

SACTAN® D

TELMISARTAN 40 mg; HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg COMPRESIONADOS BICAPA
TELMISARTAN 80 mg; HIDROCLOROTIAZIDA 12,500 mg BICAPA
TELMISARTAN 80 mg; HIDROCLOROTIAZIDA 25,000 mg

Venta Bajo Receta
Industria Argentina

FÓRMULAS

SACTAN D 40/12,500

Cada comprimido bicapa contiene: Telmisartan 40,000 mg; Hidroclorotiazida 12,500 mg; Excipientes: Meglumina 12,500 mg; Celulosa Microcristalina 284,225 mg; Povidona K30 3,750 mg; Manitol 45,500 mg; Almidón Glicolato Sódico 19,50 mg; Crospovidona 16,250 mg; Hidróxido de Sodio 3,525 mg; Lactosa 112,000 mg; Almidón pregelatinizado 6,250 mg; Óxido de hierro rojo 0,500 mg; Estearato de magnesio 9,000 mg.

SACTAN D 80/12,500

Cada comprimido bicapa contiene: Telmisartan 80,000 mg; Hidroclorotiazida 12,500 mg; Excipientes: Meglumina 25,000 mg; Celulosa Microcristalina 475,470 mg; Povidona K30 7,500 mg; Manitol 91,000 mg; Almidón Glicolato Sódico 29,500 mg; Crospovidona 32,500 mg; Hidróxido de Sodio 7,050 mg; Lactosa 112,000 mg; Almidón pregelatinizado 6,250 mg; Óxido de hierro amarillo 0,500 mg; Estearato de magnesio 9,000 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Indicaciones: Hipertensión arterial.
Cód. ATC: C09DA07

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión esencial, en pacientes cuya presión arterial no es controlada adecuadamente con telmisartán o hidroclorotiazida en forma individual.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

SACTAN D 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. SACTAN D, tomado una vez al día, reduce efectivamente y permanentemente la presión arterial en todo el rango terapéutico. Telmisartán es un antagonista específico del receptor AT 1 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 aminorada parcial sobre el receptor AT 1. La unión de telmisartán al receptor AT 1 es profunda. 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 ácidos grasos disminuyen con la administración de telmisartán. Telmisartán también reduce la renina plasmática humana en bloques que 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 inhibidor de telmisartán es mantenido por 24 horas y puede registrarse 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 presión arterial generalmente se alcanza a las 4 semanas y es sostenida durante la terapia a largo plazo.

El efecto antihipertensivo persiste constante por 24 horas luego de la ingesta diaria de 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 acción antihipertensiva del telmisartán ha sido comparada con drogas antihipertensivas como lisinapril, ramipril, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida, lisartán, 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.

Prevención de morbilidad y mortalidad

GLOBALNET (Ongoing Telmisartán Alone and Combination with Ramipril International Trial) comparó los efectos de telmisartán, ramipril y la combinación de telmisartán y ramipril sobre los resultados cardiovasculares en 25620 pacientes de 55 años o más, con antecedentes de enfermedad coronaria, infarto, enfermedad vascular periférica, o diabetes mellitus acompañado de evidencia de daño en órganos finales (ej. Retinopatía, nefropatía, insuficiencia renal, o miocardiopatía).

Los pacientes fueron randomizados a uno de los siguientes tres 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). El tiempo de seguimiento y observación promedio fue 4,5 años. La población estudiada fue de 75% hombres, 24% mujeres, 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 10% de los pacientes tenían antecedentes de diabetes mellitus. El resultado principal del estudio 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, un hospitalización por falla cardíaca congestiva.

Los resultados mostraron que la administración de telmisartán para ramipril o la combinación de telmisartán y ramipril, a pesar de que la población del estudio había sido pre-evaluada para la tolerancia al tratamiento con un inhibidor de la ECA. Los análisis de los eventos adversos que llevaron a la discontinuación permanente del tratamiento y los eventos adversos serios mostraron que los tos y el angioedema fueron reportados menos frecuentemente en los pacientes que recibieron telmisartán en comparación con ramipril, mientras que hipotensión fue reportada en pacientes con telmisartán más frecuentemente.

Telmisartán 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 telmisartán (16.7%), ramipril (16.5%) y la combinación (telmisartán más ramipril (16.3%). La tasa de riesgo para telmisartán y ramipril fue de 0.93 (IC de 0.89 a 0.97) (no inferioridad) y 0.0019. Se encontró que el efecto del tratamiento persistió luego de las correcciones para las diferencias en la presión sistólica sanguínea 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 encontró 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 telmisartán vs ramipril para esta evaluación de punto final en HOPE fue de 0.97 (IC de 0.93 a 1.01) (no inferioridad) y 0.0019. Se combinó telmisartán con ramipril no agregó mayor beneficio sobre ramipril o telmisartán solos. Adicionalmente hubo una incidencia significativamente mayor de hipocalcemia, falla renal, hipotensión, y síncope en el grupo combinado. Por lo tanto, el uso de una combinación de telmisartán y ramipril no está recomendado en esta población.

La 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, y con el consecuente aumento de la excreción urinaria de potasio y bicarbonato, y disminución del potasio sérico. El tratamiento con telmisartán, metoprolol, o micardipilina en la angiotensina-aldosterona, la co-administración de telmisartán tiende a revertir la pérdida de potasio asociada con el diurético. Con hidroclorotiazida, la diuresis se inicia en 2 horas y el efecto máximo se alcanza al cabo de unas 4 horas, mientras que la acción tiene una duración aproximada de 6-12 horas.

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

FARMACOCINÉTICA

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

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 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 en telmisartán con o sin comida, como en 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 de dosis 20 - 160 mg con aumentos más que proporcionales de las concentraciones en plasma (C_{max} y AUC) con dosis progresivamente mayores. No - hay una acumulación plasmática significativa luego de la administración repetida.

Hidroclorotiazida: Luego de la administración oral de SACTAN D, 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 ácido. Su volumen aparente de distribución es de aproximadamente 500 litros, lo cual indica penetración a los tejidos.

El metabolismo de las tiazidas. Se metaboliza por conjugación a una forma inactiva. Las tiazidas son diuréticos de acción rápida y de corta duración de acción. 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 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 observado 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. 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. Telmisartán no se elimina en la sangre por

Uñas

Otras: Como sucede con cualquier tratamiento antihipertensivo, una reducción excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica puede 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.

Interacción con la glucomonitoreo de ángulo estrecho

La administración de telmisartán puede causar una reacción idiosincrática, dando lugar a miopía aguda transitoria y glucomon 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 glucomon de ángulo estrecho puede llevar a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en la administración de tiazidas a 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 glucomon 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 de riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) (carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)) con la con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revise de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histopatológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM.

PRECAUCIONES

Efectos metabólicos y endocrinos

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Los pacientes diabéticos pueden 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 SACTAN D no se han descrito efectos o éstos han sido mínimos. En algunos pacientes tratados con tiazidas puede aparecer hiperuricemia o desencadenarse una gota aguda.

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 tiazidas, la sequedad de la 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 corticosteroides o corticopina (ACTH). En contraste, debido al efecto antagonista sobre los receptores de la angiotensina II (AT 1), podría ocurrir hiperkalemia. Si bien no se ha documentado una hiperkalemia clínicamente significativa con SACTAN D, los factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia incluyen insuficiencia renal y/o cardíaca y diabetes mellitus. Si se administran conjuntamente con SACTAN D otros fármacos que aumentan la superveniencia de potasio, o sustitutos de la sal conteniendo potasio, esto debe realizarse con precaución.

No existe evidencia de que SACTAN D 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 de 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.

Interacciones medicamentosas

Ha sido reportado el incremento observado 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 de litio es reducida por las tiazidas, por lo que el nivel de toxicidad de litio podría estar incrementado con SACTAN D. La co-administración simultánea de SACTAN D y litio sólo debe hacerse bajo supervisión médica. Se recomienda monitorizar los niveles de litio en pacientes tratados concomitantemente con SACTAN D.

El tratamiento con drogas que disminuyen los niveles de potasio sérico (por ej.: otros diuréticos kallureticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, carbamazepina, amfetamina, feniltoína, glucocorticoides, diuréticos osmóticos, potasio, o diuréticos) podría provocar respectivamente, hipo o hiperkalemia. Si estas drogas van a prescribirse simultáneamente con SACTAN D, se aconseja monitoreo de los niveles plasmáticos de potasio.

Se recomienda monitoreo periódico del nivel de potasio sérico en pacientes tratados con glucocorticoides digitales y antiarrítmicos y drogas que puedan disminuir potasio incrementando el efecto de otros antihipertensivos. La co-administración de telmisartán no resultó en una interacción de significancia clínica con: digoxina, warfarina, hidroclorotiazida, gliconamida, ibuprofeno, paracetamol, simvastatina y amlopiclina. Con digoxina se ha observado un incremento del 20% del promedio de los niveles plasmáticos valle (hasta 93% en un caso), pero no está sé de 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 puede reducir la diuresis, 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 SACTAN D 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_{max} del ramipril y ramiprilato. La relevancia clínica de esta observación es aún desconocida.

Drogas que podrían tener interacciones con diuréticos tiazídicos: alcohol, diuréticos osmóticos, pueden potenciar la hipertensión ortostática en caso de que ocurra.

Anti-diabéticos (tanto orales como insulínicos): pueden requerir un ajuste de la dosis de los mismos.

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

Glicósidos y colestestol: la absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de estos fármacos por disminución de la excreción. Si se prescriben suplementos de calcio, los niveles plasmáticos del mismo deben ser monitoreados y se deberá ajustar la dosis en caso necesario.

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

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

Las tiazidas pueden incrementar el riesgo de efectos adversos causados por amantadina. Pueden reducir la excreción renal de drogas miotóxicas (por ej.: ciclofosfamida, metotrexato), y potenciar los efectos de ciclofosfopresión.

Fertilidad, embarazo y lactancia

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 debe ser interrumpido 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 calcificación 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. Cuando se dilaga con seguridad 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 de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una ecografía de la cervice de los riñones y cráneo. Los niños cuyas madres han tomado antagonistas de los receptores de la angiotensina II deben ser monitoreados de cerca por posible hipotensión.

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en el sangre del cordón umbilical. Pueden ser causa de trastornos electrolíticos fetales y potencialmente de otras reacciones que se han producido en adultos. Se han notificado casos de trombocitopenia neonatal y de ictericia fetal. Se han notificado casos de trombocitopenia neonatal y de ictericia fetal. Se han notificado casos de trombocitopenia neonatal y de ictericia fetal. Se han notificado casos de trombocitopenia neonatal y de ictericia fetal.

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.

Uso en Pediatría

No se recomienda el uso de SACTAN D en niños y adolescentes hasta los 18 años de edad.

REACCIONES ADVERSA

La incidencia general de eventos adversos reportados con SACTAN D resultó comparable a la reportada para telmisartán solo en estudios randomizados

hemodilíctos. 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 telmisartán e hidroclorotiazida en ratas y perros normotensos, dosis que producían una exposición comparable a la del rango terapéutico clínico no dieron lugar a hallazgos adicionales no observados ya con la administración única de cada una de estas sustancias. No se observaron hallazgos toxicológicos de relevancia para el uso terapéutico en humanos.

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

Telmisartán 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 telmisartán 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 telmisartán 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.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

SACTAN D debe ser administrado una vez al día, la dosis de telmisartán podrá ser titulada al alza antes de cambiar a SACTAN D. El cambio directo de monoterapia a combinaciones fijas puede ser considerado.

En pacientes cuya presión arterial está inadecuadamente controlada por 25 mg de hidroclorotiazida una vez al día, puede cambiarse a SACTAN D (Telmisartán 80 mg/Hidroclorotiazida 12.5 mg o Telmisartán 80 mg/Hidroclorotiazida 25 mg) una vez al día.

SACTAN D 80/12,5 mg debe ser administrado a pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada por SACTAN D 80/12,5 mg o en pacientes quienes han sido previamente estabilizados con telmisartán e hidroclorotiazida dados separadamente.

El comprimido no debe ser fraccionado. Puede tomarse junto con las comidas. Ingerir inmediatamente después de extraído de su envase original. El efecto antihipertensivo máximo con SACTAN D se alcanza generalmente luego de 4 a 8 semanas del inicio del tratamiento.

Si fuera necesario, puede administrarse junto con otro antihipertensivo. Telmisartán 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.

Los antagonistas del receptor de angiotensina II no se deben iniciar durante el embarazo, a menos que continuar con la terapia se considere como esencial, pacientes planeando quedar embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos que posean un establecido perfil de seguridad 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

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 de 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 SACTAN D en pacientes con insuficiencia hepática.

Hipertensión renovascular

Existe riesgo aumentado de hipotensión severa e insuficiencia renal en pacientes con hipertensión renovascular (aumentado de la creatinina y nitrógeno uréico) cuando son tratados con drogas que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón

SACTAN D no debe ser empleado en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min). No existe experiencia con SACTAN D en pacientes con insuficiencia renal severa o recientemente trasplantados.

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.

Deplición de volumen intravascular

Con 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.

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 corticosteroides o corticopina (ACTH). En contraste, debido al efecto antagonista sobre los receptores de la angiotensina II (AT 1), podría ocurrir hiperkalemia. Si bien no se ha documentado una hiperkalemia clínicamente significativa con SACTAN D, los factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia incluyen insuficiencia renal y/o cardíaca y diabetes mellitus. Si se administran conjuntamente con SACTAN D otros fármacos que aumentan la superveniencia de potasio, o sustitutos de la sal conteniendo potasio, esto debe realizarse con precaución.

No existe evidencia de que SACTAN D 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 de 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.

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 SACTAN D.