

Micardis® HCT

telmisartana
hidroclorotiazida

Forma farmacêutica e apresentações

Comprimidos de MICARDIS HCT de 40 mg/12,5 mg: embalagens com 14 e 30 comprimidos.

Comprimidos de MICARDIS HCT de 80 mg/12,5 mg: embalagens com 14 e 30 comprimidos.

Comprimidos de MICARDIS HCT de 80 mg/25 mg: embalagens com 30 comprimidos.

USO ADULTO

USO ORAL

Composição

Cada comprimido de MICARDIS HCT 40 mg/12,5 mg contém:

telmisartana 40 mg
hidroclorotiazida 12,5 mg

Cada comprimido de MICARDIS HCT 80 mg/12,5 mg contém:

telmisartana 80 mg
hidroclorotiazida12,5 mg

Excipientes: hidróxido de sódio, povidona, meglumina, sorbitol, estearato de magnésio, lactose monoidratada, celulose microcristalina, óxido de ferro vermelho, amidoglicolato de sódio, amido.

Cada comprimido de MICARDIS HCT 80 mg/25 mg contém:

telmisartana 80 mg
hidroclorotiazida 25 mg

Excipientes: hidróxido de sódio, povidona, meglumina, sorbitol, estearato de magnésio, lactose monoidratada, celulose microcristalina, óxido férrico amarelo, amidoglicolato de sódio, amido.

Informação ao paciente

MICARDIS HCT é um medicamento destinado ao tratamento da hipertensão arterial.

Manter o medicamento em temperatura ambiente (15° C a 30° C). Proteger da luz.

PRODUTO SENSÍVEL À UMIDADE, SÓ RETIRAR O COMPRIMIDO DO BLISTER QUANDO FOR TOMÁ-LO. Manter o produto em sua embalagem original para proteger da umidade. O prazo de validade do produto é de 24 meses. Não tome remédio com prazo de validade vencido.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Caso ocorra esquecimento de dose, tome a próxima dose no horário habitual e sem alterar a posologia. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

MICARDIS HCT pode ser administrado com ou sem alimento.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

MICARDIS HCT é contraindicado no segundo e terceiro trimestres de gravidez e durante a amamentação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Tendo em vista que os comprimidos de MICARDIS HCT contêm em sua formulação a substância sorbitol, pacientes portadores de intolerância hereditária à frutose não devem tomar este medicamento.

MICARDIS HCT não deve ser usado em crianças e adolescentes menores de 18 anos, pois ainda não se estabeleceram a segurança e a eficácia nesta faixa etária.

Deve-se considerar que o tratamento anti-hipertensivo pode ocasionalmente causar tontura ou sonolência, portanto recomenda-se precaução ao dirigir ou operar máquinas.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

Informação técnica

Propriedades farmacológicas

MICARDIS HCT é uma combinação de um antagonista do receptor de angiotensina II (telmisartana) e um diurético tiazídico (hidroclorotiazida). A combinação desses princípios ativos exerce um efeito anti-hipertensivo adicional reduzindo a pressão arterial para um melhor nível do que o obtido com cada componente isolado.

MICARDIS HCT, administrado uma vez ao dia, na faixa de doses terapêuticas, promove redução efetiva e gradativa na pressão arterial.

A telmisartana é um antagonista específico dos receptores da angiotensina II (tipo AT₁), eficaz por via oral. A telmisartana desloca, com afinidade muito elevada, a angiotensina II de seus sítios de ligação no receptor AT₁, o qual é responsável pelas ações conhecidas da angiotensina II. A telmisartana não apresenta qualquer atividade agonista parcial no receptor AT₁ e liga-se seletivamente a esses receptores. Esta ligação é de longa duração. A telmisartana não apresenta afinidade por outros receptores, incluindo AT₂ e outros receptores AT menos característicos. A função destes receptores não é conhecida, nem os efeitos da possível superestimulação pela angiotensina II, cujos níveis são aumentados pela telmisartana. Os níveis de aldosterona plasmática são diminuídos pela telmisartana. A telmisartana não inibe a renina plasmática humana nem bloqueia canais iônicos. A telmisartana não possui efeito inibitório sobre a enzima conversora de angiotensina (quininase II), que também degrada a bradicinina. Portanto, não se espera uma potencialização de efeitos adversos mediados pela bradicinina.

No homem, uma dose de 80 mg de telmisartana inibiu quase completamente os aumentos de pressão arterial induzidos pela angiotensina II. Este efeito inibidor mantém-se durante

24 horas e pode ser detectado até 48 horas.

Após a administração da primeira dose de telmisartana, o início da atividade anti-hipertensiva ocorre gradualmente nas três primeiras horas. A redução máxima da pressão arterial é normalmente obtida 4-8 semanas após o início da terapêutica, mantendo-se durante o tratamento a longo prazo.

O efeito anti-hipertensivo permanece constante durante 24 horas após a administração, incluindo as últimas 4 horas antes da próxima dose, como foi demonstrado por medições ambulatoriais de pressão arterial. Este fato é confirmado por medidas feitas no ponto do efeito máximo e imediatamente antes da próxima dose (por um pico consistente acima de 80% verificado após doses de 40 e 80 mg de telmisartana, em estudos clínicos controlados com placebo).

Em pacientes hipertensos, a telmisartana reduz a pressão arterial diastólica e sistólica, sem afetar a frequência cardíaca. A sua eficácia anti-hipertensiva foi comparada a fármacos anti-hipertensivos, tais como anlodipino, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida, losartana, lisinopril, ramipril e valsartana.

Após a interrupção abrupta da administração de telmisartana, a pressão arterial retorna gradualmente aos valores anteriores ao tratamento, ao fim de vários dias, sem evidências de efeito-rebote.

A incidência de tosse seca foi significativamente menor em pacientes tratados com telmisartana do que naqueles tratados com inibidores da enzima conversora de angiotensina em estudos clínicos comparando diretamente os dois tratamentos anti-hipertensivos.

São atualmente desconhecidos os efeitos de telmisartana na mortalidade e morbidade cardiovasculares.

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico. O mecanismo do efeito anti-hipertensivo dos diuréticos tiazídicos não está totalmente elucidado. A tiazida influencia nos mecanismos tubulares renais de reabsorção de eletrólitos, aumentando diretamente a excreção de sódio e cloreto em quantidades aproximadamente equivalentes. A ação diurética da hidroclorotiazida reduz o volume plasmático, aumenta a atividade da renina plasmática, aumenta a secreção de aldosterona, com consequentes aumentos na perda de potássio e bicarbonato através da urina e diminuição de potássio sérico. Supõe-se que através do bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a co-administração de telmisartana tende a reverter a perda de potássio associada a esses diuréticos. Com hidroclorotiazida, o início da diurese ocorre em 2 horas e o efeito máximo ocorre em cerca de 4 horas, enquanto a ação persiste por aproximadamente 6 a 12 horas.

Estudos epidemiológicos demonstraram que o tratamento em longo prazo com hidroclorotiazida reduz o risco de mortalidade e morbidade cardiovascular.

São atualmente desconhecidos os efeitos da combinação de doses fixas de telmisartana/HCTZ na mortalidade e morbidade cardiovascular.

Propriedades Farmacocinéticas

A administração concomitante de hidroclorotiazida e telmisartana não interfere na farmacocinética de cada droga.

Absorção:

- telmisartana: o pico de concentração de telmisartana é atingido em 0,5 a 1,5 horas

após administração oral. A biodisponibilidade absoluta de 40 mg e 160 mg de telmisartana foi de 42% e 58%, respectivamente. A administração concomitante com alimentos reduz levemente a biodisponibilidade de telmisartana com a redução da área sob a curva de concentração plasmática x tempo (AUC) de cerca de 6% com o comprimido de 40 mg e cerca de 19% após a dose de 160 mg. Três horas após a administração, as concentrações plasmáticas são semelhantes, quer a telmisartana seja tomada em jejum, quer com alimentos.

Não é de se esperar que a pequena redução na AUC cause uma redução na eficácia terapêutica. A farmacocinética de telmisartana administrada por via oral não é linear na faixa de doses situada entre 20 e 160 mg, apresentando aumentos das concentrações plasmáticas (C_{max} e AUC) maiores que os proporcionais com o aumento das doses. A telmisartana não se acumula significativamente no plasma após doses repetidas.

- hidroclorotiazida: após administração oral de MICARDIS HCT, os picos de concentração de hidroclorotiazida são alcançados em aproximadamente 1,0 a 3,0 horas após a administração. Baseada na excreção renal acumulativa de hidroclorotiazida, a biodisponibilidade absoluta foi cerca de 60%.

Distribuição:

- telmisartana: liga-se predominantemente às proteínas plasmáticas (>99,5%), principalmente à albumina e à glicoproteína ácida alfa-1. O volume aparente de distribuição de telmisartana é de cerca de 500 l indicando ligação tecidual adicional.
- hidroclorotiazida: a porcentagem de ligação proteica de hidroclorotiazida no plasma é de 68% e seu volume aparente de distribuição é de $0,8 \pm 0,3$ l/kg.

Biotransformação e eliminação:

- telmisartana: após administração intravenosa ou oral de telmisartana marcada com C^{14} , a maior parte da dose de telmisartana administrada (>97%) foi eliminada nas fezes via excreção biliar. Encontraram-se somente ínfimas quantidades na urina. A telmisartana é metabolizada por conjugação para a forma farmacologicamente inativa acilglucuronídeo. O glucuronídeo do composto de origem foi o único metabólito identificado em humanos. Após dose única de telmisartana marcada com C^{14} , o glucuronídeo representa aproximadamente 11% da radioatividade medida no plasma. As isoenzimas do citocromo P450 não estão envolvidas no metabolismo de telmisartana. A depuração plasmática total de telmisartana após administração oral é >1500 mL/min. A meia-vida de eliminação terminal foi >20 horas.

- hidroclorotiazida: não é metabolizada em humanos e é excretada quase totalmente na forma inalterada pela urina. Cerca de 60% da dose oral é eliminada como droga inalterada dentro de 48 horas. A depuração renal é cerca de 250 a 300 mL/min. A meia-vida de eliminação terminal de hidroclorotiazida situa-se entre 10 e 15 horas.

Pacientes idosos: a farmacocinética de telmisartana não difere entre pacientes idosos e aqueles com menos de 65 anos de idade.

Sexo: as concentrações plasmáticas de telmisartana são geralmente 2 a 3 vezes maiores em mulheres do que em homens. Contudo, nos estudos clínicos, não ocorreram aumentos significativos na resposta de pressão arterial ou na incidência de hipotensão ortostática em mulheres. Não são necessários ajustes de doses. Houve uma tendência, sem relevância clínica, das concentrações plasmáticas de hidroclorotiazida serem maiores em mulheres do que em homens.

Pacientes com insuficiência renal: a excreção renal não contribui na depuração de

telmisartana. Baseada na limitada experiência com pacientes portadores de deficiência renal leve a moderada (depuração de creatinina de 30 a 60 ml/min, média de aproximadamente 50 mL/min), não são necessários ajustes de doses em pacientes com diminuição da função renal.

A telmisartana não é removida do sangue por hemodiálise. Em pacientes com função renal prejudicada, a taxa de eliminação de hidroclorotiazida é reduzida.

Num estudo típico realizado em pacientes com depuração média de creatinina de 90 mL/min, a meia-vida de eliminação da hidroclorotiazida aumentou.

Em pacientes funcionalmente anéfricos, a meia-vida de eliminação é de cerca de 34 horas.

Pacientes com insuficiência hepática: em estudos farmacocinéticos em pacientes com insuficiência hepática, verificou-se um aumento na biodisponibilidade absoluta de até quase 100%. A meia-vida de eliminação não se alterou em pacientes com insuficiência hepática.

Indicações

Tratamento da hipertensão arterial.

MICARDIS HCT, como associação de dose fixa, é indicado em pacientes cuja pressão arterial não é adequadamente controlada com telmisartana ou hidroclorotiazida isoladamente.

Contraindicações

- **Hipersensibilidade aos ingredientes ativos ou a qualquer excipiente da fórmula**
- **Hipersensibilidade a qualquer outra substância derivada de sulfonamida (hidroclorotiazida é uma substância derivada de sulfonamida)**
- **Segundo e terceiro trimestres de gravidez**
- **Durante o período de amamentação**
- **Colestase e distúrbios obstrutivos biliares**
- **Insuficiência hepática grave**
- **Insuficiência renal grave (depuração de creatinina <30 mL/min)**
- **Hipocalcemia refratária**
- **Hipercalcemia**

O produto é contraindicado em pacientes com condições hereditárias raras que possam ser incompatíveis com algum excipiente da fórmula. (Vide item Precauções)

Precauções

Insuficiência hepática

MICARDIS HCT não deve ser administrado a pacientes com colestase, distúrbios biliares obstrutivos ou insuficiência hepática grave, uma vez que telmisartana é principalmente eliminado pela bile. Pode-se esperar uma menor depuração hepática de telmisartana nesses pacientes.

MICARDIS HCT deve ser administrado com precaução em pacientes com função hepática alterada ou doença hepática progressiva, uma vez que pequenas alterações nos fluidos e no balanço eletrolítico podem precipitar coma hepático.

Não há experiência clínica com MICARDIS HCT em pacientes com insuficiência hepática.

Hipertensão renovascular

Há um risco aumentado de hipotensão severa e insuficiência renal quando pacientes com estenose arterial renal bilateral ou estenose da artéria com um único rim funcionando são tratados com medicamentos que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiência renal e transplante renal

MICARDIS HCT não deve ser administrado em pacientes portadores de disfunção renal grave (depuração de creatinina <30 mL/min) (veja item Contraindicações). Não há experiência quanto à administração de MICARDIS HCT em pacientes com insuficiência renal grave ou com um rim transplantado recentemente.

A experiência do uso de MICARDIS HCT em pacientes com insuficiência renal leve a moderada é limitada, portanto recomenda-se a monitoração periódica dos níveis séricos de potássio, creatinina e ácido úrico.

A azotemia associada a diuréticos tiazídicos pode ocorrer em pacientes com função renal alterada.

Desidratação

Hipotensão sintomática, especialmente após a primeira dose, pode ocorrer em pacientes que têm volemia e/ou sódio depletado por vigorosa terapia diurética, dieta restrita de sal, diarreia ou vômito. Tais condições devem ser corrigidas antes do início da terapêutica com MICARDIS HCT.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, foram relatadas alterações da função renal (incluindo falência renal aguda) em pacientes susceptíveis, especialmente quando foram combinados medicamentos que afetam esse sistema. Portanto, o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (por exemplo, combinando um inibidor da ECA a um antagonista do receptor de angiotensina II) deve ser limitado aos casos definidos individualmente, com estrita monitoração da função renal.

Outras condições de estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Em pacientes cujo tônus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ex. pacientes com severa insuficiência cardíaca congestiva ou doença renal subjacente, inclusive estenose da artéria renal), o tratamento com outros medicamentos que afetam este sistema, tem sido associado com hipotensão aguda, hiperazotemia, oligúria ou, raramente, insuficiência renal aguda.

Aldosteronismo primário

Pacientes com aldosteronismo primário geralmente não respondem a medicações anti-hipertensivas que agem inibindo o sistema renina-angiotensina. Portanto, não se recomenda o uso de MICARDIS HCT.

Estenose valvar aórtica e mitral e cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

A exemplo do que ocorre com o uso de outros fármacos vasodilatadores, recomenda-se precaução especial aos pacientes que sofrem de estenose aórtica ou mitral ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Efeitos metabólicos e endócrinos

O uso de tiazida pode prejudicar a tolerância à glicose. Podem ser necessários ajustes de doses de insulina ou agentes hipoglicêmicos orais em pacientes diabéticos. Pode ocorrer manifestação de diabetes mellitus latente durante o tratamento com tiazídicos.

O tratamento diurético com tiazídicos foi associado com um aumento nos níveis de colesterol e triglicérides. Contudo, nenhum ou poucos efeitos adversos foram relatados na dose de 12,5 mg contida em MICARDIS HCT.

Pode ocorrer hiperuricemia ou precipitação de gota em alguns pacientes em tratamento com tiazida.

Desequilíbrio eletrolítico

Assim como para qualquer paciente recebendo tratamento diurético, deve-se realizar a monitoração periódica dos níveis séricos de eletrólitos em intervalos adequados.

Os tiazídicos, incluindo hidroclorotiazida, podem causar desequilíbrio de líquidos ou de eletrólitos (hipocalemia, hiponatremia e alcalose hipoclorêmica). Os sintomas característicos de desequilíbrio de líquidos ou de eletrólitos são boca seca, sede, fraqueza, letargia, sonolência, inquietação, dores ou câibras musculares, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e distúrbios gastrintestinais como náusea ou vômito.

Embora se possa desenvolver hipocalemia com o uso de diuréticos tiazídicos, o tratamento concomitante com telmisartana pode reduzir a hipocalemia induzida por diuréticos. O risco de hipocalemia é maior em pacientes portadores de cirrose hepática, em pacientes que apresentarem diurese de ação rápida, em pacientes que não ingerirem a quantidade adequada de eletrólitos e em pacientes que estiverem recebendo tratamento concomitante com corticosteroides ou ACTH.

Por outro lado, pode ocorrer hipercalemia devida ao antagonismo dos receptores da angiotensina II (AT₁) do componente telmisartana de MICARDIS HCT.

Embora hipercalemia clinicamente significativa não tenha sido relatada com MICARDIS HCT, os fatores de risco para o desenvolvimento de hipercalemia incluem insuficiência renal e/ou cardíaca e diabetes mellitus. Devem-se administrar com cautela os diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio juntamente com MICARDIS HCT. Não há evidências de que MICARDIS HCT reduza ou previna hiponatremia induzida por diurético. A deficiência de cloreto é geralmente leve e usualmente não requer tratamento. As tiazidas podem diminuir a excreção urinária de cálcio e causar uma elevação leve e intermitente do cálcio sérico na ausência de alterações conhecidas do metabolismo de cálcio. Hipercalemia elevada pode evidenciar hiperparatireoidismo oculto. Deve-se interromper o uso de tiazidas antes de realizar testes de função da paratireoide. Demonstrou-se que as tiazidas aumentam a excreção urinária de magnésio, o que pode resultar em hipomagnesemia.

Sorbitol

A dose diária máxima de MICARDIS HCT contém 169 mg de sorbitol na concentração 40/12,5 mg e 338 mg nas concentrações de 80/12,5 mg e 80/25

mg. Pacientes com condições ou doenças hereditárias raras com intolerância à frutose não devem tomar esse medicamento.

Lactose

A dose diária máxima de MICARDIS HCT contém 112 mg de lactose nas concentrações 40/12,5 mg e 80/12,5 mg e 99 mg na concentração de 80/25 mg. Pacientes com condições ou doenças hereditárias raras com intolerância à galactose (por exemplo: galactosemia) não devem tomar esse medicamento.

Outras

Como para outros agentes anti-hipertensivos, a redução excessiva da pressão arterial em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica ou doença cardiovascular isquêmica pode resultar em infarto do miocárdio ou AVC.

Gerais

Reações de hipersensibilidade à hidroclorotiazida podem ocorrer em pacientes com ou sem histórico de alergia ou asma brônquica, mas são mais prováveis em pacientes com tal histórico.

Relatou-se exacerbação ou ativação do Lupus Eritematoso Sistêmico com o uso de diuréticos tiazídicos. Portanto, deve-se ter cautela especial no tratamento de pacientes que apresentam Lupus Eritematoso Sistêmico.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

O tratamento com antagonistas dos receptores de angiotensina II não deve ser iniciado durante a gravidez.

O uso de antagonistas dos receptores de angiotensina II não é recomendado durante o primeiro trimestre da gestação e é contraindicado no segundo e terceiro trimestres.

Estudos pré-clínicos com telmisartana não indicaram efeito teratogênico, mas demonstraram fetotoxicidade.

Sabe-se que a exposição a antagonistas dos receptores de angiotensina II no segundo e terceiro trimestres da gestação induz fetotoxicidade em humanos (diminuição da função renal, oligodrômio, retardo da ossificação) e toxicidade neonatal (falência renal, hipotensão, hipercalemia).

Pacientes que planejem engravidar devem ter seu tratamento substituído por outros anti-hipertensivos alternativos, que tenham o perfil de segurança estabelecido para uso durante a gestação, a menos que o tratamento com antagonistas dos receptores de angiotensina II seja absolutamente necessário.

Quando a gravidez for diagnosticada, o tratamento com antagonistas dos receptores de angiotensina II deve ser interrompido imediatamente e, se conveniente, deve ser iniciada terapia alternativa.

Caso tenha ocorrido exposição aos antagonistas dos receptores de angiotensina II a partir do segundo trimestre de gestação, recomenda-se verificar a função renal e os ossos por ultrassom.

Bebês cujas mães administraram antagonistas dos receptores de angiotensina II devem ser monitorados de perto quanto à hipotensão.

As tiazidas cruzam a barreira placentária e são encontradas no cordão umbilical. Podem causar distúrbios eletrolíticos fetais e possivelmente outras reações que ocorreram em adultos. Foram relatados casos de trombocitopenia neonatal e

icterícia fetal ou neonatal com o tratamento tiazídico materno.

MICARDIS HCT está classificado na categoria de risco C para o primeiro trimestre de gravidez e na categoria de risco D para o segundo e terceiro trimestres.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

MICARDIS HCT está contraindicado durante a lactação. Não se sabe se a telmisartana é excretada no leite materno em humanos. Estudos em animais mostraram a excreção de telmisartana no leite. As tiazidas são excretadas no leite humano e podem inibir a lactação.

Não foram realizados estudos sobre a fertilidade em humanos. Não foram observados efeitos de MICARDIS HCT sobre a fertilidade em fêmeas e machos durante os estudos pré-clínicos.

Efeitos na habilidade de dirigir e utilizar máquinas

Ainda não se realizaram estudos sobre o efeito na habilidade de dirigir e utilizar máquinas. Contudo, ao dirigir ou operar máquinas, deve-se levar em conta que na vigência do tratamento anti-hipertensivo, pode ocasionalmente ocorrer tontura ou sonolência.

Interações medicamentosas

Relataram-se aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante administração concomitante de lítio com inibidores da enzima conversora de angiotensina. Relataram-se também casos de interação com antagonistas dos receptores da angiotensina II, incluindo a telmisartana. Além disso, as tiazidas reduzem a depuração renal de lítio e, portanto, o risco de toxicidade por lítio pode ser aumentado com o uso de MICARDIS HCT. Lítio e MICARDIS HCT devem ser administrados concomitantemente somente sob supervisão médica. Recomenda-se a monitoração dos níveis séricos de lítio durante o uso concomitante.

O efeito de depleção de potássio da hidroclorotiazida é atenuado pelo efeito poupador de potássio da telmisartana. Contudo, supõe-se que esse efeito da hidroclorotiazida sobre o potássio sérico seja ampliado por outras drogas associadas à perda de potássio e hipocalcemia (por exemplo, outros diuréticos caluréticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, ácido salicílico e derivados). Se for necessário prescrever essas drogas com MICARDIS HCT, recomenda-se a monitoração dos níveis plasmáticos de potássio. Por outro lado, baseado na experiência com o uso de outras drogas que atuam no sistema renina-angiotensina, o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos de sal contendo potássio ou outras drogas que podem aumentar os níveis séricos de potássio (por exemplo, heparina sódica) pode levar a um aumento do potássio sérico. Se for necessário prescrever essas drogas com MICARDIS HCT, recomenda-se a monitoração dos níveis plasmáticos de potássio.

Recomenda-se monitoração periódica de potássio sérico quando MICARDIS HCT é

administrado com drogas afetadas pelos distúrbios dos níveis séricos de potássio, por exemplo, glicosídeos digitálicos, agentes antiarrítmicos e drogas que são sabidamente indutoras de *torsades de pointes*.

O tratamento com anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) incluindo o AAS como anti-inflamatório, os inibidores da COX-2 e os AINEs não seletivos em pacientes desidratados, está associado com um aumento do potencial para o desenvolvimento de insuficiência renal aguda. Fármacos que agem no sistema renina-angiotensina como a telmisartana podem ter efeitos sinérgicos. Pacientes em tratamento com AINEs e MICARDIS HCT devem ser adequadamente hidratados e ter sua função renal monitorada no início do tratamento combinado. A co-administração de anti-inflamatórios não-esteroidais pode reduzir o efeito diurético, natriurético e anti-hipertensivo dos diuréticos tiazídicos em alguns pacientes.

A telmisartana pode aumentar o efeito hipotensor de outros agentes anti-hipertensivos. Outras interações de relevância clínica não foram identificadas. A co-administração de telmisartana não resultou em interações clinicamente significativas com a digoxina, a varfarina, a hidroclorotiazida, a glibenclamida, o ibuprofeno, o paracetamol, sinvastatina e o anlodipino. No caso da digoxina, observou-se um aumento de 20% (num único caso, de 39%) das concentrações plasmáticas de digoxina; portanto, deve-se considerar a monitoração dos seus níveis plasmáticos.

Em um estudo, a co-administração de telmisartana e ramipril levou a um aumento de até 2,5 vezes na AUC_{0-24} e C_{max} de ramipril e ramiprilato. Desconhece-se a relevância clínica desta observação.

Quando administradas concomitantemente, as seguintes drogas podem interagir com diuréticos tiazídicos:

- álcool, barbitúricos ou narcóticos: pode ocorrer potencialização de hipotensão ortostática.
- drogas antidiabéticas (agentes orais e insulina): pode ser necessário ajuste de dose da droga antidiabética.
- metformina: há risco de ocorrência de acidose láctica quando co-administrada com hidroclorotiazida.
- colestiramina e resina colestipol: absorção de hidroclorotiazida é prejudicada na presença de resinas de troca aniônica.
- glicosídeos digitálicos: hipocalemia ou hipomagnesemia induzida por tiazídicos favorece o início de arritmias cardíacas induzidas por digitálicos.
- aminas simpaticomiméticas (por exemplo, noradrenalina): os efeitos das aminas hipertensoras podem ser diminuídos.
- relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes (por exemplo, tubocurarina): os efeitos dos relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes podem ser potencializados pela hidroclorotiazida.
- tratamento para gota: podem ser necessários ajustes de dose dos medicamentos uricosúricos porque a hidroclorotiazida pode aumentar o nível de ácido úrico sérico. A co-administração de tiazida pode aumentar a

incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

- sais de cálcio: diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis séricos de cálcio devido à diminuição da excreção. Se for necessária a prescrição de suplementos de cálcio, os níveis séricos de cálcio devem ser monitorados e a dose de cálcio deve ser ajustada correspondentemente.

Outras interações: os efeitos hiperglicêmicos dos beta-bloqueadores e diazóxido podem ser aumentados pelas tiazidas. Agentes anticolinérgicos (por exemplo, atropina, biperideno) podem aumentar a biodisponibilidade de diuréticos tiazídicos pela diminuição da motilidade gastrintestinal e da velocidade de esvaziamento gástrico.

As tiazidas podem aumentar o risco de efeitos adversos causados pela amantadina. As tiazidas podem reduzir a excreção renal de drogas citotóxicas (por exemplo, ciclofosfamida, metotrexato) e potencializar seus efeitos mielossupressivos.

Reações adversas

A incidência total de eventos adversos relatados com MICARDIS HCT foi comparável à observada com telmisartana isolada em estudos controlados randomizados envolvendo 1471 pacientes que receberam telmisartana mais hidroclorotiazida (835) ou telmisartana isolada (636). Não houve relação entre a dose e os efeitos indesejáveis e não houve correlação com sexo, idade ou raça dos pacientes.

As reações adversas relatadas nos estudos clínicos realizados com telmisartana mais hidroclorotiazida são demonstradas a seguir conforme a classe do sistema orgânico. Incluíram-se também as reações adversas não observadas em estudos clínicos com telmisartana mais hidroclorotiazida, mas esperadas durante o tratamento com MICARDIS HCT com base na experiência em monoterapia de telmisartana ou hidroclorotiazida, as quais foram separadas e detalhadas abaixo:

Investigações: aumento da creatinina, das enzimas hepáticas, dos níveis plasmáticos de creatina fosfoquinase e do ácido úrico

Distúrbios do sistema imunológico: exacerbação ou ativação do Lúpus Eritematoso Sistêmico (baseado em experiência pós-comercialização)

Alterações cardíacas: arritmias cardíacas, taquicardia

Distúrbios do sistema nervoso: síncope/desmaio, tontura, parestesia, distúrbios do sono, insônia

Distúrbios visuais: visão anormal (distúrbios visuais subjetivos), visão turva transitória

Alterações no ouvido e no labirinto: vertigem

Distúrbios respiratórios: dispneia, angústia respiratória (síndrome do desconforto respiratório do adulto) incluindo pneumonite e edema pulmonar

Distúrbios gastrintestinais: diarreia, boca seca, flatulência, dor abdominal, constipação, dispepsia, vômito, gastrite

Alterações hepato-biliares: função hepática anormal/distúrbio hepático (a maioria dos casos observados em experiência pós-comercialização ocorreram em pacientes do Japão, que são mais propensos a apresentar este tipo de reação adversa)

Alterações nos tecidos cutâneos e subcutâneos: angioedema (com desfecho fatal), eritema, prurido, rash, hiperidrose, urticária

Alterações músculo-esqueléticas, ósseas e no tecido conectivo: dor nas costas, câibras musculares, mialgia, dor articular, dor nas pernas, câibras nas pernas

Distúrbios metabólicos e nutricionais: hipocalemia, hipoglicemia (em pacientes diabéticos) hiponatremia, hiperuricemia

Infecções: bronquite, faringite, sinusite

Alterações vasculares: hipotensão (incluindo hipotensão ortostática)

Distúrbios gerais: dor no peito, sintomas de gripe, dor

Alterações no sistema reprodutivo: impotência

Distúrbios psiquiátricos: ansiedade, depressão

• ***telmisartana:***

Outros efeitos adversos relatados em estudos clínicos com telmisartana em monoterapia na hipertensão, ou em pacientes com 50 anos ou mais com alto risco de eventos cardiovasculares estão descritos a seguir:

Infecções: infecções do trato respiratório superior, infecções do trato urinário (incluindo cistite), sepse, incluindo desfecho fatal

Distúrbios do sistema hematológico e linfático: anemia, eosinofilia, trombocitopenia

Distúrbios do sistema imune: reação anafilática, hipersensibilidade

Distúrbios metabólicos e nutricionais: hipercalemia

Alterações cardíacas: bradicardia

Distúrbios gastrintestinais: mal estar gástrico

Alterações nos tecidos cutâneos e subcutâneos: eczema, erupção medicamentosa, erupção causada por toxicidade associada ao medicamento

Alterações músculo-esqueléticas, ósseas e no tecido conectivo: artrose, dor nos tendões (sintomas de tendinite)

Distúrbios renais e urinários: disfunção renal incluindo insuficiência renal aguda (ver também item Precauções)

Distúrbios gerais: astenia (fraqueza)

Investigações: diminuição da hemoglobina

• ***hidroclorotiazida:***

Outros efeitos adversos relatados em estudos clínicos com a hidroclorotiazida em monoterapia na hipertensão estão descritos a seguir:

Infecções: sialadenite

Distúrbios do sistema hematológico e linfático: anemia aplástica, anemia hemolítica, depressão da medula óssea, leucopenia, neutropenia/ agranulocitose, trombocitopenia

Distúrbios do sistema imunológico: reações anafiláticas, alergia

Distúrbios endócrinos: perda do controle do diabetes

Distúrbios metabólicos e nutricionais: causa ou aumento da depleção de volume, desequilíbrio eletrolítico, anorexia, perda de apetite, hiperglicemia, hipercolesterolemia

Distúrbios psiquiátricos: inquietação

Distúrbios do sistema nervoso: pré-síncope

Distúrbios visuais: xantopsia (distúrbios visuais subjetivos)

Alterações vasculares: vasculite necrotizante

Distúrbios gastrintestinais: pancreatite, mal estar gástrico

Alterações hepatobiliares: icterícia (icterícia hepatocelular ou colestática)

Alterações nos tecidos cutâneos e subcutâneos: necrólise epidérmica tóxica, reações cutâneas do tipo Lúpus Eritematoso, vasculite cutânea, reações de fotossensibilidade, erupções cutâneas, reativação do Lúpus Eritematoso Cutâneo

Alterações músculo-esqueléticas, ósseas e no tecido conectivo: fraqueza

Distúrbios renais e urinários: nefrite intersticial, disfunção renal, glicosúria

Distúrbios gerais: febre

Investigações: aumento dos triglicérides

Posologia

MICARDIS HCT deve ser administrado uma vez ao dia. A dose de MICARDIS pode ser aumentada gradativamente antes de substituí-lo pelo MICARDIS HCT. A substituição direta da monoterapia pelas combinações fixas pode ser considerada.

- MICARDIS HCT 40 mg/12,5 mg pode ser administrado em pacientes cuja pressão arterial não foi adequadamente controlada com Micardis 40 mg.
- MICARDIS HCT 80 mg/12,5 mg pode ser administrado em pacientes cuja pressão arterial não foi adequadamente controlada com Micardis 80 mg.
- MICARDIS HCT 80 mg/25 mg pode ser administrado em pacientes cuja pressão arterial não foi adequadamente controlada com MICARDIS HCT 80 mg/ 12,5 mg ou pacientes que foram previamente estabilizados com telmisartana e hidroclorotiazida administrados separadamente.

O máximo efeito anti-hipertensivo é geralmente obtido após 4 a 8 semanas de tratamento. Quando necessário MICARDIS HCT pode ser administrado com outra droga anti-hipertensiva.

Em pacientes com hipertensão grave, o tratamento com telmisartana em doses de até 160 mg como monoterapia ou em associação com 12,5 a 25 mg de hidroclorotiazida, diariamente, foi bem tolerado e eficaz.

MICARDIS HCT pode ser administrado com ou sem alimento.

Conduta em caso de esquecimento de dose: Se o paciente esquecer de tomar a dose do dia, deve tomar a próxima dose no horário habitual e sem alterar a posologia.

Insuficiência renal: devido ao componente hidroclorotiazida, MICARDIS HCT não deve ser usado em pacientes com disfunção renal grave (depuração de creatinina <30 mL/min). É preferível utilizar diuréticos de alça em vez de tiazidas nessa população. Embora a experiência com pacientes portadores de insuficiência renal leve a moderada seja limitada, ela não sugere a ocorrência de efeitos adversos renais e os ajustes de dose não são considerados necessários. Recomenda-se monitoração periódica da função renal.

Insuficiência hepática: nos pacientes portadores de insuficiência hepática leve a moderada, não se deve exceder a dose de MICARDIS HCT 40 mg/12,5 mg uma vez ao dia. MICARDIS HCT não é indicado em pacientes com insuficiência hepática grave. Deve-se ter cautela ao utilizar tiazidas em pacientes portadores de insuficiência hepática.

Idosos: não é necessário ajuste da dose.

Crianças e adolescentes: ainda não se estabeleceram a segurança e a eficácia de MICARDIS HCT em crianças e adolescentes de até 18 anos.

Superdosagem

As informações disponíveis referentes à superdosagem com MICARDIS HCT em humanos são limitadas. As manifestações mais proeminentes da superdose de telmisartana foram hipotensão e taquicardia, ocorrendo também bradicardia.

A superdose com hidroclorotiazida está associada com depleção eletrolítica (hipocalemia, hipocloremia) e desidratação resultante de diurese excessiva. Os sinais mais comuns e sintomas de superdose são náuseas e sonolência. Hipocalemia pode resultar em espasmos musculares e/ou arritmias cardíacas acentuadas associadas ao uso concomitante de glicosídeos digitálicos ou certas drogas antiarrítmicas.

Não há informações específicas disponíveis sobre o tratamento de superdose de MICARDIS HCT. O paciente deve ser cuidadosamente monitorado e o tratamento deve ser sintomático e de manutenção, dependendo de quando ocorreu a ingestão e da gravidade dos sintomas. Eletrólitos séricos e creatinina devem ser monitorados frequentemente. Se ocorrer hipotensão, o paciente deve ser colocado deitado de costas e receber reposições de sal e líquido rapidamente.

A telmisartana não é removida por hemodiálise. O grau de remoção de hidroclorotiazida por hemodiálise ainda não foi estabelecido.

Pacientes idosos

Não existem restrições ou precauções especiais para o uso do produto em pacientes com idade acima de 65 anos, desde que sigam corretamente as precauções e a orientação médica.

ATENÇÃO: Este produto é um novo medicamento e, embora as pesquisas realizadas tenham indicado eficácia e segurança quando corretamente indicado, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ainda não descritas ou conhecidas. Em caso de suspeita de reação adversa, o médico responsável deve ser notificado.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Para sua segurança, mantenha esta embalagem até o uso total do medicamento.

MS 1.0367.0134

Farm. Resp.: Dímitra Apostolopoulou - CRF-SP 08828

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Ingelheim am Rhein - Alemanha

Importado e embalado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.
Rod. Régis Bittencourt, km 286 - Itapecerica da Serra-SP
SAC 0800 701-6633
CNPJ 60.831.658/0021-10

Indústria Brasileira

20101122i

C11-01