



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-45422991-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-45422991-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MICARDIS PLUS / TELMISARTÁN – HIDROCLOROTIAZIDA, Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS DOBLE CAPA / TELMISARTÁN 40 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; TELMISARTÁN 80 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg y TELMISARTÁN 80 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg; aprobada por Certificado N° 49.899.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MICARDIS PLUS / TELMISARTÁN – HIDROCLOROTIAZIDA, Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS DOBLE CAPA / TELMISARTÁN 40 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg; TELMISARTÁN 80 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg y TELMISARTÁN 80 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-87490557-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-87490286-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 49.899, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-45422991-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

-----**Información al Paciente**-----

Lea cuidadosamente el prospecto completo antes de comenzar a usar el medicamento, ya que contiene información importante para usted.

- Guarde el prospecto. Es posible que necesite leerlo nuevamente.
- Si usted tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted. No debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta reacciones adversas, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de reacciones adversas que no aparecen en este prospecto. Lea la Sección 4.

MICARDIS® PLUS
TELMISARTÁN
HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

¿Qué contiene cada comprimido de MICARDIS® PLUS?

Cada comprimido proporciona una dosis de 40mg/12,5mg, 80mg/12,5mg u 80mg/25mg de telmisartan e hidroclorotiazida respectivamente.

¿Qué es y para qué se utiliza?

MICARDIS® PLUS es una asociación de dos principios activos, telmisartan e hidroclorotiazida en un comprimido. Ambos ayudan a controlar la presión arterial elevada.

- Telmisartan pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como antagonistas de los receptores de la angiotensina II. La angiotensina II es una sustancia presente en el organismo que estrecha los vasos sanguíneos (vasoconstricción), lo que en consecuencia produce un aumento de la presión arterial. Actúa bloqueando el efecto de esta sustancia (angiotensina II) ocasionando la relajación de los vasos sanguíneos y reduciendo de este modo, su presión arterial.
- Hidroclorotiazida pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como diuréticos tiazídicos que aumentan la eliminación de orina, produciendo una disminución de la presión arterial.

MICARDIS® PLUS se utiliza para el tratamiento de la presión arterial elevada (hipertensión arterial esencial) en pacientes cuya presión arterial no se controla suficientemente cuando se utilizan telmisartan o hidroclorotiazida por separado.

¿Cuándo NO tomar MICARDIS® PLUS?

- Si es alérgico o posee intolerancia al telmisartan o a cualquiera de los componentes restantes del comprimido (ver excipientes).
- Si es alérgico o posee intolerancia a la hidroclorotiazida o a otros medicamentos derivados de las sulfonamidas.
- Si está embarazada.
- El tratamiento con MICARDIS® PLUS no debería ser iniciado en el embarazo.

- Si está en período de lactancia (amamantando).
- Si tiene problemas graves en el hígado, como por ej. obstrucción biliar (problema en el drenaje de la bilis desde la vesícula biliar), o cualquier otra enfermedad grave en el hígado.
- Si padece alguna enfermedad grave en el riñón.
- Si su médico determina que tiene niveles bajos de potasio o niveles altos de calcio en sangre, que no mejoran con el tratamiento.
- Si su médico le indica que tiene una disminución del volumen total de sangre que circula por el cuerpo.
- Si su médico le informa que tiene aumento de niveles de ácido úrico en la sangre o tiene gota sintomática.
- Si está en tratamiento con aliskiren y tiene diabetes mellitus o enfermedad del riñón.

Siempre debe comunicarle a su médico:

- Si padece presión arterial baja (hipotensión), que puede presentarse si está usted deshidratado (pérdida excesiva de agua corporal) o padece deficiencia de sales debido a un tratamiento con diuréticos, dieta baja en sodio, diarrea, vómitos o en tratamiento de hemodiálisis.
- Si padece enfermedad en el riñón o trasplante renal.
- Si padece estenosis de la arteria renal (estrechamiento de los vasos sanguíneos de uno o ambos riñones).
- Si padece Enfermedad del hígado.
- Si padece Problemas de corazón.
- Si padece Diabetes.
- Si padece Gota.
- Si tiene Niveles elevados de aldosterona.
- Si padece Lupus eritematoso (enfermedad del sistema inmune).
- Si tiene dolor o algún derrame en los ojos, o problemas de visión. Estos síntomas pueden ser indicativos de un aumento de la presión en su ojo y pueden aparecer entre horas y semanas después de tomar MicardisPlus. Si no se trata, puede conducir a un deterioro permanente de la visión.
- Si ha tenido cáncer de piel o si le aparece una lesión de la piel inesperada durante el tratamiento. Proteja la piel de la exposición al sol y a los rayos UV mientras esté tomando MicardisPlus.

El tratamiento con hidroclorotiazida puede causar un desequilibrio electrolítico en su cuerpo. Los síntomas característicos (del desequilibrio de líquido o electrolitos) incluyen sequedad de boca, debilidad, letargo (estado de somnolencia profunda y prolongada), inquietud, dolor o calambres musculares, náuseas y vómitos, fatiga de los músculos y un ritmo anormalmente rápido del corazón (más de 100 latidos por minuto). Si experimenta cualquiera de estos síntomas comuníquese a su médico.

Si va a ser sometido a una operación quirúrgica (cirugía) o a anestesia, debe informar que está tomando MICARDIS® PLUS.

La seguridad y eficacia de MICARDIS® PLUS no ha sido establecida aún en menores de 18 años de edad, por lo que no se recomienda su uso en esa población. Está indicado sólo para adultos.

Al igual que con todos los demás antagonistas de la angiotensina, telmisartán puede ser menos efectivo para disminuir la presión de la sangre en raza negra.

Siempre debe comunicarle a su médico si está utilizando medicamentos:

- Que contienen litio.
- Asociados con niveles bajos de potasio en sangre como por ej.: diuréticos, laxantes, corticosteroides, corticotropina (ACTH), anfotericina, penicilina G sódica, aspirina y sus derivados.
- Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal común que contienen potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina que pueden aumentar los niveles de potasio en sangre.
- Para el corazón (por ej.: digoxina, quinidina).
- Para trastornos mentales (por ej.: tioridazina, clorpromazina, levomepromazina)
- Otros utilizados para tratar la presión arterial alta, esteroides, analgésicos (por ej.: aspirina, ibuprofeno), medicamentos para el tratamiento del cáncer, gota, artritis y suplementos de vitamina D.

Tratamientos medicamentosos simultáneos: Comuníquese siempre a su médico si se encuentra utilizando o ha finalizado de utilizar recientemente otros medicamentos, inclusive los que no requieran de una receta para ser adquiridos. Su médico puede necesitar cambiar la dosis de esos otros medicamentos o tomar otras precauciones.

Otras precauciones:

- Se recomienda no utilizar MICARDIS® PLUS durante el embarazo, por lo tanto, debe comunicarle a su médico si quiere quedar embarazada o si queda embarazada mientras lo está utilizando.
- No es probable que MICARDIS® PLUS afecte su capacidad para conducir o utilizar maquinaria, sin embargo durante el tratamiento, pueden aparecer ocasionalmente mareos y cansancio.
- MICARDIS® PLUS contiene lactosa y sorbitol, si usted tiene intolerancia a algunos azúcares, consulte a su médico antes de utilizar MICARDIS® PLUS.

¿Cómo usar MICARDIS® PLUS?

La dosis habitual de MICARDIS® PLUS es de un comprimido al día cada 24 horas.

Puede tomarse junto con las comidas.

En pacientes con problemas de hígado la dosis diaria no debe superar los 40mg/12,5mg.

Si olvida tomar el medicamento, debe tomar la dosis tan pronto como lo recuerde en el mismo día. Si por el contrario, no toma su comprimido un día, tome su dosis usual al día siguiente. Nunca tome una dosis doble con el fin de compensar la dosis olvidada.

Posibles efectos adversos:

Al igual que todos los medicamentos, MICARDIS® PLUS puede tener efectos adversos, aunque solo algunas personas los padezcan.

Se han descrito: alteraciones de laboratorio (aumento de la creatinina, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la creatinina fosfoquinasa sanguínea, aumento del ácido úrico), alteración del ritmo/frecuencia cardíaco (arritmias cardíacas, taquicardia), mareos, pérdida brusca y transitoria de la conciencia, desvanecimiento, sensación de hormigueo

(parestesias), trastornos del sueño, insomnio, visión anormal, visión borrosa transitoria, vértigo (falta de estabilidad por sensación de movimiento del entorno o de uno mismo), alteraciones respiratorias (incluyendo neumonitis y edema pulmonar), disnea, diarrea, boca seca, gases (flatulencias), dolor abdominal, constipación, ardor o acidez estomacal (dispepsia), vómitos, trastornos hepáticos (función hepática anormal), angioedema (hinchazón de los labios, cara lengua), trastornos de la piel (eritema, prurito, rash, aumento de la transpiración), picazón (urticaria), dolor de espalda, espasmos musculares, dolor muscular (mialgia), dolor articular (artralgia), dolor de piernas, calambres en las piernas, alteración de las sustancias de la sangre (hipokalemia, hiponatremia, hiperuricemia), infecciones (bronquitis, faringitis, sinusitis), trastornos de la presión arterial (hipotensión ortostática: disminución repentina de la presión arterial al querer incorporarse), dolor de pecho, síntomas tipo gripe, dolor, impotencia (incapacidad para obtener o mantener una erección), ansiedad, depresión, insuficiencia renal incluyendo falla renal aguda.

En pacientes que toman solo telmisartan se han descrito adicionalmente: infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario (incluyendo cistitis), infección en la sangre (sepsis), alteraciones de la sangre (anemia, trombocitopenia, eosinofilia), reacciones alérgicas (anafilaxia) y de hipersensibilidad, aumento del potasio plasmático (hiperkalemia), e hipoglucemia (en pacientes diabéticos), trastornos cardíacos (bradicardia), malestar gástrico, alteraciones de piel (eczema, erupción por fármacos, erupción tóxica de la piel), dolor de tendones (síntomas similares a la tendinitis), debilidad (astenia), alteraciones de laboratorio (descenso de la hemoglobina).

En pacientes que toman solo hidroclorotiazida se han descrito adicionalmente: alteraciones de la sangre (anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea, leucopenia, neutropenia / agranulocitosis, trombocitopenia), vasculitis necrosante, reacciones alérgicas (anafilaxia), pérdida del control de la diabetes (aumento de azúcar en sangre), reducción del volumen intravascular, desbalance electrolítico, pérdida de apetito, aumento de glucosa plasmática (hiperglucemia), aumento de colesterol plasmático (hipercolesterolemia), disminución del magnesio en sangre (hipomagnesemia), aumento del calcio en sangre (hipercalcemia), aumento de azúcar en orina (glucosuria), nerviosismo, dolor de cabeza, enfermedad del ojo que cursa con dolor intenso (glaucoma agudo de ángulo estrecho), derrames oculares, trastornos gastrointestinales (inflamación del páncreas, malestar gástrico, náuseas), ictericia (coloración amarilla de piel y/o de los ojos), formación de ampollas o descamación en la capa superficial de la piel (necrólisis epidérmica tóxica), reacciones cutáneas similares al lupus eritematoso, inflamación de los vasos sanguíneos en piel (vasculitis cutáneas), aumento de la sensibilidad a la luz del sol (fotosensibilidad), reactivación del lupus eritematoso sistémico, debilidad, fiebre.

Si considera que alguno de los efectos adversos que padece es grave, o si aprecia algún otro efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Hidroclorotiazida y cáncer de piel información para pacientes

Los resultados de dos estudios epidemiológicos mostraron un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) que incluye al carcinoma basocelular y al carcinoma de células escamosas.

Se considera que esta asociación es dependiente de la dosis acumulada de hidroclorotiazida (HCTZ) a lo largo del tiempo y en general se ha visto con dosis elevadas acumuladas a largo plazo. No se ha observado un incremento en el riesgo de desarrollo de otros tipos de cáncer de piel.

Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se recomienda realizar revisiones periódicas e informar inmediatamente a su médico si observa cualquier lesión de la piel de reciente aparición o cambios recientes en lesiones ya existentes. Las lesiones cutáneas sospechosas se deben evaluar de forma rápida.

Se recomienda firmemente limitar la exposición a la luz solar y a los rayos ultravioletas y, en caso de exposición, utilizar protección solar adecuada.

SOBREDOSIFICACION:

Hay disponible información limitada sobre el tratamiento de la sobredosis con este medicamento. Las manifestaciones de sobredosificación más prominentes con telmisartan 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 glicósidos 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. Si sobreviene hipotensión, colocar al paciente en posición supina y administrarle sustitutos de sal y volumen intravascular de inmediato. Telmisartan no se elimina por hemodiálisis. El grado en que la hidroclorotiazida se elimina por hemodiálisis no ha sido aún establecido.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original para proteger de la humedad.

No almacenar a temperatura superior a 30° C.

PRESENTACION:

Envases con 28 comprimidos doble capa de 40/12,5 mg, 80/12,5 mg y 80/25 mg.

Bajo licencia de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Elaborado en: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Argentina:

Importado por:

BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Juana Azurduy 1534, C.A.B.A – Argentina. Tel. (011)-4704-8600

Director Técnico: Marcelo Ostrower, Farmacéutico y Bioquímico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.899

*“Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la
Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”*

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha última revisión:

V.13



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-45422991 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.16 16:42:38 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.16 16:42:38 -03:00

-----**Información Profesional**-----

**MICARDIS® PLUS
TELMISARTÁN
HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos**

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

Composición

1 comprimido contiene:

[1,1'-bifenil]-2-ácido carboxílico, 4'-[(1,4'dimetil-2'-propil[2,6-bi-1H-benzimidazol]-1'-il)metil] (= telmisartán)	40 u 80 mg
Hidroclorotiazida	12,5 mg

Excipientes: Povidona, meglumina, hidróxido de sodio, sorbitol, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, óxido férrico rojo (E172), almidón glicolato sódico, lactosa monohidratada, almidón de maíz.

o

1 comprimido contiene:

[1,1'-bifenil]-2-ácido carboxílico, 4'-[(1,4'dimetil-2'-propil[2,6-bi-1H-benzimidazol]-1'-il)metil] (= telmisartán)	80 mg
Hidroclorotiazida	25 mg

Excipientes: Povidona, meglumina, hidróxido de sodio, sorbitol, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, óxido férrico amarillo (E172), almidón glicolato sódico, lactosa monohidratada, almidón de maíz.

ACCION TERAPÉUTICA:

Antihipertensivo.

CÓDIGO ATC: C09DA

INDICACIONES:

Tratamiento de la hipertensión esencial.

Como tratamiento combinado a dosis fija, MICARDIS® PLUS está indicado en pacientes cuya presión arterial no está suficientemente controlada con monoterapia de telmisartán o hidroclorotiazida.

ACCION FARMACOLOGICA:

Mecanismo de acción

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 presión arterial en mayor grado que cada componente por separado. MICARDIS® PLUS, tomado una vez al día, reduce efectiva y permanentemente la presión arterial en todo el rango terapéutico.

Telmisartán

El telmisartán es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II del tipo 1 (AT1) que se toma por boca y es eficaz. Desplaza la angiotensina II con gran afinidad desde su lugar de unión al subtipo de los receptores AT1, responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II.

El telmisartán no tiene actividad agonista parcial en el receptor AT1. Se une selectivamente al receptor AT1, y la unión es prolongada. No muestra afinidad por otros receptores, ni siquiera por los AT2 ni por 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. El telmisartán disminuye el nivel plasmático de la aldosterona. No inhibe la renina plasmática humana ni bloquea los canales iónicos. No inhibe la enzima convertidora de angiotensina (quininasa II), la enzima que también degrada la bradiquinina; por lo tanto, no se espera que potencie los efectos adversos de la bradiquinina.

En el hombre, una dosis de 80 mg de telmisartán inhibe casi completamente el aumento de la presión arterial producido por la angiotensina II. El efecto inhibitorio del telmisartán se mantiene 24 horas y se registra aún a las 48 horas.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida es un diurético tiazídico. El mecanismo del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos no se conoce totalmente. Las tiazidas reabsorben los electrolitos por mecanismos tubulares renales, y esto aumenta directamente la eliminación de sodio y cloruros en cantidades casi iguales. La acción diurética de la hidroclorotiazida disminuye el volumen plasmático, aumenta la actividad de la renina plasmática, aumenta la secreción de la aldosterona con el consiguiente aumento de potasio en la orina y pérdida de bicarbonato y disminución del potasio sérico. Cabe suponer que, mediante el bloqueo del sistema de la renina-angiotensina-aldosterona, la coadministración de telmisartán tienda a revertir la pérdida de potasio asociada a estos diuréticos.

Con las hidroclorotiazidas, la diuresis se presenta a las 2 horas, y el efecto máximo se observa a las 4 horas aproximadamente, mientras que la acción se mantiene alrededor de 6-12 horas; el efecto antihipertensivo dura hasta 24 horas.

Farmacodinamia

Telmisartán

Después de la primera dosis de telmisartán, la actividad antihipertensiva se torna evidente dentro de las 3 horas en forma gradual. La reducción máxima de la presión arterial

generalmente se logra a las 4 semanas de empezado el tratamiento y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo.

El efecto antihipertensivo se mantiene constante 24 horas después de la ingesta e incluye las últimas 4 horas antes de la siguiente dosis, tal como se muestra en las mediciones ambulatorias de la presión arterial. Esto se ha confirmado por relaciones valle-pico uniformemente por encima del 80 % después de dosis de 40 y 80 mg en estudios clínicos controlados con placebo.

Hay una tendencia aparente hacia una relación entre la pauta posológica y el tiempo transcurrido hasta la recuperación de la presión arterial sistólica inicial. En este aspecto, los datos relativos a la presión arterial diastólica no son uniformes.

En pacientes hipertensos, el telmisartán reduce tanto la presión sistólica como la diastólica sin afectar la frecuencia cardíaca"). La eficacia antihipertensiva del telmisartán se ha comparado con la de agentes antihipertensivos como amlodipina, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida, losartán, lisinopril, ramipril y valsartán.

Después de la interrupción abrupta del tratamiento con telmisartán, la presión arterial retorna gradualmente a los valores previos al tratamiento en un período de varios días sin indicios de rebote.

Se ha demostrado en estudios clínicos que el tratamiento con telmisartán está asociado con reducciones estadísticamente significativas de la masa ventricular izquierda y del índice de masa ventricular izquierda en pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda.

Se ha demostrado en estudios clínicos (que incluyen comparadores tales como losartán, ramipril y valsartán) que el tratamiento con telmisartán está asociado con reducciones estadísticamente significativas de la proteinuria (incluidas la microalbuminuria y la macroalbuminuria) en pacientes con hipertensión y nefropatía diabética.

En estudios clínicos comparados, en los pacientes tratados con telmisartán la incidencia de tos seca fue significativamente más baja que en los que recibieron inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida inhibe la reabsorción del sodio principalmente en el túbulo distal, por lo que puede eliminarse un máximo de alrededor del 15 % del sodio filtrado por los glomérulos. El grado de eliminación de cloruros es prácticamente equivalente al de la eliminación de sodio. La eliminación de potasio también aumenta por la hidroclorotiazida y se determina esencialmente por la eliminación de potasio en el túbulo distal y el túbulo colector (aumento del intercambio iónico de sodio y potasio). Las dosis altas de hidroclorotiazida pueden aumentar la eliminación de bicarbonato como resultado de la inhibición de la anhidrasa carbónica, lo que produce la alcalinización de la orina.

El efecto salurético/diurético de la hidroclorotiazida no resulta afectado significativamente por la acidosis o la alcalosis.

Al principio, la tasa de filtración glomerular está levemente reducida.

Durante el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida, se reduce la eliminación de calcio a través de los riñones, lo que puede causar hipercalcemia.

En pacientes hipertensos, la hidroclorotiazida tiene un efecto antihipertensivo. Sin embargo, el mecanismo aún debe aclararse adecuadamente. Se ha argumentado, por ejemplo, que el efecto de los diuréticos tiazídicos en torno a la reducción del tono vascular se debe a una disminución de la concentración de sodio en la pared vascular y, por ende, a un menor grado de respuesta a la norepinefrina.

En pacientes con insuficiencia renal crónica (depuración de creatinina menor que 30 ml/min y/o creatinina sérica por encima de 1,8 mg/100 ml), la hidroclorotiazida prácticamente no tiene efecto alguno.

En pacientes con diabetes insípida renal y sensible a la vasopresina (ADH), la hidroclorotiazida tiene un efecto antidiurético.

Estudios clínicos

Prevención de morbilidad y mortalidad

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) comparó los efectos de telmisartan, ramipril y la combinación de telmisartan y ramipril sobre los resultados cardiovasculares en 25620 pacientes de 55 años o más, con antecedentes de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, o diabetes mellitus acompañado de evidencia de daño en órganos finales (ej. Retinopatía, hipertrofia del ventrículo izquierdo, macro- o microalbuminuria), que representa una amplia sección de los pacientes de alto riesgo cardiovascular.

Los pacientes fueron randomizados a uno de los siguientes tres grupos de tratamiento: telmisartan 80 mg (n=8542), ramipril 10 mg (n=8576), o la combinación de telmisartán 80 mg más ramipril 10 mg (n=8502). El tiempo de seguimiento y observación promedio fue 4.5 años. La población estudiada fue 73% masculinos, 74% caucásicos, 14% asiáticos y 43% tenían 65 años de edad o más. Aproximadamente el 83 % de los pacientes tenía hipertensión: 69% de los pacientes presentaban antecedentes de hipertensión al momento de randomización y un 14% adicionales presentaban mediciones de presión arterial superiores a 140/90mm Hg. Al inicio, el porcentaje total de pacientes con antecedentes de diabetes fue de 38% y un adicional 3% presentó niveles de glucosa plasmática en ayunas elevados. El tratamiento al inicio incluyó ácido acetil salicílico (76%), estatinas (62%), beta bloqueantes (57%), bloqueadores de los canales de calcio (34%), nitratos (29%) y diuréticos (28%).

El punto de evaluación primario fue una combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no-fatal, accidente cerebrovascular no fatal, u hospitalización por falla cardíaca congestiva.

La adherencia al tratamiento fue mejor para telmisartan que para ramipril o la combinación de telmisartan y ramipril, a pesar de que la población del estudio había sido pre-evaluada para determinar la tolerancia al tratamiento con un inhibidor de la ECA. El análisis de los eventos adversos que llevaron a la interrupción permanente del tratamiento y de los eventos adversos serios, mostró que la tos y el angioedema fueron reportados menos frecuentemente en pacientes tratados con telmisartan que en pacientes tratados con ramipril, mientras que hipotensión fue reportado en pacientes con telmisartan más frecuentemente.

Telmisartan presentó eficacia similar a ramipril en cuanto a la disminución del punto de evaluación primario. La incidencia del punto de evaluación primario fue similar en los grupos de telmisartan (16.7%), ramipril (16.5%) y la combinación telmisartan más ramipril (16.3%). La tasa de riesgo para telmisartan vs ramipril fue 1.01 (97.5% IC 0.93 – 1.10, p (no inferioridad) = 0.0019). Se determinó que el efecto del tratamiento persistió luego de las correcciones para las diferencias en la presión arterial sistólica al inicio y durante un período de tiempo. No hubo diferencia en el punto de evaluación primario basado en edad, sexo, raza, tratamientos iniciales o enfermedad pre-existente.

También se determinó que Telmisartán fue similarmente efectivo a ramipril en varios puntos de evaluación secundarios pre-especificados, incluyendo una combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, punto de evaluación primario en el estudio de referencia HOPE (the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), que había investigado el efecto de ramipril vs placebo. La tasa de riesgo de telmisartan vs ramipril para esta evaluación de punto final en ONTARGET fue 0.99 (97.5% IC 0.90 – 1.08, p (no inferioridad) = 0.0004).

Combinar telmisartan con ramipril no agregó mayor beneficio sobre ramipril o telmisartan solos. Adicionalmente hubo una incidencia significativamente mayor de hipercalemia, falla renal, hipotensión, y síncope en el grupo combinado. Por lo tanto el uso de una combinación de telmisartan y ramipril no está recomendado en esta población.

Los estudios epidemiológicos demostraron que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida disminuye el riesgo de morbilidad y mortalidad por afecciones cardiovasculares.

FARMACOCINETICA:

La administración concomitante de telmisartan e hidroclorotiazida no afecta la farmacocinética de cada droga individual.

Absorción:

Telmisartan: el pico de concentración plasmática se alcanza 0,5 - 1,5 horas luego de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta de telmisartan 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 de la 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 telmisartan 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 telmisartan administrado por vía oral no es lineal dentro del intervalo de 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,

Telmisartan: 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.

Hidroclorotiazida: tiene 64 % de unión a proteínas plasmáticas y su volumen aparente de distribución es de 0,8 – 0,3 l/kg.

Biotransformación y excreción:

Telmisartán: Después de la administración intravenosa u oral de telmisartán radiomarcado C14, la mayor parte de la dosis (>97 %) se eliminó en las heces por excreción biliar. En la orina se encontraron únicamente cantidades ínfimas.

El telmisartán se metaboliza por conjugación para formar un acilglucurónido farmacológicamente inactivo. El glucurónido del compuesto original es el único metabolito identificado en humanos.

Después de una dosis única de telmisartán radiomarcado C14, el glucurónido representa aproximadamente el 11 % de la radioactividad plasmática. Las isoenzimas del citocromo P450 no intervienen en el metabolismo del telmisartán. La depuración plasmática total después de la administración oral es >1500 ml/min. La vida media de eliminación terminal fue > 20 horas.

Hidroclorotiazida: La hidroclorotiazida no se metaboliza en humanos y se elimina casi en su totalidad como droga inalterada en la orina. Alrededor del 60 % de la dosis oral se elimina como droga inalterada dentro de las 48 horas. La depuración renal es de alrededor de 250-300 ml/min. La vida media de eliminación terminal es de 10 a 15 horas.

Farmacocinética en poblaciones específicas

Pacientes adultos mayores

La farmacocinética de telmisartan no difiere entre los pacientes ancianos y los menores de 65 años. En pacientes de edad más avanzada, debe tenerse en cuenta la posibilidad de una insuficiencia renal.

Sexo (género)

Las concentraciones de telmisartan 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 observó una tendencia al aumento de la concentración plasmática de la hidroclorotiazida en la mujer más que en el hombre, pero el dato no se consideró clínicamente relevante.

Pacientes con insuficiencia renal

La excreción renal no contribuye a la depuración de telmisartan. En base a 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. Telmisartan 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.

TOXICOLOGÍA

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

Hallazgos toxicológicos bien conocidos correspondientes a estudios preclínicos con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II fueron: una reducción de los parámetros de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito), alteraciones de la hemodinamia 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 túbulo renales. Se considera que estos hallazgos obedecen a la actividad farmacológica de telmisartan.

Telmisartan no mostró evidencia de mutagenicidad ni actividad clastogénica relevante en los estudios *in vitro*, ni evidencia de carcinogenicidad en ratas y ratones. Estudios con hidroclorotiazida han demostrado evidencia equívoca de efecto genotóxico o carcinógeno 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 neoplasias.

No hay evidencia de potencial teratogénico o embriogénico para telmisartan e hidroclorotiazida administrados como entidades únicas o en combinación. A niveles de dosis tóxicas, sin embargo, los estudios preclínicos indicaron algún potencial de peligro de telmisartan al desarrollo fetal (aumento del número de resorciones tardías en conejos) y al desarrollo posnatal de la descendencia: bajo peso corporal, retardo en la apertura de los ojos y mortalidad elevada.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Adultos

MICARDIS PLUS se debe tomar una vez al día. La dosis de telmisartán se puede aumentar antes de cambiar por MICARDIS PLUS. Se puede considerar el cambio directo de monoterapia por tratamiento de combinación a dosis fija.

- MICARDIS PLUS 40/12,5 mg se puede administrar a pacientes cuya presión arterial no está suficientemente controlada con MICARDIS 40 mg o hidroclorotiazida.
- MICARDIS PLUS 80/12,5 mg se puede administrar a pacientes cuya presión arterial no está suficientemente controlada con MICARDIS 80 mg o con MICARDIS PLUS 40/12,5 mg.

- MICARDIS PLUS 80/25 mg se puede administrar a pacientes cuya presión arterial no está suficientemente controlada con MICARDIS PLUS 80/12,5 mg o a pacientes que fueron estabilizados con monoterapia de telmisartán y de hidroclorotiazida por separado.

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

El máximo efecto antihipertensivo con MICARDIS PLUS generalmente se alcanza a las 4-8 semanas de empezado el tratamiento.

De ser necesario, MICARDIS PLUS se puede administrar con otros fármacos antihipertensivos.

Hubo buena tolerancia y efecto en pacientes tratados por hipertensión severa con telmisartán en dosis máximas de 160 mg como monoterapia y combinado con hidroclorotiazida 12,5-25 mg diarios.

Modo de administración

MICARDIS PLUS se puede tomar con la comida o lejos de ella.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

MICARDIS PLUS no se debe administrar a pacientes con disfunción renal grave (depuración de la creatinina [CrCl] < 30 ml/min) debido al componente hidroclorotiazida. Para esta población se prefiere administrar diuréticos de asa en lugar de tiazidas. La experiencia con pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada es escasa, pero no indicadora de efectos renales adversos y, por lo tanto, no se considera necesario modificar la dosis. Se recomienda controlar la función renal periódicamente.

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la dosis no debe superar la de MICARDIS® PLUS 40/12,5 mg una vez por día. MICARDIS® PLUS está contraindicado para pacientes con insuficiencia hepática grave. Los diuréticos tiazídicos se deben usar con precaución en los pacientes con alteración de la función hepática.

Adultos mayores

No es necesario modificar la dosis. En pacientes de edad avanzada (≥65 años), debe tenerse en cuenta la posibilidad de una insuficiencia renal.

Niños y adolescentes

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de MICARDIS® PLUS en los menores de 18 años. El uso de MICARDIS® PLUS en niños y adolescentes no está recomendado.

CONTRAINDICACIONES:

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

- Insuficiencia hepática severa, 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
- Hipokalemia refractaria, hipercalcemia.
- Colestasis y trastornos obstructivos biliares.
- Hiponatremia resistente al tratamiento
- Hipovolemia
- Hiperuricemia/gota sintomática
- El uso concomitante de MICARDIS PLUS® con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (Índice de filtrado glomerular <60ml/min/1.73 m²).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Embarazo

Los antagonistas del receptor de angiotensina II no se deben administrar como tratamiento inicial durante el embarazo.

A menos que continuar con la terapia se considere como esencial, pacientes planeando quedar embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, que posean un perfil de seguridad establecido en embarazo.

Cuando se diagnostica embarazo, el tratamiento con antagonistas del receptor de angiotensina II debe suspenderse de inmediato, y de ser apropiado, deberá ser iniciada una terapia alternativa.

Insuficiencia hepática

MICARDIS PLUS no se debe administrar a pacientes con colestasis, obstrucción biliar o insuficiencia hepática grave porque el telmisartán se elimina, en su mayor parte, en la bilis. Es probable que estos pacientes tengan menor depuración hepática de telmisartán.

MICARDIS PLUS se debe administrar con precaución en los pacientes con insuficiencia de la función hepática o hepatopatía progresiva porque una mínima alteración del equilibrio de fluidos y electrolitos puede causar coma hepático. No se han hecho estudios clínicos 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 funcionando 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)(ver Contraindicaciones). 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 azotemia 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 (incluida 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 la renina Aliskiren, a 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, hiperazotemia, oliguria, y raramente, 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 inicio 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.

Si bien puede aparecer hipokalemia por la administración de diuréticos tiazídicos, el tratamiento concurrente con telmisartán puede disminuirla.

El riesgo es mayor en los pacientes con cirrosis hepática, con diuresis intensa, en los que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en los que reciben tratamiento concomitante con corticoesteroides o ACTH (corticotropina). Al contrario, el antagonismo de los receptores de la angiotensina II (AT1) por el componente telmisartán de MICARDIS PLUS puede producir hiperkalemia. Si bien no se ha documentado ningún caso de hiperkalemia clínicamente significativo con la administración de MICARDIS PLUS, entre los factores de riesgo hay que mencionar insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus. Los diuréticos que ahorran potasio, los suplementos de potasio y los sustitutos potásicos de la sal se deben co-administrar con precaución con MICARDIS PLUS.

No se han informado indicios de reducción o prevención de la hiponatremia por la acción de MICARDIS PLUS. Por lo general, la carencia de cloruros es leve y no necesita tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la eliminación de calcio en la orina y provocar un aumento leve e intermitente del calcio en suero sin trastornos evidentes del metabolismo del calcio. La hipercalcemia marcada puede indicar un hiperparatiroidismo oculto. La administración de tiazidas se debe interrumpir antes de hacer pruebas de la función paratiroidea.

Se ha demostrado que las tiazidas aumentan la eliminación de magnesio en la orina, lo que puede causar hipomagnesemia.

Diabetes mellitus

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 bloqueadores de los receptores de angiotensina o los inhibidores de la ECA. 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 MICARDIS® PLUS.

Otros

Como sucede con cualquier tratamiento antihipertensivo, una reducción excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica podría resultar en infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

General

Se puede presentar reacción de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida en el paciente con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial, pero es más probable que se presente en el paciente con tales antecedentes.

Se han informado casos de exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico con la administración de diuréticos tiazídicos.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo estrecho

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática, dando lugar a derrame coroideo y defecto del campo visual, 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.

Cáncer de piel no melanoma

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

Se debe informar a los pacientes tratados con hidroclorotiazida del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa.

Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias.

Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

Sodio

MICARDIS® PLUS comprimidos contienen menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, son esencialmente "sin sodio".

Lactosa

MICARDIS® PLUS comprimidos de 40/12,5 mg y 80/12,5 mg contienen 112 mg de lactosa monohidratada en cada comprimido.

MICARDIS® PLUS comprimidos de 80/25 mg contienen 99 mg de lactosa monohidratada en cada comprimido.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa total o absorción insuficiente de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Sorbitol

MICARDIS® PLUS comprimidos de 40/12,5 mg contienen 169 mg de sorbitol en cada comprimido.

MICARDIS® PLUS comprimidos de 80/12,5 mg y 80/25 mg contienen 338 mg de sorbitol en cada comprimido.

El sorbitol es una fuente de fructosa. El uso de MICARDIS® PLUS comprimidos de 80/12,5 mg y 80/25 mg no está recomendado en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa.

Fertilidad, embarazo y lactancia:**Embarazo*****Telmisartan:***

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 diagnostique un embarazo, el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, deberá interrumpirse inmediatamente y si es apropiado, deberá iniciarse una terapia alternativa. El uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II esta contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Estudios no-clínicos con telmisartan no indicaron efecto teratogénico, pero si 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 cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que posea un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo.

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 control 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 posible hipotensión.

Hidroclorotiazida

La experiencia acumulada con hidroclorotiazida en el embarazo es escasa, especialmente durante el primer trimestre.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Considerando el mecanismo de acción farmacológico de la hidroclorotiazida, la administración durante el segundo y el tercer trimestre puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y tener efectos en el feto y el recién nacido, por ej., ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no se debe administrar para el tratamiento de edema gestacional, hipertensión gestacional y preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria sin beneficios para el curso de la enfermedad.

Tampoco se debe administrar para el tratamiento de la hipertensión esencial en embarazadas, salvo para los casos en los que no se puede sustituir con otro tratamiento.

Lactancia

Se desconoce si telmisartán pasa a la leche materna, por lo que MICARDIS PLUS se encuentra contraindicado en la lactancia. Estudios en animales han mostrado excreción del telmisartan en la leche. Las tiazidas aparecen en la leche y podrían inhibir la lactancia.

Fertilidad:

No se han realizado estudios sobre la fertilidad en humanos.

No se observó un efecto del Telmisartán e Hidroclorotiazida en estudios preclínicos de fertilidad masculina y femenina.

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 tener en cuenta que durante el tratamiento antihipertensivo ocasionalmente podrían ocurrir mareos y somnolencia. La capacidad para conducir vehículos o trabajar puede verse afectada si no se toman las precauciones adecuadas.

Interacciones*Interacciones relacionadas con telmisartán*

Se ha informado casos de aumento reversible de la concentración sérica de litio y de mayor toxicidad durante la administración concomitante de litio e IECA, y también de antagonistas de los receptores de la angiotensina II, lo que incluye el telmisartán. Además, la eliminación del litio vía renal disminuye con la administración de tiazidas, de manera que el riesgo de toxicidad por litio podría aumentar con MICARDIS PLUS. La administración concomitante de litio y MICARDIS PLUS debe ser controlada por el médico, así como el nivel sérico de litio durante el tratamiento conjunto.

El efecto reductor del nivel de potasio que tiene la hidroclorotiazida es atenuado por el efecto ahorrativo de potasio que tiene el telmisartán. Sin embargo, se podría prever que este efecto de la hidroclorotiazida en el potasio sérico fuera potenciado por otros fármacos relacionados con pérdida de potasio e hipokalemia (por ej., otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticoesteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, ácido salicílico y sus derivados).

Si se deben coadministrar estos fármacos con MICARDIS® PLUS, se recomienda monitorear el nivel de potasio en plasma.

Al contrario, según la experiencia con otros fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina, la coadministración de diuréticos que ahorran potasio, suplementos de potasio, sustitutos potásicos de la sal u otros fármacos que pueden aumentar el nivel de potasio en suero (por ej., heparina sódica) puede aumentar el nivel de potasio sérico.

Si se deben coadministrar estos fármacos con MICARDIS PLUS, se recomienda monitorear el nivel de potasio en plasma.

Se recomienda monitorear el nivel de potasio en suero periódicamente cuando se administra MICARDIS PLUS con fármacos afectados por los niveles anómalos de potasio en suero, como los glucósidos de la digitalis, los agentes antiarrítmicos y los fármacos que causan taquicardia ventricular tipo torsades de pointes.

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), entre ellos, el ASA en dosis antiinflamatoria, los inhibidores de la COX-2 y los AINE no selectivos, puede causar insuficiencia renal aguda en pacientes deshidratados. Los compuestos que actúan en el sistema renina-angiotensina, como el telmisartán, pueden tener efectos sinérgicos. El paciente que recibe AINE y telmisartán debe ser correctamente hidratado y se le debe monitorear la función renal al empezar el tratamiento combinado. La coadministración de AINE puede disminuir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de las tiazidas en algunos pacientes.

El telmisartán puede aumentar el efecto hipotensivo de otros agentes antihipertensivos.

La coadministración de telmisartán no causó una interacción clínicamente significativa con digoxina, warfarina, hidroclorotiazida, glibenclamida, ibuprofeno, paracetamol, simvastatina y amlodipina. Se observó un aumento del 20 % en la concentración mínima media de la digoxina en plasma (39 % en un solo caso); por lo que se debe controlar periódicamente el nivel de digoxina en plasma.

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

Interacciones relacionadas con la hidroclorotiazida (HCT)

El efecto antihipertensivo de la HCT puede verse potenciado por otros diuréticos, agentes antihipertensivos, guanetidina, metildopa, antagonistas del calcio, inhibidores de la ECA, BRA, inhibidores de la recaptación de dopamina, bloqueadores de los receptores beta, nitratos, barbitúricos, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, vasodilatadores o por el consumo de alcohol.

Los salicilatos y otros antiinflamatorios no esteroideos (por ej. indometacina) pueden reducir el efecto antihipertensivo y diurético de la HCT. En pacientes que toman dosis altas de salicilatos, puede potenciarse el efecto tóxico de los salicilatos sobre el sistema nervioso central. En pacientes que presentan hipovolemia durante el tratamiento con HCT, la administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos puede provocar una insuficiencia renal aguda.

La coadministración de tiazidas (incluida la hidroclorotiazida) y alopurinol puede aumentar la frecuencia de las reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

La coadministración de tiazidas y amantadina puede aumentar el riesgo de reacciones adversas relacionadas con la amantadina.

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.

En el tratamiento concomitante con glicósidos cardíacos, debe recordarse que la sensibilidad miocárdica a los glicósidos cardíacos se verá incrementada por la hipokalemia y/o hipomagnesemia que se presente durante el tratamiento con HCT, lo cual potencia los efectos y los efectos adversos de estos glicósidos cardíacos.

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.

La administración concomitante de diuréticos tiazídicos y agentes citotóxicos (por ej. ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato) puede reducir la eliminación renal de agentes citotóxicos. Cabe esperar una mayor toxicidad sobre la médula ósea (especialmente granulocitopenia).

Los agentes anticolinérgicos (atropina, biperideno) pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos. Esto se debe, probablemente, a una disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciado estomacal. En cambio, los medicamentos procinéticos como la cisaprida pueden reducir la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos.

Los diuréticos aumentan los niveles de litio en plasma. Dado que la administración concomitante de HCT y litio hace que se potencien los efectos cardio- 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.

La HCT puede potenciar o prolongar el efecto de los relajantes musculares similares al curare. En los casos en que no es posible interrumpir el tratamiento con HCT antes del uso de relajantes musculares similares al curare, se debe informar al anestesiista sobre el tratamiento con HCT.

El uso concomitante de colestiramina o celestipol reduce la absorción de HCT. Sin embargo, puede minimizarse la interacción mediante la dosificación escalonada de hidroclorotiazida y de resinas, de modo que la hidroclorotiazida se administre al menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de las resinas.

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.

Durante la administración concomitante con sales de calcio, puede presentarse hipercalcemia debido al aumento de la recaptación tubular del calcio.

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.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

La incidencia general de eventos adversos reportada con MICARDIS® PLUS resultó comparable a la reportada para telmisartan solo en estudios randomizados y controlados incluyendo 1471 pacientes que recibieron telmisartan más HCTZ (835) o telmisartan (636).

No se encontró relación entre efectos adversos y la dosis, ni tampoco correlación con género, edad o raza de los pacientes.

Resumen tabulado de reacciones adversas

A continuación se muestran las reacciones adversas informadas en los estudios clínicos con telmisartán más hidroclorotiazida, clasificadas por órgano y sistema. Las reacciones adversas que no se observaron en los estudios clínicos con telmisartán más hidroclorotiazida pero que se prevén durante el tratamiento con MICARDIS® PLUS tomando en cuenta la experiencia con telmisartán o hidroclorotiazida como monoterapia, se presentan en la tabla a continuación, clasificadas por sistema y órgano del MedDRA, y términos preferentes del MedDRA.

<u>Sistema/órgano</u>	<u>Reacciones adversas</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>	bronquitis ¹
	faringitis ¹
	sinusitis ¹
	infección del tracto respiratorio superior ²
	infección de las vías urinarias ²
	cistitis ²
	sepsis (incluye desenlace mortal) ²
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos los quistes y pólipos)	carcinoma basocelular ³
	carcinoma de células escamosas de piel ³
	carcinoma de células escamosas de labio ³
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	anemia ²
	trombocitopenia ²
	púrpura trombocitopénica ³
	eosinofilia ²
	anemia aplásica ³
	anemia hemolítica ³
	insuficiencia de médula ósea ³
	leucopenia ³
	agranulocitosis ³
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	lupus eritematoso ^{*,1}
	vasculitis necrosante ³
	reacción anafiláctica ^{2,3}
	hipersensibilidad ²
Trastornos del sistema endocrino	control insuficiente de la diabetes mellitus ³
Trastornos metabólicos y nutricionales	hipokalemia ¹
	hiponatremia ¹
	hiperuricemia ¹
	hiperkalemia ²
	hipoglucemia (en pacientes diabéticos) ²
	hipovolemia ³
	desequilibrio electrolítico ³
disminución del apetito ³	

	hiperglucemia ³
	hiperlipidemia ³
	hipomagnesemia ³
	hipercalcemia ³
	alcalosis hipoclorémica ³
	glucosuria ³
Trastornos psiquiátricos	angustia ¹
	depresión ¹
	inquietud ³
Trastornos del sistema nervioso	mareo ¹
	síncope (desvanecimiento) ¹
	parestesia ¹
	trastorno del sueño ¹
	insomnio ¹
	cefalea ³
Trastornos visuales	discapacidad visual ¹
	visión borrosa ¹
	glaucoma de ángulo cerrado ³
	derrame coroideo ³
Trastornos del oído y el laberinto	vértigo ¹
Trastornos cardíacos	arritmia ¹
	taquicardia ¹
	bradicardia ²
Trastornos vasculares	hipotensión ¹
	hipotensión ortostática ¹
Trastornos respiratorios, de tórax y mediastino	disnea ¹
	dificultad respiratoria ¹
	Neumonitis ¹
	edema pulmonar ¹
Trastornos gastrointestinales	diarrea ¹
	sequedad de boca ¹
	flatulencia ¹
	dolor abdominal ¹
	constipación ¹
	dispepsia ¹
	vómitos ¹
	gastritis ¹
	malestar abdominal ^{2,3}
	pancreatitis ³
	náuseas ³
Trastornos hepatobiliares	alteración de la función hepática / trastorno hepático ^{§,1}
	ictericia (colestasis intrahepática) ³
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Angioedema (con desenlace mortal) ¹
	eritema ¹
	prurito ¹
	exantema ¹

	hiperhidrosis ¹
	urticaria ¹
	eccema ²
	erupción provocada por fármacos ²
	erupción epidérmica tóxica ²
	necrólisis epidérmica tóxica ³
	síndrome similar al lupus (lupus cutáneo eritematoso provocado por fármacos) ³
	reacción de fotosensibilidad ³
	eritema multiforme ³
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	dolor de espalda ¹
	espasmos musculares (calambres en las piernas) ¹
	mialgia ¹
	artralgia ¹
	dolor en las extremidades (dolor de piernas) ¹
	dolor de tendones (síntomas similares a los de la tendinitis) ²
Trastornos renales y urinarios	insuficiencia renal (incluida la lesión renal aguda ¹)
Trastornos del sistema reproductor y mamarios	disfunción eréctil ¹
Trastornos generales y afecciones del lugar de la administración	dolor de pecho ¹
	enfermedad similar a la gripe ¹
	dolores ¹
	astenia (debilidad) ^{2,3}
	pirexia ³
Laboratorio	aumento del ácido úrico en sangre ¹
	aumento de la creatinina en sangre ¹
	aumento de las enzimas hepáticas ¹
	aumento de la creatinina fosfocinasa en sangre ¹
	disminución de la hemoglobina ²

¹ Reacciones adversas de la CDF telmisartán + hidroclorotiazida

² Reacciones adversas de la monoterapia de telmisartán en la indicación de hipertensión o en pacientes de 50 años o más con alto riesgo de presentar eventos cardiovasculares

³ Reacciones adversas de la monoterapia de hidroclorotiazida

* Según la experiencia posventa

§ La mayoría de los casos de alteración de la función hepática / trastornos hepáticos causados por telmisartán conocidos por la experiencia posventa se presentaron en Japón, donde estas reacciones adversas son más probables

Sobredosificación

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 glicósidos digitálicos o ciertas drogas antiarrítmicas.

No existe información sobre el tratamiento para la sobredosificación con MICARDIS® PLUS. 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. Si sobreviene hipotensión, colocar al paciente en posición supina y administrarle sustitutos de sal y volumen intravascular de inmediato. Telmisartan no se elimina por hemodiálisis. El grado en que la hidroclorotiazida se elimina por hemodiálisis no ha sido aún establecido.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original para proteger de la humedad.

No almacenar a temperatura superior a 30° C.

PRESENTACION:

Envases con 28 comprimidos doble capa de 40/12,5 mg, 80/12,5 mg y 80/25 mg.

Bajo licencia de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Elaborado en: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Importado por:

BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Juana Azurduy 1534, C.A.B.A – Argentina. Tel. (011)-4704-8600

Director Técnico: Marcelo Ostrower, Farmacéutico y Bioquímico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.899

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha última revisión:

V.13



INDELICATO Silvina Marcela
CUIL 27259674757
Boehringer Ingelheim,
Todos los derechos reservados.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-45422991 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.09.16 16:43:06 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.09.16 16:43:08 -03:00