

Micardis® telmisartana

Forma farmacêutica e apresentações

Comprimidos de 40 mg: embalagens com 14 e 28 comprimidos.

Comprimidos de 80 mg: embalagens com 14 e 28 comprimidos.

Uso adulto

Composição

Cada comprimido de 40 mg contém:

telmisartana 40 mg

Cada comprimido de 80 mg contém:

telmisartana 80 mg

Excipientes: povidona, meglumina, hidróxido de sódio, sorbitol, estearato de magnésio.

Informação ao paciente

MICARDIS é um medicamento anti-hipertensivo, isto é, destinado ao tratamento da hipertensão arterial. Pode ser usado isoladamente ou em associação com outros agentes anti-hipertensivos.

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. O prazo de validade do produto é de 24 meses. Não tome remédio com prazo de validade vencido.

Informe ao seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se está amamentando.

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. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Os comprimidos de MICARDIS devem ser ingeridos com um pouco de água ou de outro líquido, de acordo com a prescrição médica. MICARDIS pode ser administrado com ou sem alimento.

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

MICARDIS não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação.

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

MICARDIS não deve ser usado em crianças e adolescentes menores de 18 anos, pois há dados limitados sobre segurança e 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 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.

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

Informação técnica

MICARDIS contém como princípio ativo a telmisartana, 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 após 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 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 um pico consistente acima de 80% verificado após doses de 40 e 80 mg de telmisartana, em estudos clínicos controlados com placebo.

Há uma aparente tendência para uma relação entre a dose e o tempo de restabelecimento da pressão sistólica basal. Com relação à pressão diastólica, os dados de referência são inconsistentes.

Em pacientes hipertensos, telmisartana reduz a pressão arterial diastólica e sistólica, sem afetar a frequência cardíaca. A eficácia anti-hipertensiva de telmisartana foi comparada à 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.

Demonstrou-se em estudos clínicos que o tratamento com telmisartana está associado a reduções estatisticamente significativas de massa do ventrículo esquerdo e índice de massa do ventrículo esquerdo em pacientes hipertensos portadores de Hipertrofia Ventricular Esquerda.

Demonstrou-se em estudos clínicos (incluindo comparações com losartana, ramipril e valsartana) que o tratamento com telmisartana está associado a reduções estatisticamente significativas da proteinúria (incluindo microalbuminúria e macroalbuminúria) em pacientes com hipertensão e nefropatia diabética.

Não se conhecem efeitos benéficos da telmisartana sobre mortalidade e morbidade cardiovascular.

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.

A absorção da telmisartana é rápida, embora a quantidade absorvida varie. A biodisponibilidade absoluta média é de cerca de 50%. Quando a telmisartana é administrada com alimentos, a redução da área sob a curva de concentração plasmática / tempo (AUC) varia entre aproximadamente 6% (dose de 40 mg) e 19% (dose de 160 mg). Três horas após a administração, as concentrações plasmáticas são semelhantes, quer a telmisartana seja tomado em jejum, quer com alimentos.

Não é de se esperar que a pequena redução na AUC cause uma redução na eficácia terapêutica.

Foram observadas diferenças relacionadas ao sexo nas concentrações plasmáticas, $C_{\text{máx}}$ e AUC, que são aproximadamente 3 e 2 vezes, respectivamente, maiores em mulheres que em homens, sem influência relevante na eficácia.

A telmisartana liga-se predominantemente às proteínas plasmáticas (99,5%), principalmente à albumina e à glicoproteína ácida alfa-1. O estado estacionário médio do volume aparente de distribuição (V_{dss}) é de cerca de 500 l. O metabolismo se dá por conjugação para glucuronídeo. Não foi demonstrada qualquer atividade farmacológica da entidade conjugada.

A telmisartana caracteriza-se por uma cinética de declínio bi-exponencial, com um tempo de meia-vida terminal superior a 20 horas. A concentração plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) e, numa extensão menor, a área sob a curva de concentração plasmática / tempo (AUC), aumentam na proporção inversa da dose. Não existe evidência de acúmulo clinicamente relevante de telmisartana se esta for tomada na dose recomendada.

Após a administração oral e intravenosa, a telmisartana é quase exclusivamente excretada pelas fezes, principalmente na forma de composto inalterado. A excreção urinária cumulativa é inferior a 2% da dose. A depuração plasmática total, (Cl_{tot}) é elevada (cerca de 900 ml/min), em comparação com o fluxo sanguíneo hepático (cerca de 1500 ml/min).

A farmacocinética da telmisartana não difere entre pacientes jovens e idosos. Em pacientes com insuficiência renal em diálise, foram observadas concentrações plasmáticas inferiores. Como a telmisartana se liga predominantemente às proteínas plasmáticas, ela não pode ser removida por diálise nos pacientes com insuficiência renal. A meia-vida de eliminação não se altera em pacientes com lesão renal. Estudos farmacocinéticos em pacientes com lesão hepática mostraram um aumento de cerca de 100% na biodisponibilidade. A meia-vida de eliminação não é alterada nestes pacientes.

Indicações

Tratamento da hipertensão arterial, como monoterapia ou em associação com outros agentes anti-hipertensivos.

Contra-indicações

- **Hipersensibilidade à telmisartana ou aos excipientes da fórmula**
- **Segundo e terceiro trimestres de gravidez**
- **Amamentação**
- **Distúrbios biliares obstrutivos**
- **Disfunções hepáticas graves**

O produto também é contra-indicado em pacientes com condições ou doenças hereditárias raras que sejam incompatíveis com algum excipiente da fórmula. (Vide item Precauções).

Precauções

Gravidez: o tratamento com antagonistas dos receptores de angiotensina II não deve ser iniciado durante a gravidez. Pacientes que planejam engravidar devem ter o 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.

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.

Disfunção renal e transplante renal: Quando MICARDIS é usado em pacientes com função renal anormal, recomenda-se monitoração periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina. Não há experiência com relação à administração de MICARDIS em pacientes com transplante renal recente.

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, especialmente depleção volêmica e/ou de sódio, devem ser corrigidas antes do início da terapêutica com MICARDIS.

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 SRAA: Em pacientes cujo tônus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (p. ex. pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, inclusive estenose da artéria renal), o tratamento com 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.

Estenose valvar aórtica ou 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.

Hipercalcemia: Na vigência do tratamento com medicamentos que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona, especialmente na presença de insuficiência renal e/ou insuficiência cardíaca, pode ocorrer hipercalcemia. Recomenda-se monitoração dos níveis séricos de potássio em pacientes de risco.

A experiência com o uso de medicamentos que atuam no sistema renina-angiotensina mostra que o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal comum por outro que contenha potássio ou outros medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio, como a heparina, podem levar a um aumento da potassemia. Portanto, nestas situações MICARDIS deve ser administrado com cautela.

Distúrbios hepatobiliares: Uma vez que a maior parte da telmisartana é eliminada pela bile, pode-se esperar redução da depuração em pacientes com disfunções obstrutivas do sistema biliar ou insuficiência hepática. MICARDIS deve ser utilizado com cautela nestes pacientes.

Sorbitol: Esse produto contém 338 mg de sorbitol por dose máxima diária recomendada. Pacientes com condições hereditárias raras de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

Outras: Como observado para os inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores de receptores de angiotensina, incluindo MICARDIS, são aparentemente menos eficazes na redução da pressão arterial na população negra do que na população não-negra, possivelmente devido à prevalência de baixas taxas de renina na população hipertensa negra.

Assim como com outros agentes anti-hipertensivos, a redução excessiva da pressão arterial em pacientes com cardiopatia isquêmica ou doença cardiovascular isquêmica pode resultar em infarto do miocárdio ou AVC.

Gravidez e lactação

O uso de antagonistas dos receptores de angiotensina II não é recomendado durante o primeiro trimestre da gestação e é contra-indicado 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, oligodrâmnio, retardo da ossificação) e toxicidade neonatal (falência renal, hipotensão, hipercalcemia).

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 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 ultra-som.

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

MICARDIS está contra-indicado durante a lactação, pois não se sabe se ele é excretado no leite materno em humanos. Estudos em animais demonstraram excreção de telmisartana no leite materno.

Interações medicamentosas

MICARDIS pode aumentar o efeito hipotensor de outros agentes anti-hipertensivos. Não se observaram outras interações com significado clínico.

A co-administração de telmisartana não resultou em interações clinicamente significativas com digoxina, varfarina, hidroclorotiazida, glibenclamida, ibuprofeno, paracetamol, sinvastatina e 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.

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 MICARDIS. Portanto, é aconselhável monitorar os níveis séricos de lítio durante o uso concomitante.

Em pacientes com desidratação, o tratamento com AINEs (por exemplo AAS como antiinflamatório, inibidores da COX-2 e AINEs não seletivos) é associado a um potencial para desenvolver insuficiência renal aguda. Fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina, como telmisartana, podem ter efeitos sinérgicos. Pacientes em tratamento com AINEs e MICARDIS devem ser adequadamente hidratados e ter sua função renal monitorada no início do tratamento combinado.

Foi relatada uma redução do efeito de drogas anti-hipertensivas, como telmisartana, pela inibição de prostaglandinas vasodilatadoras, durante tratamento combinado com AINEs.

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.

Reações adversas

Nos estudos clínicos controlados, a incidência total dos eventos adversos relatados com telmisartana (41,4%) foi, em geral, comparável ao placebo (43,9%). A incidência dos eventos adversos não foi relacionada à dose nem demonstrou correlação com sexo, idade ou raça dos pacientes.

Infecções e infestações

Infecções do trato urinário (incluindo cistite), infecções do trato respiratório superior, sepsis incluindo desfecho fatal.

Alterações psiquiátricas

Ansiedade.

Distúrbios do sistema imune:

Reação anafilática, hipersensibilidade.

Distúrbios visuais

Distúrbios visuais.

Alterações no ouvido e no labirinto

Vertigem.

Distúrbios gastrintestinais

Dor abdominal, diarreia, boca seca, dispepsia, flatulência, desconforto estomacal, vômitos.

Alterações na pele e tecido subcutâneo

Angioedema, eczema, hiperidrose, eritema, prurido, urticária, erupção induzida pelo medicamento, erupção relacionada à toxicidade pelo medicamento, rash.

Alterações músculo-esqueléticas, ósseas e no tecido conectivo

Artralgia, dor nas costas, espasmos musculares (cãibras nas pernas) ou dor nas extremidades (dor nas pernas), mialgia e dor nos tendões (sintomas de tendinite).

Distúrbios renais e do trato urinário

Disfunção renal incluindo falência renal aguda.

Distúrbios gerais e condições do local de administração

Dor no peito, mal-estar semelhante à gripe, astenia (fraqueza).

Investigações

Diminuição da hemoglobina, aumento dos níveis plasmáticos de ácido úrico, creatinina, enzimas hepáticas e creatinina fosfoquinase (CPK).

Posologia

A dose recomendada é de 40 mg uma vez ao dia. Alguns pacientes podem apresentar benefício com dose diária de 20 mg. Em casos em que a pressão arterial pretendida não seja atingida, a dose de MICARDIS pode ser aumentada para 80 mg uma vez ao dia. Alternativamente, MICARDIS pode ser usado em combinação com diuréticos tiazídicos, como a hidroclorotiazida, para se obter uma redução maior da pressão arterial. Quando se considerar um aumento da dose, deve-se levar em conta que o máximo efeito anti-hipertensivo é geralmente atingido quatro a oito semanas após o início do tratamento.

MICARDIS pode ser administrado com ou sem alimento.

Insuficiência renal: Não há necessidade de ajustes de dose em pacientes com insuficiência renal, nem mesmo nos pacientes que fazem hemodiálise. A telmisartana não é removida do sangue por hemofiltração.

Insuficiência hepática: Nos pacientes portadores de insuficiência hepática leve a moderada, não se deve exceder a dose diária de 40 mg.

Pacientes idosos: não são necessários ajustes de doses.

Crianças e adolescentes: O uso de MICARDIS em crianças e adolescentes menores de 18 anos não é recomendado, pois há dados limitados sobre segurança e eficácia nesta faixa etária.

Superdosagem

As informações disponíveis referentes à superdosagem com MICARDIS em humanos são limitadas. As manifestações mais proeminentes da superdosagem com telmisartana foram hipotensão e taquicardia, podendo ocorrer também bradicardia. Se ocorrer hipotensão sintomática deverá ser instituído um tratamento de suporte. A telmisartana não é removida por hemodiálise.

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.

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-1.0367.0110

Resp. Técn.: Farm. Laura M. S. Ramos

CRF-SP nº 6870

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Ingelheim am Rhein - Alemanha

Importado e embalado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Rodovia Regis Bittencourt (BR 116), km 286

Itapecerica da Serra – SP

SAC 0800 701 6633

CNPJ/MF nº 60.831.658/0021-10

Indústria Brasileira

BPI 0216-09 20081111

C09-01