



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

TELMISARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de los receptores de angiotensina II y diuréticos.

Código ATC: C09DA07.

3.1. Farmacodinamia

Telmisartán - hidrocloreotiazida (HCT) es una asociación de un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA II) y un diurético tiazídico. 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

Es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (tipo AT₁), activo 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 se une selectivamente al receptor AT₁. La unión es de larga duración. Telmisartán no muestra afinidad por otros receptores, incluyendo los AT₂ y otros receptores AT menos caracterizados. El papel funcional de estos receptores no es conocido ni tampoco el efecto de su posible sobre estimulación por la angiotensina II, cuyos niveles están aumentados por telmisartán. Los niveles plasmáticos de aldosterona son disminuidos por telmisartán.

En humanos, una dosis de 80 mg de telmisartán inhibe casi completamente el aumento de la presión arterial producido por la angiotensina II. El efecto inhibitor se mantiene durante 24 horas y es todavía medible hasta las 48 horas. Después de la 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.

Hidrocloreotiazida

Es un diurético de techo bajo del grupo de las tiazidas con actividad antihipertensiva. Afecta los mecanismos de reabsorción de electrolitos en los túbulos distales renales aumentando la excreción de sodio y cloruro y, como resultado, generando una reducción del volumen plasmático y un aumento de la actividad de la renina plasmática y de la secreción de aldosterona que da lugar a un incremento en las pérdidas de bicarbonato y potasio en la orina y a la consecuente reducción del potasio sérico.





Aunque no se conoce con precisión su mecanismo de acción antihipertensiva, se postula que podría ser debido, al menos en parte, a una vasodilatación arteriolar directa y a una reducción de la resistencia periférica total.

Adicional a su eficacia como antihipertensivo, ha demostrado ser de utilidad para el manejo del edema asociado a insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, disfunción renal y tratamientos con corticosteroides o estrógenos.

3.2. Farmacocinética

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

Absorción

Telmisartán

La absorción es rápida a pesar de que la cantidad absorbida varía. La biodisponibilidad media absoluta para telmisartán es del 50%. Cuando telmisartán se toma con alimentos, la reducción en la curva del área bajo la curva frente al tiempo ($AUC_{0-\infty}$) de telmisartán varía entre un 6% (dosis de 40 mg) y un 19% (dosis de 160 mg), aproximadamente. A las 3 horas de la administración, las concentraciones plasmáticas son similares tanto si telmisartán se toma en ayunas o con alimentos.

Hidroclorotiazida

Después de la administración oral, 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 medio en el estado de equilibrio (V_{dss}) es de aproximadamente 500 L.

Hidroclorotiazida

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 al glucurónido de la sustancia original. No se ha demostrado actividad farmacológica para el conjugado.

Hidroclorotiazida

No se metaboliza en el ser humano.

Eliminación

Telmisartán:

Se caracteriza por una farmacocinética de biotransformación biexponencial con una vida media de eliminación terminal mayor o igual a 20 horas. La concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) y, en menor grado, el área bajo la curva (AUC) de concentración plasmática-tiempo aumentan, de forma no proporcional, con la dosis. No hay evidencia de acumulación clínicamente destacable de telmisartán cuando se toma a la dosis recomendada. Las concentraciones plasmáticas fueron superiores en mujeres que, en varones, sin influencia destacable en la eficacia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Después de la administración oral (e intravenosa), telmisartán se excreta de forma casi exclusiva por las heces, principalmente como compuesto inalterado. La excreción urinaria acumulativa es menor al 1% de la dosis.

El aclaramiento plasmático total (Cl_B) es elevado (aproximadamente 1,000 mL/min) si se compara con el flujo sanguíneo hepático (alrededor de 1,500 mL/min).

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 a 300 mL/min. La semivida de eliminación terminal de hidroclorotiazida es de 10 - 15 horas.

Linealidad

Telmisartán

No es de esperar que la pequeña disminución del AUC provoque una disminución de la eficacia terapéutica. No existe una relación lineal entre dosis y niveles plasmáticos. La $C_{máx}$ y, en menor medida, el AUC aumentan de forma no proporcional a dosis superiores a 40 mg.

Hidroclorotiazida

Muestra una farmacocinética lineal.

Insuficiencia renal

Telmisartán

En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave las concentraciones plasmáticas de telmisartán fueron el doble. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal en diálisis se observaron concentraciones plasmáticas más bajas. Telmisartán se une de forma elevada a las proteínas plasmáticas en individuos con insuficiencia renal y no puede eliminarse por diálisis. La vida media de eliminación no varía en pacientes con insuficiencia renal.

Hidroclorotiazida

La eliminación renal de la hidroclorotiazida es menor en los pacientes con insuficiencia renal, y el aclaramiento renal del principio activo se encuentra proporcionalmente relacionado con el aclaramiento de creatinina, lo que resulta en unas concentraciones plasmáticas de hidroclorotiazida elevadas que disminuyen más lentamente que en los sujetos con función renal normal.

Insuficiencia hepática

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

Edad avanzada (≥ 65 años)

La farmacocinética de telmisartán no difiere entre los pacientes jóvenes y en pacientes de edad avanzada.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

En estudios preclínicos de seguridad realizados con la administración conjunta de telmisartán - HCT en ratas y perros normotensos, las dosis que producían una exposición comparable a la del rango terapéutico clínico no dieron lugar a hallazgos adicionales no observados previamente con la administración única de cada una de





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA 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 podrían evitarse o mejorar con suplementos salinos orales y alojamiento en grupo de los animales. En perros se observaron dilatación y atrofia de túbulo renales. Se considera que estos hallazgos obedecen a la actividad farmacológica de telmisartán.

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

4. INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes que no responden a la monoterapia.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Telmisartán: 40 - 80 mg/día.

Hidroclorotiazida: 12,5 - 25 mg/día.

5.2. Dosis máxima

Telmisartán: 80 mg/día. Hidroclorotiazida: 25 mg/día. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Se aconseja una monitorización periódica de la función renal.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la posología no debe superar los 40 mg/12,5 mg de telmisartán - HCT una vez al día. Telmisartán - HCT está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con función hepática alterada.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario un ajuste de dosis.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de telmisartán - HCT en la población pediátrica. No se dispone de datos.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Telmisartán - HCT, debe indicarse en pacientes cuya presión arterial no puede controlarse adecuadamente sólo con telmisartán. Se recomienda el ajuste individual de la dosis de cada uno de los dos componentes, antes de cambiar a la asociación a dosis fijas.

Los comprimidos de telmisartán - HCT son para administración oral una vez al día y deben tomarse con líquido, con o sin alimentos.

Debe corregirse la disminución del sodio o del volumen plasmático antes de iniciar el tratamiento.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Relacionadas con telmisartán

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes: Infección del tracto urinario incluyendo cistitis, infección del tracto respiratorio superior incluyendo faringitis y sinusitis.

Raras: Sepsis incluyendo casos con desenlace mortal.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: Anemia.

Raras: Eosinofilia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacción anafiláctica, hipersensibilidad.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Hiperpotasemia.

Raras: Hipoglicemia en pacientes diabéticos.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: Insomnio, depresión.

Raras: Ansiedad, somnolencia.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Síncope.

Trastornos oculares

Raras: Trastornos visuales.

Poco frecuentes: Conjuntivitis.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Vértigo, tinnitus, dolor de oído.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Bradicardia, angina de pecho.

Raras: Taquicardia.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipotensión, Hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea, tos, bronquitis.

Muy raras: Enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, reflujo gastroesofágico. vómitos.

Raras: Sequedad de boca, malestar de estómago, disgeusia.

Trastornos hepatobiliares

Raras: Función hepática alterada.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Prurito, hiperhidrosis, exantema.

Raras: Angioedema (incluyendo desenlace mortal), eccema, eritema, urticaria dermatosis medicamentosa, dermatosis tóxica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: Dolor de espalda, calambres musculares, mialgia

Raras: Artralgia, dolor en las extremidades, dolor en los tendones (síntomas similares a los de tendinitis).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuente: Insuficiencia renal incluyendo fallo renal agudo.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Dolor torácico, astenia (debilidad).

Raras: Enfermedad pseudogripal.

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: hepáticas Aumento de la creatinina en sangre

Raras: Disminución de la hemoglobina, aumento de ácido úrico, aumento de creatina fosfocinasa en sangre.

Relacionadas con hidroclorotiazida

Infecciones e infestaciones

Frecuencia no conocida: Sialoadenitis.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. 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 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, hipopotasemia, hiponatremia, hipocloremia

Poco frecuentes: Anorexia.

Raras: Hipercalcemia.

Muy raras: Alcalosis hipoclorémica.

Frecuencia no conocida: Anorexia, disminución del apetito, desequilibrio electrolítico, hiperlipemia, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipovolemia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Confusión.

Poco frecuentes: Disfunción eréctil.

Frecuencia no conocida: Inquietud.

Raras: Depresión, inquietud, trastornos del sueño.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos del sistema nervioso

Raras: Cefalea.

Frecuencia no conocida: Mareo.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Derrame coroideo, xantopsia, glaucoma agudo de ángulo cerrado, miopía.

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Vértigo.

Trastornos cardiacos

Raras: Arritmias cardiacas.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Hipotensión ortostática.

Raras: Trombosis.

Frecuencia no conocida: Vasculitis necrosante.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, dolor abdominal, constipación, diarrea, irritación gástrica.

Frecuencia no conocida: Pancreatitis, sialoadenitis.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Ictericia hepatocelular, ictericia colestásica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Síndrome pseudolúpico, reacciones de fotosensibilidad, vasculitis cutánea, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: Espasmo muscular.

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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Exploraciones complementarias

Raras: Aumento de creatinina sérica, aumento del nitrógeno ureico en sangre.
Frecuencia no conocida: Aumento de los triglicéridos.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), 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 de la angiotensina II (incluyendo telmisartán - HCT). No se recomienda la administración conjunta de litio con telmisartán - HCT. Si esta asociación se considera imprescindible, se recomienda una cuidadosa monitorización del nivel de litio en suero durante la administración concomitante.

Los diuréticos aumentan los niveles de litio en plasma. Dado que la administración concomitante de HCT y litio hace que se potencien los efectos cardíaco y neurotóxicos del litio debido a su menor eliminación, debe controlarse el nivel de litio en los pacientes que reciben HCT y litio. En los pacientes con poliuria por la acción del litio, los diuréticos pueden tener un efecto antidiurético paradójico.

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

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 telmisartán - hidroclorotiazida, 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 aumentar el potasio sérico y, por lo tanto, no se recomienda.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Se recomienda la monitorización periódica del potasio en suero y del ECG cuando telmisartán - HCT se administra con estos medicamentos afectados por alteraciones del potasio en suero (p. ej. glucósidos, digitálicos, antiarrítmicos) y los siguientes medicamentos inductores de torsades de pointes (que incluyen algunos antiarrítmicos), ya que la hipopotasemia es un factor de predisposición de torsades de pointes, antiarrítmicos de Clase Ia (p. ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida); antiarrítmicos de Clase III (p. ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida); algunos antipsicóticos (p. ej. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol); otros (p. ej. bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina IV).

La hipomagnesemia o hipopotasemia inducida por las tiazidas favorece la aparición de arritmia inducida por los digitálicos. Al iniciar, ajustar e interrumpir el tratamiento con telmisartán, se debe monitorizar los niveles de digoxina para mantenerlos en el rango terapéutico.

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 IECA, ARA 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.

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

La absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico (colestiramina y resinas de colestipol).

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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

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

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

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

El efecto hiperglucemiante de los betabloqueantes y del diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.

Los 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.

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

Las tiazidas pueden reducir la excreción renal de medicamentos citotóxicos (p. ej. ciclofosfamida, metotrexato) 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.

El riesgo de la aparición de hiperglucemia aumenta con la administración concomitante de HCT y bloqueadores de los receptores beta.

El efecto de la insulina o los antidiabéticos orales, los agentes reductores del ácido úrico, así como de la norepinefrina y la epinefrina, puede resultar atenuado con el uso concomitante de HCT. Por ende, puede ser necesario modificar la pauta posológica de la insulina o antidiabético oral.

El uso concomitante de HCT y diuréticos caluréticos (por ej. furosemida), glucocorticoides, ACTH, carbenoxolona, penicilina G, salicilatos, anfotericina B, antiarrítmicos o laxantes puede provocar una mayor pérdida de potasio. El uso concomitante de natriuréticos, diuréticos y antidepresivos, antipsicóticos o antiepilépticos puede provocar una mayor pérdida de sodio.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

El uso concomitante con vitamina D puede reducir la eliminación de calcio a través de la orina y potenciar el aumento de calcio en suero.

El uso concomitante con ciclosporina puede incrementar el riesgo de hiperuricemia y de complicaciones similares a las de la gota.

Las tiazidas pueden aumentar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

Durante el uso concomitante de metildopa, fueron poco frecuentes los informes de hemólisis causada por la formación de anticuerpos contra la hidroclorotiazida. La hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas adrenérgicas, como la norepinefrina.

En el caso de deshidratación causada por diuréticos, existe un mayor riesgo de insuficiencia renal aguda, en particular durante la administración de dosis altas de productos de contraste yodados. Es necesaria la rehidratación antes de la administración de los productos yodados.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Debido a su potencial para elevar las concentraciones séricas de calcio, la hidroclorotiazida podría alterar los resultados de las pruebas de función paratiroidea.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Telmisartán - HCT no debe administrarse en pacientes con colestasis, trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática grave ya que telmisartán se elimina principalmente con la bilis.

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 mayor riesgo de hipotensión grave e insuficiencia renal.

Telmisartán - HCT no debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min). No se dispone de experiencia respecto a la administración de telmisartán - HCT en pacientes que han sufrido un trasplante renal reciente.

Se han observado casos aislados de hiponatremia junto con síntomas neurológicos (náusea, desorientación progresiva, apatía) con la administración de HCT.

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

producirse una hipotensión sintomática, especialmente después de la primera dosis. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración del medicamento.

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA 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 IECA, ARA II o aliskiren. 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 IECA y los ARA II en pacientes con nefropatía diabética.

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

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 - HCT.

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Los pacientes diabéticos podrían requerir ajuste de dosis de insulina o hipoglucemiantes orales. Durante el tratamiento con tiazidas puede ponerse de manifiesto una diabetes mellitus latente.

En pacientes diabéticos con un riesgo cardiovascular adicional, por ejemplo, pacientes con diabetes mellitus y enfermedad coronaria coexistente, el riesgo de infarto de miocardio fatal y de muerte súbita cardiovascular puede incrementarse con el uso de agentes para disminuir la presión arterial como los antagonistas de los receptores de angiotensina o los IECA. En los pacientes con diabetes mellitus, la enfermedad coronaria puede ser asintomática y por lo tanto no estar diagnosticada. Los pacientes con diabetes mellitus deben ser sometidos a una evaluación diagnóstica apropiada, por ej. prueba de esfuerzo, para detectar y tratar la enfermedad coronaria adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con telmisartán - hidroclorotiazida.

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

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

hiperparatiroidismo encubierto. La administración de tiazidas debe interrumpirse antes de realizar pruebas de la función paratiroidea.

Las tiazidas han demostrado aumentar la excreción urinaria de magnesio, lo que puede producir una hipomagnesemia.

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 afrodescendiente con respecto a otras poblaciones, posiblemente a causa de una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de este origen.

Se ha observado un riesgo incrementado de cáncer de piel no melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma escamocelular (CEC)] ante el incremento de la dosis acumulada de exposición a la hidroclorotiazida. Las acciones fotosensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo que dé origen a un CPNM.

Los pacientes que reciban hidroclorotiazida deben ser informados acerca del riesgo de padecer CPNM, y debe indicárseles que deben realizarse exámenes de la piel que permitan detectar cualquier nueva lesión, y que deben informar sin demora toda lesión cutánea sospechosa.

Debe indicarse a los pacientes que deben adoptar las medidas de prevención posibles, como ser una exposición limitada a la luz solar y a los rayos UV y, en el caso de exposición, una protección adecuada, con la finalidad de minimizar el riesgo de cáncer de piel. También puede ser necesario reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en el caso de los pacientes que han tenido CPNM anteriormente.

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 evento cerebrovascular.

Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, si bien son más probables en pacientes con antecedentes 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. Si se presenta una reacción de fotosensibilidad durante el tratamiento se recomienda la interrupción del mismo.

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrática, dando lugar a miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Telmisartán - HCT debe utilizarse 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 - HCT en pacientes con insuficiencia hepática.

La experiencia con telmisartán - HCT 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.

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

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

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo estrecho: La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática con derrame coroideo y defecto del campo visual, dando lugar a miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo estrecho. Los síntomas incluyen la aparición aguda de dolor ocular y disminución de la agudeza visual que por lo general ocurren en un plazo de horas a una semana de la iniciación del medicamento. Si no se trata el glaucoma agudo de ángulo estrecho puede llevar a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en la suspensión inmediata de la hidroclorotiazida. Puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos si la presión intraocular se mantiene descontrolada. Los factores de riesgo para el desarrollo agudo de un glaucoma de ángulo estrecho pueden incluir una historia de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

Toxicidad respiratoria aguda: Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, deterioro de la función pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe suspender el producto y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de hidroclorotiazida.

8.2. Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de telmisartán - HCT en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a IECA 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 ARA II durante el embarazo, pueden existir riesgos similares para este tipo de medicamentos. No se debe iniciar ningún tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el embarazo.

Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con 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 ARA II y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a ARA II 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).

Si se produce una exposición a ARA II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonido de la función renal y del cráneo.

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 preeclampsia, 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.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia.

8.3. Lactancia

Puesto que no existe información relativa a la utilización de este medicamento durante la lactancia, se recomienda no administrar telmisartán - HCT 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 telmisartán - HCT durante la lactancia.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.





8.4. Fertilidad

En estudios en animales machos y hembras no se han observado efectos sobre la fertilidad.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la habilidad de conducir o de operar maquinarias. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los tratamientos antihipertensivos pueden causar mareo y/o somnolencia, se debe advertir a los pacientes que comprueben si su capacidad se ve afectada antes de conducir o utilizar máquinas

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula.

Hipersensibilidad a otras sustancias derivadas de la sulfonamida (ya que Hidroclorotiazida es un medicamento derivado de la sulfonamida).

Embarazo.

Colestasis y trastornos obstructivos biliares.

Insuficiencia hepática grave, coma hepático, precoma hepático.

Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 mL/min o creatinina sérica >1,8 mg/100 mL).

Anuria o glomerulonefritis aguda.

Hipocalcemia refractaria, hipercalcemia.

Hiponatremia resistente al tratamiento.

Hipovolemia.

Hiperuricemia/gota sintomática.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Las manifestaciones más relevantes 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 acentuada asociada con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o determinados medicamentos antiarrítmicos.

10.2. Tratamiento

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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 decúbito supino, con administración rápida de sales y reposición de la volemia.
Telmisartán no se elimina por hemodiálisis.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado, que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.
En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

No exceda la dosis prescrita.

No suspenda el medicamento sin la indicación de su médico tratante.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

Insuficiencia renal severa.

Insuficiencia hepática grave.

Embarazo.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Diciembre de 2022

