sepsis mortal fue mayor en pacientes que tomaban telmisartán (0,33 %) frente a pacientes que tomaban placebo (0,16 %) [RR 2,07 (intervalo de confianza 95 %, 1,14 – 3,76)]. La mayor tasa de casos de sepsis observada en asociación con el uso de telmisartán podría ser un hecho aislado o estar relacionado con un mecanismo actualmente no conocido. Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs 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 hipertostasia, 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 concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética. ALTITUDE (AIsikiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de aiskiren aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hipertostasia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén 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 /hidroclorotiazida sobre la mortalidad y morbilidad cardiovascular.

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg).

Población pediátrica: la Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con telmisartán/hidroclorotiazida en todos los grupos de la población pediátrica en la hipertensión.

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, 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 acilglucuronido 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 media en plasma. Las isoenzimas del citocromo P450 no se ven afectadas en el metabolismo de telmisartán. Hidroclorotiazida no se metaboliza en el ser humano.

Eliminación: Telmisartán: después de la administración intravenosa u oral de telmisartán marcado con C14 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 como fármaco inalterado 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 se lineal dentro del intervalo de dosis de 20-160 mg con aumentos más que proporcionales de las concentraciones en plasma (Cmáx y AUC) con dosis progresivamente mayores. La hidroclorotiazida muestra una farmacocinética lineal.

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

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

Insuficiencia renal: la excreción renal no contribuye al aclaramiento de telmisartán. En base a la escasa experiencia en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina 30 – 60 ml/min, media aprox. 50 ml/min) no se requiere ajuste de dosis en pacientes con función renal reducida. Telmisartán no se elimina de la sangre por hemodilísis. 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 anéficós 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.

Datos preclínicos sobre seguridad: en estudios preclínicos de seguridad realizados con la administración conjunta de telmisartán e hidroclorotiazida en ratas y perros normotensos, dosis que producían una exposición comparable a la del rango terapéutico clínico no dieron lugar a hallazgos adicionales no observados ya con la administración única de cada una de estas sustancias. No se observaron hallazgos toxicológicos de relevancia para el uso terapéutico en humanos. Hallazgos toxicológicos bien conocidos correspondientes a estudios preclínicos con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II fueron: una reducción de los parámetros de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito), alteraciones de la hemodinámica renal (aumento de la creatinina y nitrógeno ureico en sangre), aumento de la actividad de la renina en plasma, hipertrofia/hiperplasia de células yuxtaglomerulares y lesión de la mucosa gástrica. Las lesiones gástricas no se produjeron o mejoraron con suplementos salinos orales y alojamiento en grupo de los animales. En perros se observaron dilatación y atrofia de túbulos renales. Se considera que estos hallazgos obedecen a la actividad farmacológica de telmisartán. No se observó evidencia clara de un efecto teratógeno, sin embargo, a niveles de dosis tóxicas de telmisartán se observó un efecto en el desarrollo postnatal de la descendencia como, por ejemplo, peso corporal inferior y retraso en abrir los ojos. Telmisartán no mostró evidencia de mutagenicidad ni de actividad clastogénica de importancia en estudios in vitro ni de carcinogenicidad en ratas y ratones. Estudios con hidroclorotiazida han demostrado evidencia equívoca de efecto genotóxico o carcinogénico en algunos modelos experimentales. No obstante, la amplia experiencia en humanos con hidroclorotiazida no ha conseguido demostrar una asociación entre su uso y un aumento de neoplasmas.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 14, 28 y 42 comprimidos bicapa.

ALMACENAMIENTO:

Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
<p>Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 54.524. Dr. LAZAR y Cía. S.A.Q. e.i. Av. Vélez Sársfield 5853/5855 B1605EPI Munro, Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.</p>

L

LAZAR

370925

P127