

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Micardis® Plus
Forma farmacéutica:	Tableta
Fortaleza:	-
Presentación:	Estuche por 1 ó 2 blísteres de AL/PA-PVC/AL con 14 tabletas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A. DE CV, MÉXICO DF, MÉXICO.
Fabricante, país:	BOEHRINGER INGELHEIM PROMECO S.A. DE CV, MÉXICO DF, MÉXICO.
Número de Registro Sanitario:	M-10-044-C09
Fecha de Inscripción:	26 de marzo de 2010
Composición:	
Cada tableta contiene:	
Telmisartán	80,0 mg
Hidroclorotiazida	12,5 mg
Sorbitol	337,28 mg
Lactosa monohidratada	112,17 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30°C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.

Como combinación de dosis fija, MICARDIS® PLUS está indicado en pacientes cuya tensión arterial no se puede controlar adecuadamente con telmisartán o hidroclorotiazida solo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los componentes del producto, o a cualquier derivado de sulfonamidas, como hidroclorotiazida.

Segundo y tercer trimestres del embarazo.

Lactancia.

Insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia renal severa (clearance depuración de creatinina < 30 ml/min).

Hipokalemia refractaria, hipercalcemia.

El uso concomitante de MICARDIS® PLUS con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (GFR < 60 ml/min/1.73 m²).

Colestasis y trastornos obstructivos biliares.

En caso de condición hereditaria rara la cual puede ser incompatible con excipientes del producto (por favor ver "Precauciones Generales") el uso del producto está contraindicado.

Este producto está contraindicado en menores de 18 años.

Precauciones:

Insuficiencia hepática: No debe administrarse a pacientes con colestasis, trastornos biliares obstructivos o insuficiencia hepática severa, dado que telmisartán se elimina mayoritariamente por bilis. Estos pacientes podrían tener una reducción la depuración hepática de telmisartán.

Debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática 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 MICARDIS® PLUS en pacientes con insuficiencia hepática.

Hipertensión renovascular: existe riesgo aumentado de hipotensión severa e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de arteria de riñón único funcional cuando son tratados con drogas que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón: MICARDIS® PLUS no debe ser empleado en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min). No existe experiencia con MICARDIS® PLUS en pacientes con insuficiencia renal severa o recientemente trasplantados de riñón. Existe una limitada experiencia con MICARDIS® PLUS en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, por lo que se recomienda monitoreo de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. En pacientes con alteración de la función renal, podría presentarse azoemia relacionada con el diurético tiazídico.

Depleción de volumen intravascular: en pacientes con disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio debido a (tratamiento diurético intenso, dieta restrictiva en sal, diarrea o vómitos, puede presentarse hipotensión sintomática, especialmente luego de la primera dosis. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de MICARDIS® PLUS.

Bloqueo dual del sistema renina - angiotensina -aldosterona:

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina - angiotensina -aldosterona se han descrito cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en individuos susceptibles, especialmente si se combinan productos medicinales que afectan este sistema. El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo al añadir un Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina II (IECA) o el inhibidor directo de renina aliskirena un antagonista del receptor de angiotensina II) deberá ser entonces limitado a casos individualmente definidos, con un monitoreo estrecho de la función renal (Ver Contraindicaciones).

Otras patologías que cursan con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:

En pacientes cuyo tono vascular y función renal depende predominantemente del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ej.: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa o enfermedad renal subyacente incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otras drogas que afecten el sistema se ha asociado a hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria, y raramente, fallo insuficiencia renal aguda.

Aldosteronismo primario: Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente, a los tratamientos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. En consecuencia no se recomienda el uso de MICARDIS® PLUS.

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

Efectos metabólicos y endócrinos: 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. 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 MICARDIS® PLUS 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: Los diuréticos tiazídicos pueden ser causa de desbalance de líquidos o electrolitos (hipokalemia, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica). Debe procederse a la determinación periódica de los electrolitos en suero a intervalos adecuados. Son signos de indicio de desbalance de líquidos o de electrolitos, la sequedad de boca, sed, astenia, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos.

No obstante, el tratamiento conjunto con telmisartán podría reducir el riesgo de hipokalemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipokalemia es máximo en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis manifiesta, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes tratados simultáneamente con corticoesteroides o corticotropina (ACTH). En contraste, debido al efecto antagonista sobre los receptores de la angiotensina II (AT₁), podría ocurrir hiperkalemia. Sin bien no se ha documentado una hiperkalemia clínicamente significativa con MICARDIS® PLUS, los factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia incluyen insuficiencia renal y/o cardíaca y diabetes mellitus. MICARDIS® PLUS debe co-administrarse con precaución, cuando se prescriban diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal conteniendo potasio.

No existe evidencia de que MICARDIS® PLUS reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. Por lo general el déficit de cloruro es leve y no suele requerir tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio, y causar elevaciones leves e intermitentes del calcio sérico en ausencia de un desorden conocido del metabolismo de calcio. Una marcada hipercalcemia puede evidenciar un hiperparatiroidismo encubierto. La administración de tiazidas debe interrumpirse antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea. Las tiazidas también podrían provocar hipomagnesemia por aumento de su excreción urinaria.

Sorbitol: La dosis máxima diaria recomendada de MICARDIS® PLUS contiene 169 mg de sorbitol en la concentración 40/12.5 mg y 338 mg de sorbitol en la concentración de 80/12.5 mg y 80/25 mg. Pacientes con condición hereditaria rara de intolerancia a la fructosa no deberían tomar este medicamento.

Diabetes mellitus:

En los pacientes diabéticos con un riesgo cardiovascular adicional, es decir, pacientes con diabetes mellitus y las enfermedades coexistentes: arterial coronaria (EAC), el riesgo de infarto de miocardio no fatal y muerte cardiovascular inesperada puede aumentar cuando se trata con agentes reductores de la presión arterial, tales como los ARA II o IECA. En los pacientes con diabetes mellitus EAC pueden ser asintomáticas y no diagnosticadas. Los pacientes con diabetes mellitus deben ser sometidos a una evaluación diagnóstica adecuada, por ejemplo, con pruebas de esfuerzo en banda sin fin, para detectar y tratar la EAC, antes de iniciar el tratamiento con MICARDIS® PLUS.

Lactosa: La dosis máxima diaria recomendada de MICARDIS® PLUS contiene 112 mg de lactosa en la concentración de 40/12.5 mg y 80/12.5 mg y 99 mg de lactosa en la

concentración 80/25 mg. Pacientes con condición hereditaria rara de intolerancia a la galactosa por ej. Galactosemia no deberían tomar este medicamento.

Otras: Como sucede con cualquier tratamiento antihipertensivo, una reducción excesiva de la tensión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica podría resultar en infarto de miocardio o accidente vascular.

General: Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de hipersensibilidad o asma bronquial. Se ha reportado exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y emplear maquinarias: No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Sin embargo, al conducir vehículos o manejar maquinaria se debe tenerse en cuenta que durante el tratamiento antihipertensivo ocasionalmente podrían ocurrir mareos y somnolencia.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrásica, dando lugar a la miopía aguda transitoria y a glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen la aparición aguda de dolor ocular, disminución de la agudeza visual y por lo general ocurren en cuestión de horas a la semana de inicio de los fármacos. Si no se trata el glaucoma agudo de ángulo cerrado de puede llevar a la pérdida de visión permanente. El tratamiento primario es suspender la hidroclorotiazida lo más rápidamente posible. Puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos si la presión intraocular se mantiene descontrolada. Los factores de riesgo para el desarrollo agudo de glaucoma de ángulo cerrado pueden incluir una historia de alergia a la penicilina o la sulfonamida.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Precauciones y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:

El telmisartán no presentó evidencia de mutagenicidad ni una actividad clastogénica relevante en estudios in vitro. Los estudios con hidroclorotiazida han demostrado una evidencia equívoca de un efecto genotóxico o carcinogénico en algunos modelos experimentales. Sin embargo, la experiencia humana extensiva con hidroclorotiazida no ha podido demostrar una relación entre su uso y un aumento de las neoplasias.

No existe evidencia clara de un potencial teratogénico o embriotóxico del telmisartán o la hidroclorotiazida administrados como entidades independientes o en combinación. A niveles de dosis tóxicas sin embargo, los estudios con animales apuntaron un potencial de riesgo del telmisartán para el desarrollo fetal (aumento del número de resorciones tardías en conejos) y en el desarrollo postnatal de la descendencia: peso corporal inferior, retraso en abrir los ojos y una mortalidad más elevada.

Efectos indeseables:

La incidencia general de eventos adversos reportada con MICARDIS® PLUS resultó comparable a la reportada para telmisartán solo en estudios randomizados y controlados incluyendo 1471 pacientes que recibieron telmisartán más HCTZ (835) o telmisartán (636). No se encontró relación entre efectos adversos y la dosis, ni tampoco correlación con género, edad o raza de los pacientes.

Las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos con telmisartán más HCTZ se enumeran a continuación, según órganos y sistemas involucrados. Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos con telmisartán más HCTZ pero esperadas durante el tratamiento con MICARDIS PLUS®, basado en la experiencia de telmisartán o HCTZ por separado, son detalladas a continuación:

Trastornos del sistema inmune: Exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico”

*basado en experiencia post marketing.

Laboratorio: aumento de la creatinina, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la creatinina fosfoquinasa sanguínea, aumento del ácido úrico.

Trastornos cardiacos: arritmias cardíacas, taquicardia.

Trastornos del sistema nervioso: mareo, síncope, desvanecimiento, parestesias, trastornos del sueño, insomnio.

Trastornos oculares: visión anormal, visión borrosa transitoria.

Trastornos del oído y del laberinto: vértigo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: distress respiratorio (incluyendo neumonitis y edema pulmonar), disnea.

Trastornos gastrointestinales: diarrea, boca seca, flatulencias, dolor abdominal, constipación, dispepsia, vómitos, gastritis.

Trastornos hepato-biliares: trastornos hepáticos, función hepática anormal.*

*La mayoría de los casos de función hepática anormal y trastornos hepáticos de estudios post marketing con telmisartán ocurrieron en pacientes en Japón, quienes tienen una mayor probabilidad de experimentar estas reacciones.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Angioedema (con desenlace fatal), eritema, prurito, rash, aumento de la transpiración, urticaria

Trastornos músculo-esqueléticos, del tejido conectivo y hueso: dolor de espalda, espasmo muscular, mialgia, artralgia, dolor de piernas, calambres en las piernas.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: hipokalemia, hiponatremia, hiperuricemia.

Infecciones e infestaciones: Bronquitis, faringitis, sinusitis.

Trastornos vasculares: Hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática).

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: dolor de pecho, síntomas tipo influenza, dolor.

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas: Impotencia.

Trastornos psiquiátricos: Ansiedad, depresión.

Telmisartán:

Eventos adicionales reportados en estudios clínicos con monoterapia con telmisartán en la indicación de hipertensión o en pacientes de 50 años o mayores a con alto riesgo de eventos cardiovasculares fueron los siguientes:

Infecciones e infestaciones: Sepsis, incluyendo desenlaces fatales, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario (incluyendo cistitis).

Trastornos del sistema hematológico y linfático: anemia, trombocitopenia, eosinofilia.

Trastornos del sistema inmune: reacción anafiláctica, hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: hiperkalemia, hipoglucemia (en pacientes diabéticos).

Trastornos cardiacos: bradicardia.

Trastornos gastrointestinales: malestar gástrico.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eczema, erupción por fármacos, erupción tóxica de la piel.

Trastornos músculo-esqueléticos, del tejido conectivo y hueso: artrosis, dolor de tendones (síntomas similares a la tendinitis).

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal incluyendo falla renal aguda.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: astenia (debilidad).

Laboratorio: descenso de la hemoglobina.

Hidroclorotiazida:

Los eventos adversos reportados con la monoterapia con hidroclorotiazida fueron los siguientes:

Infecciones e infestaciones: sialadenitis.

Trastornos del sistema hematológico y linfático: anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea, leucopenia, neutropenia / agranulocitosis, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune: reacciones anafilácticas, alergia.

Trastornos endocrinos: pérdida del control de la diabetes.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: causa o exacerba la depleción de volumen, desbalance electrolítico, anorexia, pérdida de apetito, hiperglucemia, hipercolesterolemia.

Trastornos psiquiátricos: nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso: mareos.

Trastornos oculares: xantopsia, miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Trastornos vasculares: angeítis necrotizante (vasculitis).

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis, malestar gástrico.

Trastornos hepato-biliares: ictericia (ictericia hepatocelular o colestática).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: necrólisis epidérmica tóxica, reacciones cutáneas similares al lupus eritematoso, vasculitis cutáneas, fotosensibilidad, reactivación del lupus eritematoso sistémico.

Trastornos músculo-esqueléticos, del tejido conectivo y hueso: debilidad.

Trastornos renales y urinarios: nefritis intersticial, disfunción renal, glucosuria.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: fiebre.

Laboratorio: aumento de los triglicéridos.

Posología y método de administración:

MICARDIS® PLUS debe ser administrado una vez al día.

Podría valorarse el incremento de la dosis de telmisartán antes de cambiar a MICARDIS® PLUS. Puede considerarse el cambio directo de la monoterapia hacia las combinaciones fijas. MICARDIS® PLUS 40/12.5 mg debe ser administrado a pacientes cuya tensión arterial no se controla adecuadamente con MICARDIS 40 mg o Hidroclorotiazida.

MICARDIS® PLUS 80/12.5 mg debe ser administrado a pacientes cuya tensión arterial no se controla adecuadamente con MICARDIS® 80 mg o con MICARDIS® PLUS 40/12.5 mg.

. MICARDIS® PLUS 80/25 mg debe ser administrado en pacientes cuya presión sanguínea no está adecuadamente controlada por MICARDIS® PLUS 80/12.5 mg o en pacientes quienes han sido previamente estabilizados con telmisartán e hidroclorotiazida administrados separadamente.

El comprimido no debe ser fraccionado.

MICARDIS® PLUS puede tomarse con o sin alimentos.

Ingerir inmediatamente después de extraído de su envase original.

El efecto antihipertensivo máximo con MICARDIS® PLUS se alcanza generalmente luego de 4 a 8 semanas del inicio del tratamiento.

Si fuera necesario, puede administrarse junto con otro antihipertensivo. Insuficiencia renal: debido al componente tiazídico, MICARDIS® PLUS no debe emplearse en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada no se considera necesario un ajuste de dosis.

Se aconseja monitoreo periódico de la función renal. Insuficiencia hepática: contraindicado en la insuficiencia hepática severa.

En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada la posología no debería exceder 40/12.5 mg diariamente.

Pacientes ancianos: No se requieren cambios en la dosis.

Pacientes pediátricos y adolescentes: La seguridad y eficacia de MICARDIS® PLUS en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no está definida.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Ha sido reportado el incremento reversible en la concentración de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. También han sido reportados casos con antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo telmisartán. Además, la depuración del litio es reducida por las tiazidas, por lo que el riesgo de toxicidad del litio podría estar incrementado con MICARDIS® PLUS. La co-administración simultánea de MICARDIS® PLUS y litio sólo debe hacerse bajo supervisión médica. Se recomienda monitorizar los niveles de litio en pacientes tratados concomitantemente con MICARDIS® PLUS.

El tratamiento con drogas que disminuyen los niveles de potasio sérico (por ej.: otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, carbenoxolona, anfotericina, penicilina G sódica, ácido salicílico), o los aumentan (por ej.: suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, etc.), podría provocar respectivamente, hipo o hiperkalemia. Si estas drogas van a prescribirse simultáneamente con MICARDIS® PLUS, se aconseja monitoreo de los niveles plasmáticos de potasio.

Se recomienda monitoreo periódico del nivel de potasio sérico en pacientes tratados con glucósidos digitálicos y antiarrítmicos y drogas que puedan inducir torsión de puntas.

Telmisartán podría incrementar el efecto de otros antihipertensivos.

La co-administración de telmisartán no resultó en una interacción de significancia clínica con: digoxina, warfarina, hidroclorotiazida, glibenclamida, ibuprofeno, paracetamol, simvastatina y amlodipino. Con digoxina se ha observado un incremento del 20% del promedio de los niveles plasmáticos valle (hasta 39% en un caso), con lo cual se debe considerar el monitoreo de la concentración plasmática de digoxina.

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluidos aspirina a régimen de dosis como antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos se podrían asociar a insuficiencia renal aguda en pacientes que están deshidratados. Compuestos que actúan en el sistema renina angiotensina como el telmisartán pueden tener efectos sinérgicos. La co-administración de AINEs pueden reducir la diuresis, la natriuresis y el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos en algunos pacientes; en pacientes con deshidratación puede aumentar la posibilidad de desarrollar insuficiencia renal aguda. Pacientes que están recibiendo AINEs y MICARDIS® PLUS deben estar adecuadamente hidratados y se debe monitorear la función renal al comenzar el tratamiento conjunto.

Telmisartán puede incrementar los efectos hipotensores de otros agentes antihipertensivos. No han sido identificadas otras interacciones de significancia clínica.

En un estudio, la coadministración de telmisartán y ramipril llevaron al aumento de hasta 2,5 veces en el AUC₀₋₂₄ y C_{máx} del ramipril y ramiprilato. La relevancia clínica de esta observación es aún desconocida.

Medicamentos que podrían tener interacciones con diuréticos tiazídicos:

Alcohol, barbitúricos o narcóticos: pueden potenciar la hipotensión ortostática en caso de que ocurra.

Antidiabéticos (tanto orales como insulinas): pueden requerir un ajuste de la dosis de los mismos.

Metformina: puede haber un riesgo de acidosis láctica cuando se co-administra con hidroclorotiazida.

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

Glucósidos digitálicos: las tiazidas inducen hipokalemia o hipomagnesemia con lo que puede favorecer arritmias inducidas por los digitálicos.

Aminas presoras (por ej.: noradrenalina): los efectos presores pueden disminuir.

Relajantes musculares (por ej.: tubocurarina): el efecto de los relajantes musculares se puede potenciar con la administración de hidroclorotiazida.

Tratamiento de la gota: puede ser necesario el ajuste de dosis de medicamentos uricosúricos, debido a que la hidroclorotiazida puede elevar la concentración plasmática de ácido úrico. La co-administración de tiazidas y alopurinol puede incrementar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a este último.

Sales de calcio: los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los niveles de calcio en plasma por disminución de la excreción. Si se prescribe suplementos de calcio, los niveles plasmáticos del mismo deben ser monitoreados y se deberá ajustar la dosis en caso necesario.

Otras interacciones: el efecto hiperglucemiante de los beta-bloqueantes y diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.

Los anticolinérgicos (por ej.: atropina) pueden incrementar la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazídicos por disminución de la motilidad intestinal y vaciamiento gástrico.

Las tiazidas pueden incrementar el riesgo de efectos adversos causados por amantadina.

Además pueden reducir la excreción renal de drogas citotóxicas (por ej.: ciclofosfamida, metotrexate), y potenciar los efectos de mielosupresión.

Alteraciones de pruebas de laboratorio:

En el caso de todos los pacientes que reciban la terapia diurética, se deben determinar periódicamente los electrolitos séricos a intervalos adecuados. Las tiazidas, incluida la hidroclorotiazida, pueden causar un desequilibrio hidroelectrolítico (hipokalemia, hiponatremia, y alcalosis hipoclorémica).

Aunque el uso de diuréticos tiazídicos puede desarrollar hipokalemia, el tratamiento concurrente con telmisartán puede reducirla. El riesgo de hipokalemia es mayor en pacientes que padecen cirrosis hepática, poliuria, en pacientes con una ingesta inadecuada de electrolitos y en los que reciben una terapia concomitante con corticosteroides o ACTH. Por el contrario, debido a que el componente telmisartán de MICARDIS® PLUS es un antagonista de los receptores de la angiotensina II (AT₁), podría producirse hipokalemia. Aunque no se ha registrado ningún caso de hipokalemia clínicamente significativa con

MICARDIS® PLUS entre los factores de riesgo para su desarrollo se encuentran la insuficiencia renal o cardíaca y la diabetes mellitus. Los diuréticos ahorradores de potasio, los suplementos de potasio o los sustitutos de sales que lo contienen, deberán administrarse con precaución conjuntamente con MICARDIS® PLUS. No existen evidencias de que MICARDIS® PLUS pueda reducir o evitar la hiponatremia inducida por diuréticos. El déficit de cloruro por lo general es leve y normalmente no requiere tratamiento. Las tiazidas pueden reducir la excreción de calcio en orina y provocar un leve e intermitente aumento del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Una hiperkalemia marcada puede ser la evidencia de un hiperparatiroidismo oculto. Antes de realizar pruebas sobre la función paratiroidal, deberá interrumpirse el tratamiento con tiazidas. Se ha demostrado que estas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo cual puede resultar en una hipomagnesemia.

Uso en Embarazo y lactancia:

TELMISARTÁN

No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo y no debe iniciarse durante el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, deberá interrumpirse inmediatamente, y se debe iniciar otra terapia alternativa adecuada.

El uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Estudios preclínicos con telmisartán no indicaron efecto teratogénico, pero sí mostraron fetotoxicidad.

Se sabe que la exposición a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre induce la fetotoxicidad en humanos (disminución de la función renal, oligohidramnios, retardo en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperkalemia).

Al menos que la continuación del tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II sea considerada como esencial, las pacientes que planeen quedar embarazadas deberán cambiarse a un tratamiento antihipertensivo alternativo que posea un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique el embarazo, el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II debe ser detenido inmediatamente y si corresponde, se deberá comenzar con una terapia alternativa.

Si hubiera habido exposición a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una ecografía de chequeo de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres han tomado antagonistas de los receptores de la angiotensina II deben ser monitoreados de cerca por la hipotensión.

HIDROCLOROTIAZIDA

Existe una experiencia limitada con hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre.

La hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria. Con base en el mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión feto-placentaria y puede causar efectos fetales y neonatales como ictericia, alteración del equilibrio de electrolitos y trombocitopenia.

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

La hidroclorotiazida no debe ser utilizado para la hipertensión esencial en mujeres embarazadas, salvo en situaciones excepcionales en los que podrían ser utilizados sin otro tratamiento.

MICARDIS® PLUS está contraindicado durante la lactancia. No se sabe si telmisartán se excreta en la leche humana. Los estudios no clínicos han demostrado la excreción de telmisartán en la leche materna.

Las tiazidas aparecen en la leche y podrían inhibir la lactancia.

FERTILIDAD

No se han realizado estudios que demuestren los efectos sobre la fertilidad en humanos. En estudios preclínicos con telmisartán e hidroclorotiazida no se han observado efectos sobre la fertilidad en machos y hembras.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Hay disponible información limitada sobre el tratamiento de la sobredosis con este medicamento. Las manifestaciones de sobredosificación más prominentes con telmisartán son hipotensión y taquicardia; también ocurrió bradicardia.

La sobredosificación con hidroclorotiazida está asociada con depleción electrolítica (hipokalemia, hipocloremia) y deshidratación, resultado de una excesiva diuresis. El signo más común y síntoma de sobredosificación son las náuseas y somnolencia. La hipokalemia puede resultar en espasmos musculares y/o acentuación de las arritmias cardíacas asociadas con el uso concomitante de glucósidos digitálicos o ciertas drogas antiarrítmicas.

No obstante, se recomienda monitoreo estricto y tratamiento sintomático y de soporte dependiendo del tiempo desde la ingestión y severidad de los síntomas. Los electrolitos séricos y la creatinina deben ser monitoreados con frecuencia. Telmisartán no se elimina por hemodiálisis. El grado en que la hidroclorotiazida se elimina por hemodiálisis no ha sido aún establecido.

Propiedades farmacodinámicas:

Absorción:

Telmisartán: el pico de concentración plasmática se alcanza 0.5 – 1.5 horas luego de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta de telmisartán a dosis de 40 y 160 mg fue 42 – 58% respectivamente. La comida reduce ligeramente la biodisponibilidad 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. Luego de 3 horas de la administración, las concentraciones plasmáticas son similares, tanto si telmisartán se ha ingerido junto con la comida como en ayunas. No es de esperar que la pequeña disminución de la AUC provoque una disminución de la eficacia terapéutica. La farmacocinética de telmisartán administrado por vía oral no es lineal dentro del intervalo dosis 20 – 160 mg con aumentos más que proporcionales de las concentraciones en plasma (C_{máx} y AUC) con dosis progresivamente mayores. No hay acumulación plasmática significativa luego de la administración repetida.

Hidroclorotiazida: Luego de la administración oral de MICARDIS® PLUS, las concentraciones máximas de hidroclorotiazida se alcanzan aproximadamente al cabo de 1 - 3 horas post dosis. Biodisponibilidad: En base a la excreción renal acumulativa de hidroclorotiazida la biodisponibilidad absoluta fue alrededor de 60 %.

Distribución, biotransformación y excreción:

Telmisartán: se une en un 99,5 % a las proteínas plasmáticas, principalmente albúmina y a la glicoproteína alfa-1 ácida. Su volumen aparente de distribución es de aproximadamente 500 litros, lo cual indica penetración a los tejidos.

Se elimina en las heces, por vía biliar. Se metaboliza por conjugación a una forma inactiva. Las enzimas del citocromo P450 no están involucradas en el metabolismo de telmisartán. La depuración plasmática total después de la administración oral es de más de 1500 ml/min. La vida media de eliminación terminal es de más de 20 horas.

Hidroclorotiazida: tiene 64 % de unión a proteínas plasmáticas y su volumen aparente de distribución es de 0,83 – 1,14 l/kg. No se metaboliza, y se excreta sin cambios por la orina. La depuración renal es de alrededor de 250 – 300 ml/min. La vida media de eliminación terminal es de 10 a 15 horas.

Grupos especiales de población

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

Sexo (género): 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.

Pacientes con insuficiencia renal: La excreción renal no contribuye a la depuración de telmisartán. Con base en la escasa experiencia en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (depuración 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 realizado en pacientes con una depuración media de creatinina de 90 ml/min la vida media de eliminación de hidroclorotiazida estaba aumentada. La vida media de eliminación en pacientes funcionalmente anéfricos es de alrededor de 34 horas.

Pacientes con 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.

MICARDIS® PLUS es una combinación de telmisartán (antagonista del receptor de la angiotensina II) e hidroclorotiazida (diurético tiazídico). La combinación de estos principios activos tiene un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la tensión arterial en mayor grado que cada componente por separado. MICARDIS® PLUS, tomado una vez al día, reduce efectiva y permanentemente la tensión arterial en todo el rango terapéutico.

Telmisartán: es un antagonista específico del receptor AT1 de la angiotensina II, eficaz por vía oral. Telmisartán desplaza a la angiotensina II, con una afinidad muy elevada, de su lugar de unión al receptor AT 1, el cual es responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II.

Telmisartán no tiene actividad agonista parcial sobre el receptor AT 1. La unión de telmisartán al receptor AT 1 es prolongada. 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 disminuyen con la administración de telmisartán. Telmisartán no inhibe la renina plasmática humana ni bloquea los canales iónicos.

Telmisartán no inhibe a la enzima convertidora de angiotensina (quininasa II); 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 inhibitorio de telmisartán es mantenido por 24 horas y puede registrarse aún a las 48 horas.

Luego de la primera dosis de telmisartán, la acción antihipertensiva se torna evidente dentro de las tres horas. La reducción máxima de la tensión arterial generalmente se alcanza a las 4 semanas y es sostenida durante la terapia a largo plazo.

El efecto antihipertensivo persiste constante 24 horas luego de la ingesta e incluye las últimas cuatro horas antes de la siguiente dosis, tal como se demuestra por mediciones ambulatorias de la presión arterial. Esto se ha confirmado por relaciones valle/pico consistentemente por encima de 80 %, luego de dosis de 40 y 80 mg, en estudios clínicos controlados por placebo.

En pacientes hipertensos, telmisartán reduce tanto la presión sistólica como la diastólica, sin afectar el pulso.

La eficacia antihipertensiva del telmisartán ha sido comparada con drogas antihipertensivas como la amlodipino, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida, losartan, lisinopril, ramipril y valsartán.

Luego de la interrupción abrupta del tratamiento con telmisartán, la presión sanguínea retorna a los valores previos al tratamiento luego de un período de varios días sin evidencia de hipertensión de rebote.

La incidencia de tos seca fue significativamente menor en pacientes tratados con telmisartan que en aquellos tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en estudios clínicos directamente comparando los dos tratamientos con antihipertensivos.

Prevención de la morbilidad y mortalidad cardiovascular:

ONTARGET (Estudio en Curso de Criterio de Valoración Global de Telmisartán Solo y en Combinación con Ramipril – por sus siglas en inglés) comparó los efectos de telmisartán, ramipril y la combinación de telmisartán y ramipril en los desenlaces cardiovasculares en 25620 pacientes de 55 años y mayores con historial de enfermedad arterial coronaria, evento cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, or diabetes mellitus acompañado de evidencia de daño terminal de órgano (por ejemplo, retinopatía, hipertrofia ventricular izquierda, macro o microalbuminuria), lo cual representa una amplia sección cruzada de pacientes con alto riesgo cardiovascular.

Los pacientes fueron aleatorizados a uno de los tres siguientes grupos de tratamiento: telmisartán 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), o la combinación de telmisartán 80 mg más ramipril 10 mg (n = 8502), y seguido por un tiempo promedio de observación de 4.5 años. La población estudiada era 73% masculina, 74% caucásica, 14% asiática y 43% tenía 65 años de edad o más. La hipertensión estuvo presente en casi 83% de los pacientes aleatorizados: 69% de los pacientes tenían un historial de hipertensión en la aleatorización y un 14% adicional tenían lecturas reales de presión arterial mayores a 140/90 mm Hg. En la basal, el porcentaje total de pacientes con historial médico de diabetes era de 38% y un 3% adicional presentaba niveles elevados de glucosa plasmática en ayuno. La terapia basal incluyó ácido acetilsalicílico (76%), estatinas (62%), beta-bloqueadores (57%), bloqueadores del canal de calcio (34%), nitratos (29%) y diuréticos (28%).

El criterio de valoración primario era un compuesto de fallecimiento cardiovascular, infarto al miocardio no fatal, evento cerebrovascular no fatal, u hospitalización debido a falla cardiaca congestiva.

La adherencia al tratamiento fue mejor para telmisartán que para ramipril o la combinación de telmisartán y ramipril, aunque la población de estudio había sido pre-examinada en cuanto a la tolerancia al tratamiento con un inhibidor de ECA. El análisis de eventos adversos que generaron a una discontinuación permanente del tratamiento así como de eventos adversos, mostró que la tosa y el angioedema fueron menos frecuentemente

reportados en los pacientes tratados con telmisartán que los pacientes tratados con ramipril, en tanto la hipotensión fue más frecuentemente reportada con telmisartán.

Telmisartán tuvo una eficacia similar a ramipril en la reducción del criterio de valoración primario. La incidencia del criterio de valoración primario fue similar en los brazos de telmisartán (16.7%), ramipril (16.5%) y la combinación de telmisartán más ramipril (16.3%). La relación de peligro para telmisartán frente a ramipril fue 1.01 (97.5% IC 0.93 - 1.10, p (no inferioridad) = 0.0019). Se encontró que el efecto del tratamiento persistía después de las correcciones para las diferencias en la presión arterial sistólica en la basal y con el tiempo. No hubo diferencia en el criterio de valoración primario en base a la edad, género, raza, terapias basales o enfermedad subyacente.

También se encontró que telmisartán era efectivo de forma similar a ramipril en varios criterios de valoración secundarios pre-especificados, incluyendo un compuesto de fallecimiento cardiovascular, infarto al miocardio no fatal y evento cerebrovascular no fatal, el criterio de valoración primario en el estudio de referencia HOPE (Estudio de Evaluación de Prevención de Desenlaces Cardiacos), el cual investigó el efecto de ramipril frente a placebo. La relación de riesgo de telmisartán frente a ramipril para este criterio de valoración en ONTARGET fue 0.99 (97.5% IC 0.90 - 1.08, p (no inferioridad) = 0.0004).

La combinación de telmisartán con ramipril no adicionó mayor beneficio sobre ramipril o telmisartán solo. Además, hubo una incidencia significativamente mayor de hipercalcemia, falla renal, hipotensión y síncope en el brazo de combinación. Por lo tanto el uso de una combinación telmisartán y ramipril no se recomienda en esta población.

Hidroclorotiazida: es un diurético tiazídico. No se conoce a fondo el mecanismo del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos. Las tiazidas afectan el mecanismo de reabsorción tubular de electrolitos, aumentando la excreción de sodio y cloro en cantidades aproximadamente equivalentes. Su acción diurética reduce el volumen plasmático, incrementa la actividad de renina plasmática, aumenta la secreción de aldosterona, con el consecuente aumento de la excreción urinaria de potasio y bicarbonato, y disminución del potasio sérico. Presumiblemente a través del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la co-administración de telmisartán tiende a revertir la pérdida de potasio asociada con el diurético. 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.

En estudios epidemiológicos se ha demostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida reduce el riesgo de morbimortalidad cardiovascular.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Ver Farmacodinamia.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de enero de 2016.