

MICARDIS[®] HCT

(telmisartana + hidroclorotiazida)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Comprimidos

40 mg/ 12,5 mg, 80 mg/ 12,5 mg e 80 mg/ 25 mg

Micardis® HCT

telmisartana + hidroclorotiazida

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 40 mg/12,5 mg e 80 mg/12,5 mg: embalagens com 14 ou 30 comprimidos

Comprimidos de 80 mg/25 mg: embalagem com 30 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

MICARDIS HCT 40 mg/12,5 mg contém 40 mg de telmisartana e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

MICARDIS HCT 80 mg/12,5 mg contém 80 mg de telmisartana e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Cada comprimido contém os excipientes: hidróxido de sódio, povidona, meglumina, sorbitol, estearato de magnésio, lactose monoidratada, celulose microcristalina, óxido de ferro vermelho, amidoglicolato de sódio, amido.

MICARDIS HCT 80 mg/25 mg contém 80 mg de telmisartana e 25 mg de hidroclorotiazida.

Cada comprimido contém os excipientes: hidróxido de sódio, povidona, meglumina, sorbitol, estearato de magnésio, lactose monoidratada, celulose microcristalina, óxido de ferro amarelo, amidoglicolato de sódio, amido.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

MICARDIS HCT é indicado para o tratamento da hipertensão arterial (pressão alta) em pacientes que não tiveram boa resposta com apenas uma das substâncias isoladas.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

MICARDIS HCT contém a substância ativa telmisartana e a hidroclorotiazida. A telmisartana atua impedindo a ação da angiotensina II, substância presente no organismo que provoca aumento da pressão arterial, acarretando dessa forma a sua redução. A hidroclorotiazida provoca aumento da diurese (do volume de urina), reduzindo ainda mais a pressão arterial. O início do efeito diurético da hidroclorotiazida ocorre em 2 horas.

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

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve usar MICARDIS HCT se: tiver alergia às substâncias ativas ou aos demais componentes da fórmula; tiver alergia a algum composto derivado de sulfonamida (como a hidroclorotiazida); apresentar obstrução ou mau funcionamento das vias biliares (canais que conduzem a bile); tiver problema grave de funcionamento do fígado; tiver problema grave de funcionamento dos rins (taxa de filtração glomerular < 30 mL/min); tiver níveis de potássio no sangue muito baixos que não melhoram com o tratamento; tiver excesso de cálcio no sangue; tiver intolerância à frutose (contém sorbitol), se estiver usando o medicamento alisquireno e concomitantemente tiver diabetes mellitus ou problemas nos rins (taxa de filtração glomerular < 60 mL/min/1,73m²).

Este medicamento é contraindicado durante a gravidez, especialmente no segundo e terceiro trimestre de gestação (de 4 a 9 meses) 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.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências e Precauções

Alterações do funcionamento do fígado: MICARDIS HCT deve ser administrado com precaução se você tiver funcionamento alterado do fígado ou doença hepática em progressão, uma vez que pequenas alterações do

MICARDIS HCT PACIENTE

equilíbrio de líquidos e eletrólitos podem precipitar coma hepático. Não há experiência clínica com MICARDIS HCT em pacientes com funcionamento alterado do fígado.

Alterações do funcionamento dos rins: se a sua pressão alta for causada por um estreitamento das artérias que levam sangue para os rins, há um risco aumentado de grave queda da pressão. Se tiver insuficiência renal leve à moderada (mau funcionamento dos rins leve a moderado), MICARDIS HCT poderá ser utilizado, mas recomenda-se que seu médico o monitore periodicamente. Com o mau funcionamento dos rins, poderá ocorrer azotemia (aumento de ureia e creatinina no sangue).

Se você passou recentemente por um transplante renal, não deve usar MICARDIS HCT.

Desidratação: se tiver desidratação como consequência do uso de terapia diurética vigorosa, dieta com restrição de sódio (sal), diarreia ou vômitos, poderá ocorrer queda da pressão, especialmente após a primeira dose de MICARDIS HCT. Nesse caso, recomenda-se que estas condições sejam resolvidas antes de começar o tratamento com MICARDIS HCT.

Problemas endocrinológicos: não se recomenda o uso de MICARDIS HCT em pacientes com excesso do hormônio aldosterona no sangue devido a problemas da glândula suprarrenal (hiperaldosteronismo primário), pois geralmente esses pacientes não respondem ao tratamento com medicamentos da classe do MICARDIS HCT.

Problemas cardiológicos: se apresentar estenose (estreitamento) da válvula aórtica ou da válvula mitral, ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva (doenças das válvulas ou do músculo do coração que leva a obstrução do fluxo de sangue através das cavidades cardíacas), deve-se ter precaução especial ao usar MICARDIS HCT, assim como outros medicamentos vasodilatadores.

Desequilíbrio eletrolítico: deve-se realizar a monitoração periódica dos níveis de eletrólitos no sangue (sódio, potássio, magnésio e fósforo, por exemplo) em intervalos regulares. O uso de hidroclorotiazida pode causar desequilíbrio dos níveis de eletrólitos e de líquidos no sangue. Os sintomas da falta dessas substâncias incluem boca seca, sede, fraqueza, sensação de corpo pesado e indisposição, sonolência, inquietação, dores ou câimbras musculares, fadiga muscular, queda da pressão, diminuição da quantidade de urina, taquicardia e alterações digestivas como enjoos e vômitos.

Diabetes mellitus: sempre informe ao seu médico se você tem diabetes, pois ele precisará avaliar os vasos do seu coração (coronárias) antes de iniciar o tratamento com MICARDIS HCT. É importante que problemas cardiovasculares (doença arterial coronária) sejam diagnosticados e tratados, mesmo quando você não tiver nenhuma queixa ou sintoma, pois sem o diagnóstico e tratamento, o risco de sofrer um infarto ou morte inesperada pode aumentar. Com uso de MICARDIS HCT poderá ser necessário ajustar seus medicamentos para controle do diabetes. Além disto, se você tem diabetes latente (a doença já existe, mas ainda não se manifestou), o uso de diuréticos como a hidroclorotiazida pode levar à manifestação da doença.

Pode ocorrer aumento dos níveis de colesterol e triglicérides (gordura no sangue) com o uso de hidroclorotiazida, porém foram relatados poucos efeitos com a dose de 12,5 mg presente em MICARDIS HCT. Também pode ocorrer aumento do ácido úrico no sangue e desencadeamento de crises de gota (dor e inflamação da articulação por excesso de ácido úrico).

Sorbitol: a dose diária máxima de MICARDIS HCT contém 169 mg de sorbitol na concentração 40mg/12,5 mg e 338 mg nas concentrações de 80mg/12,5 mg e 80mg/25 mg. Se tiver intolerância à frutose, não deverá tomar MICARDIS HCT.

Lactose: a dose diária máxima de MICARDIS HCT contém 112 mg de lactose nas concentrações 40mg/12,5 mg e 80mg/12,5 mg e 99 mg na concentração de 80mg/25 mg. Se tiver intolerância à galactose (por exemplo: galactosemia), não deve tomar MICARDIS HCT.

Alterações oculares: a hidroclorotiazida pode ocasionar miopia temporária e aumento da pressão interna do olho (o risco é maior se você é alérgico a medicamentos como sulfonamidas ou penicilina). Assim, sempre informe seu médico se você sentir diminuição da visão ou dor nos olhos após usar MICARDIS HCT, pois ele poderá interromper seu tratamento.

MICARDIS HCT PACIENTE

Doenças reumatológicas: a hidroclorotiazida pode levar a uma piora da doença reumática chamada lúpus eritematoso sistêmico.

Câncer de pele não-melanoma: foi observado um risco aumentado de câncer de pele não-melanoma (que pode ser do tipo carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas), com o aumento da dose cumulativa de exposição à hidroclorotiazida. Portanto, verifique regularmente sua pele quanto ao aparecimento de qualquer lesão suspeita e, caso ocorra, informe imediatamente seu médico.

É importante que você tenha exposição limitada ao sol e aos raios UV e, em caso de exposição, deverá utilizar proteção solar adequada para diminuir o risco de câncer de pele. Se você já teve anteriormente câncer de pele não-melanoma, o seu médico precisa ser informado, pois ele pode decidir não utilizar a hidroclorotiazida.

Outras: a diminuição excessiva da pressão arterial pode causar infarto do miocárdio ou derrame cerebral em pessoas com problemas de falta de circulação para o coração e o cérebro. Se você tem histórico de alergia ou asma, tem maior probabilidade de ter reações alérgicas à hidroclorotiazida.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas: você deve ter cautela ao dirigir veículos ou operar máquinas, pois poderá sentir tontura ou sonolência durante o tratamento.

Este medicamento pode causar doping.

Gravidez e amamentação: se planeja engravidar, converse com seu médico, pois poderá ser necessário substituir MICARDIS HCT por outro medicamento. Você só deverá usar MICARDIS HCT durante a gravidez se o médico considerar absolutamente necessário. Se engravidar durante o uso de MICARDIS HCT, interrompa o tratamento e procure seu médico imediatamente. O recém nascido precisará ser monitorado de perto para verificar a função dos rins, ossos do crânio e a pressão arterial. Estudos demonstraram que o uso da telmisartana no segundo e terceiro trimestre da gestação pode causar diminuição da função dos rins, redução do líquido amniótico, atraso na formação dos ossos do crânio no feto, bem como falência renal, pressão arterial baixa e aumento do cálcio do sangue do recém nascido. Sabe-se que a hidroclorotiazida pode comprometer a troca de sangue entre o feto e a placenta, causando efeitos como icterícia (coloração amarelada da pele), alteração nos eletrólitos (sais) do sangue e diminuição de plaquetas (células do sangue responsáveis pela coagulação do sangue).

MICARDIS HCT não deve ser usado para tratar edema (inchaço) ou pressão sanguínea alta causados pela gravidez, ou para pré-eclâmpsia (transtorno da gravidez caracterizado pelo aumento da pressão arterial, inchaço generalizado, e liberação de proteínas na urina), pois pode expor o feto a riscos.

MICARDIS HCT é contraindicado durante a amamentação. Não se sabe se a telmisartana é excretada no leite materno em humanos. Estudos em animais mostraram a presença de telmisartana no leite. A hidroclorotiazida (HCT) é excretada no leite humano e pode inibir a lactação (produção de leite).

Este medicamento não deve ser utilizado no primeiro trimestre de gravidez (de 1 a 3 meses).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Interações Medicamentosas:

Se você usa lítio (para tratamento de depressão ou outros problemas psiquiátricos), pode ocorrer aumento da concentração de lítio no sangue e aumento do potencial de toxicidade.

Medicações como: outros diuréticos, laxantes (como picossulfato de sódio, bisacodil), corticosteroides (como prednisona, hidrocortisona), anfotericina, penicilina G sódica, ácido salicílico e anti-inflamatórios (como diclofenaco potássico) podem aumentar o efeito da perda de potássio. Já outros diuréticos (por exemplo epironolactona), substitutos do sal contendo potássio, suplementação de potássio e outros medicamentos como a heparina sódica podem aumentar os níveis desta substância.

A administração concomitante de medicamentos anti-inflamatórios (ácido salicílico, diclofenaco potássico), sem hidratação adequada, pode aumentar o risco de lesão nos rins, e pode reduzir o efeito diurético da hidroclorotiazida.

A telmisartana pode aumentar o efeito de outros medicamentos que diminuem a pressão arterial.

MICARDIS HCT PACIENTE

Uma série de substâncias podem interagir com a hidroclorotiazida, tais como: álcool, metformina, outros antidiabéticos orais e insulina, colestiramina e colestipol (interceptadores de sais biliares), glicosídeos digitálicos (por exemplo digoxina), aminas simpaticomiméticas (por exemplo noradrenalina), relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes (utilizados para anestesia geral, como por exemplo tubocurarina), medicamentos que tratam gota (por exemplo: alopurinol), suplementos de cálcio, betabloqueadores (por exemplo, atenolol, propranolol), agentes anticolinérgicos (por exemplo, atropina, biperideno), amantadina, drogas citotóxicas (por exemplo, ciclofosfamida, metotrexato).

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.
Não use medicamento sem conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.**

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Mantenha em temperatura ambiente (15 ° C a 30 ° C), protegido da luz. **O produto é sensível à umidade, por isso só deve ser retirado da embalagem na hora de tomá-lo.**

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

MICARDIS HCT 40mg/12,5mg e 80mg/12,5 mg são comprimidos ovais, branco e vermelho, de duas camadas, possivelmente com manchas vermelhas na camada branca; face branca marcada com “H4” ou “H8”, respectivamente e com logotipo da Boehringer Ingelheim.

MICARDIS HCT 80mg/25mg é um comprimido oval, branco e amarelo, de duas camadas, possivelmente com manchas amarelas na camada branca; face branca marcada com “H9” e com o logotipo da Boehringer Ingelheim.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

MICARDIS HCT deve ser administrado uma vez ao dia na dose prescrita pelo médico, com ou sem alimento.

O médico irá especificar a dose de MICARDIS HCT (40mg/12,5mg, 80mg/12,5mg ou 80mg/25mg) adequada para o seu tratamento, podendo aumentar gradativamente a dose de telmisartana antes de substituí-la por MICARDIS HCT ou fazer a troca direta da monoterapia pelo MICARDIS HCT.

MICARDIS HCT pode ser administrado caso sua pressão arterial não esteja adequadamente controlada com MICARDIS ou com hidroclorotiazida ou se sua pressão arterial já estava estabilizada com telmisartana e hidroclorotiazida administradas separadamente.

Quando o médico achar 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 e em associação com 12,5 a 25 mg de hidroclorotiazida, diariamente, foi bem tolerado e eficaz.

Alterações do funcionamento dos rins: Não é necessário que seu médico ajuste a dose, mas recomenda-se monitoração periódica da função renal.

Alterações do funcionamento do fígado: se você tiver disfunção do fígado de leve a moderada, não deve exceder a dose de 40 mg/12,5 mg uma vez ao dia de MICARDIS HCT.

Idosos: não é necessário ajuste da dose.

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

O máximo efeito anti-hipertensivo é geralmente obtido após 4 a 8 semanas de tratamento.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

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.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Continue tomando as próximas doses regularmente no horário habitual.

MICARDIS HCT PACIENTE

Não duplique a dose na próxima tomada.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou de cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**Telmisartana + hidroclorotiazida**

– Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): tontura.

– Reações incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): hipocalcemia (diminuição do potássio no sangue), ansiedade, síncope (desmaio), parestesia (dormência/formigamento) vertigens rotatórias (tonturas rotatórias), arritmias cardíacas (alterações do ritmo do coração), taquicardia (frequência de batimentos cardíacos aumentada), hipotensão (queda da pressão), incluindo hipotensão ortostática (queda da pressão ao se levantar), dispneia (falta de ar), diarreia, boca seca, flatulência (gases), dor nas costas, espasmo muscular (contração dos músculos), mialgia (dor muscular), impotência sexual, dor no peito, aumento do ácido úrico no sangue.

– Reações raras (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): bronquite (inflamação dos brônquios), faringite (inflamação da parte inferior da garganta), sinusite (inflamação dos seios nasais), exacerbação ou ativação do Lúpus Eritematoso Sistêmico (doença reumatológica - dado baseado em experiências pós-comercialização), hiponatremia (diminuição do sódio no sangue), hiperuricemia (aumento do ácido úrico no sangue), depressão, insônia e alterações do sono, visão anormal/visão turva transitória, desconforto respiratório (falta de ar severa), pneumonia (inflamação dos pulmões) e edema pulmonar (aumento de líquidos nos pulmões), dor abdominal, constipação (prisão de ventre), dispepsia (dores no estômago) vômitos, gastrite, função hepática anormal (alterações da função do fígado, a qual ocorreu em estudos pós-comercialização no Japão), angioedema (inchaço do rosto, lábios, língua e garganta - com risco de morte), eritema (manchas vermelhas na pele), prurido (coceira), rash cutâneo (manchas na pele), sudorese aumentada (aumento do suor), urticária (placas elevadas na pele com ou sem coceira), artralgia (dores nas articulações), dor e câimbras nas pernas, sintomas semelhantes aos de gripe, aumento na creatinina, aumento nas enzimas do fígado, aumento da creatina fosfoquinase no sangue (enzima muscular).

Telmisartana

– Reações incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): infecções do trato respiratório, infecções do trato urinário, incluindo cistite (infecção urinária localizada na bexiga), anemia, hipercalemia (aumento do potássio no sangue), bradicardia (diminuição dos batimentos do coração), disfunção renal (incluindo disfunção renal aguda), astenia (cansaço/desânimo).

– Reações raras (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): sepse (infecção generalizada) incluindo desfecho fatal (óbito), trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas no sangue, às vezes com púrpura, que são manchas vermelhas na pele), eosinofilia (aumento do número de eosinófilos no sangue), reação anafilática (reação alérgica grave), hipersensibilidade (alergia), hipoglicemia em pacientes diabéticos (diminuição da glicose no sangue), desconforto abdominal, eczema (manchas na pele avermelhadas e/ou esbranquiçadas com descamação e coceira), farmacodermia (lesões avermelhadas na pele causadas por alergia a medicamentos ou por toxicidade do medicamento), erupção cutânea tóxica (doença grave com alterações na pele), artrose (enrijecimento das articulações), tendinite (inflamação nos tendões), diminuição da hemoglobina no sangue.

Hidroclorotiazida

- Reações com frequência desconhecida: sialadenite (inflamação da glândula salivar), câncer de pele não-melanoma (que pode ser do tipo carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas de pele ou lábio), trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas no sangue podendo levar a sangramentos, às vezes com púrpura, que são manchas vermelhas na pele), anemia aplástica (diminuição de todos os tipos de células do sangue), anemia hemolítica (quebra anormal de hemácias nos vasos sanguíneos), depressão da medula óssea (órgão que produz as células do sangue), leucopenia (redução no número de leucócitos, que são células de defesa do sangue), neutropenia (diminuição do número de neutrófilos – células brancas do sangue responsáveis pela defesa contra infecções), agranulocitose (diminuição dos leucócitos granulócitos - neutrófilos, basófilos e eosinófilos - tipos de células brancas do sangue) alergia, reação anafilática (reação alérgica grave), perda no controle do diabetes, depleção de volume (desidratação), desequilíbrio eletrolítico (alteração dos eletrólitos no sangue – sódio e potássio, por exemplo), anorexia (perda de apetite), hiperglicemia (aumento da glicose no sangue), hipercolesterolemia (aumento do colesterol no sangue), hipomagnesemia (diminuição do magnésio no

MICARDIS HCT PACIENTE

sangue), hipercalcemia (aumento de cálcio no sangue), alcalose hipoclorêmica (deficiência ou perda extrema de cloreto), inquietação, tontura, dor de cabeça, xantopsia (alteração visual na qual todos os objetos parecem ter a cor amarela), miopia aguda, glaucoma de ângulo fechado (alteração da pressão intraocular), angeíte necrotisante (vasculite, doença com inflamação e necrose nos vasos sanguíneos), desconforto no estômago, pancreatite (inflamação no pâncreas), náusea (enjoo), icterícia colestática ou hepatocelular (cor amarelada da pele e no branco dos olhos causada por problemas no fígado), necrólise epidérmica tóxica (lesões graves na pele com formação de bolhas e necrose), reações cutâneas (na pele) tipo lúpus eritematoso, exacerbação ou reativação de lúpus eritematoso sistêmico, vasculite cutânea (inflamação dos vasos sanguíneos da pele), reações de fotossensibilidade (sensibilidade à luz), eritema multiforme (lesões avermelhadas na pele causadas por reação alérgica ou imunológica geralmente devido a medicamentos), fraqueza, nefrite intersticial (inflamação nos rins), disfunção renal, glicosúria (açúcar na urina), febre, aumento nos triglicerídeos no sangue.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Os principais sinais e sintomas de dose excessiva são queda da pressão, taquicardia ou bradicardia (aceleração ou diminuição dos batimentos do coração), desidratação devido ao excesso de diurese, além de enjoos e sonolência. O tratamento deve ser sintomático e de manutenção, dependendo de quando ocorreu a ingestão e da gravidade dos sintomas. Eletrólitos séricos e creatinina (exames de sangue) devem ser monitorados frequentemente. Se ocorrer queda de pressão, o paciente deve ser colocado deitado de costas e receber reposições de sal e líquido rapidamente.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS 1.0367.0134

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

Importado e embalado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapecerica da Serra – SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Ingelheim am Rhein – Alemanha

SAC 0800 701 6633

Venda sob prescrição médica.



20181016

C18-00

MICARDIS[®] HCT

(telmisartana + hidroclorotiazida)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Comprimidos

40 mg/ 12,5 mg, 80 mg/ 12,5 mg e 80 mg/ 25 mg

Micardis® HCT
telmisartana + hidroclorotiazida**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos de 40 mg /12,5 mg e 80 mg/12,5 mg: embalagens com 14 ou 30 comprimidos.

Comprimidos de 80 mg/25 mg: embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

MICARDIS HCT 40 mg/12,5 mg contém 40 mg de telmisartana e 12,5 mg de hidroclorotiazida

MICARDIS HCT 80 mg/12,5 mg contém 80 mg de telmisartana e 12,5 mg de hidroclorotiazida

Cada comprimido contém os excipientes: hidróxido de sódio, povidona, meglumina, sorbitol, estearato de magnésio, lactose monoidratada, celulose microcristalina, óxido de ferro vermelho, amidoglicolato de sódio, amido.

MICARDIS HCT 80 mg/25 mg contém 80 mg de telmisartana e 25 mg de hidroclorotiazida

Cada comprimido contém os excipientes: hidróxido de sódio, povidona, meglumina, sorbitol, estearato de magnésio, lactose monoidratada, celulose microcristalina, óxido de ferro amarelo, amidoglicolato de sódio, amido.

1. INDICAÇÕES

Tratamento da hipertensão arterial em pacientes cuja pressão arterial não é adequadamente controlada com telmisartana ou hidroclorotiazida isoladamente.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em humanos, 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 gradualmente se torna evidente dentro de 3 horas. A redução máxima da pressão arterial é normalmente obtida 4 semanas após o início da terapêutica, mantendo-se durante o tratamento de longa duração¹.

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 pelas relações vale-pico consistentemente acima de 80%, verificadas após doses de 40 e 80 mg de telmisartana em estudos clínicos controlados com placebo¹.

Em pacientes hipertensos, a telmisartana reduz a pressão arterial diastólica e sistólica, sem afetar a frequência cardíaca. A eficácia anti-hipertensiva de telmisartana foi comparada a fármacos anti-hipertensivos tais como anlodipino, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida, losartana, lisinopril, ramipril e valsartana².

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 ECA em estudos clínicos comparando diretamente os dois tratamentos anti-hipertensivos.³

Telmisartana + hidroclorotiazida (HCT)

Os efeitos da terapia combinada telmisartana e HCT foram avaliados em três estudos que incluíram pacientes com hipertensão leve a moderada. Os resultados demonstraram de forma consistente que a associação produziu maiores respostas na pressão arterial que o uso de cada um dos agentes isolados. Além disso, a eficácia pôde ser alcançada com baixas doses de HCT, minimizando o potencial para eventos adversos, associados aos tiazídicos.

Em um estudo de dose única diária de telmisartana 80 mg/HCT 12,5 mg, por 8 semanas, ocorreu redução de ambas, pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) de modo significativamente maior que com cada um dos componentes isolados ($p < 0,01$ vs cada componente isolado). A telmisartana

MICARDIS HCT PROFISSIONAL

40 mg/HCT 12,5 mg também reduziu significativamente a PA comparado com os componentes isolados, mas de forma menos intensa⁴.

Neste estudo de 8 semanas, duplo-cego, de grupos paralelos, placebo controlado, com dose fixa, com um desenho fatorial 4x5 (20 diferentes grupos de tratamento), um total de 818 pacientes receberam: placebo, telmisartana 20, 40, 80 ou 160mg isolado ou em combinação com HCT 6,25, 12,5 ou 25 mg. A alteração, ajustada, na PAS e PAD para cada grupo de tratamento após 8 semanas de tratamento telmisartana 80 mg/HCT 12,5 mg foi significativamente melhor que os componentes isolados na redução da PAS e da PAD ($p<0,01$). Para esta combinação, a redução observada na média das PAS e PAD em posição supina foi de 23,9 e 14,9 mmHg, respectivamente. Em contraste, as alterações observadas na média das PAS e PAD foram de -15,4 e -11,5 mmHg, respectivamente, com telmisartana 80 mg de -6,9 e -4,6 mmHg, respectivamente com HCT 12,5 mg e de -2,9 e -3,8 mmHg, respectivamente, com placebo. O tratamento com telmisartana 80 mg/HCT 12,5 mg foi equivalente para um benefício de 8,5 e 3,4 mmHg na pressão arterial, respectivamente, sobre o uso de telmisartana 80 mg isolado e de 17 e 7,6 mmHg, respectivamente, sobre o uso da HCT 12,5 mg isolada. De modo semelhante, a mais alta taxa de resposta foi alcançada com a combinação telmisartana 80 mg/HCT 12,5 mg com 79% de taxa de resposta da PAD (definida como PAD supina ≤ 90 mmHg ou uma redução ≥ 10 mmHg, com relação ao basal) e uma taxa de resposta de 85% da PAS (definida com o uma redução ≥ 10 mmHg em relação ao basal). Para os pacientes recebendo placebo a taxa de resposta da PAD e da PAS foi de 29% para ambas⁴. Além disso, a alta taxa vale-pico confirmou que o efeito anti-hipertensivo da terapia combinada foi mantida ao longo das 24 horas do intervalo de dose. Desta forma, a terapia combinada telmisartana/HCT pôde proporcionar proteção contra a elevação da PA matinal, quando a incidência de eventos cardiovasculares é maior. A combinação telmisartana 40 mg/HCT 12,5 mg foi significativamente melhor que cada um desses componentes isolados na redução da média da PAS ($p<0,01$ para cada comparação, exceto vs telmisartana 40 mg para PAD). Com a terapia combinada, a redução observada da média das PAS e PAD supinas foram de 18,8 e 12,6 mmHg, respectivamente. Isto se comparou com um benefício de 6,6 e 1,9 mmHg na pressão arterial, respectivamente, sobre o telmisartana 40 mg (em monoterapia) e 11,9 e 5,3 mmHg, respectivamente sobre a HCT 12,5 mg isolada. A magnitude desta resposta foi menos intensa que a resposta da combinação telmisartana 80 mg/HCT 12,5 mg. Todos os regimes de tratamento foram bem tolerados e a adição do telmisartana à HCT tendeu a melhorar as reduções relacionadas com a dose, no potássio sérico, o que está associado com a HCT em monoterapia⁴.

Prevenção de mortalidade e lesão cardiovascular

O estudo ONTARGET³ comparou os efeitos da telmisartana, ramipril e da combinação de telmisartana e ramipril sobre os desfechos cardiovasculares em 25.620 pacientes com idade igual ou superior a 55 anos, com história de doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica ou diabetes mellitus associada à evidências de danos a órgãos-alvo (por exemplo, retinopatia, hipertrofia ventricular esquerda, macro ou microalbuminúria), que representam uma grande parte dos pacientes com alto risco cardiovascular.

Os pacientes foram randomizados para um dos três seguintes grupos de tratamento: telmisartana 80 mg ($n=8.542$), ramipril 10 mg ($n=8.576$), ou combinação de telmisartana 80 mg e ramipril 10 mg ($n=8.502$), seguidos de um tempo médio de observação de 4,5 anos. A população estudada era 73% masculina, 74% caucasiana, 14% asiática e 43% tinham idade igual ou superior a 65 anos. Cerca de 83% dos pacientes randomizados apresentavam hipertensão: 69% tinham história de hipertensão na randomização e mais 14% tinham leituras reais de pressão arterial acima de 140/90 mmHg. No início, 38% do total de pacientes tinham história médica de diabetes e mais 3% apresentavam glicemia de jejum elevada. A terapia de base incluía ácido acetilsalicílico (76%), estatinas (62%), betabloqueadores (57%), bloqueadores dos canais de cálcio (34%), nitratos (29%) e diuréticos (28%).

O desfecho primário foi uma composição de morte cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio, acidente vascular cerebral não-fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva.

A adesão ao tratamento foi melhor para telmisartana do que para ramipril ou para a combinação de telmisartana e ramipril, embora a população do estudo tenha sido pré-selecionada para tolerância ao tratamento com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA). A análise dos eventos adversos que levaram à descontinuação permanente do tratamento e dos eventos adversos graves mostrou que tosse e angioedema foram menos frequentemente relatados em pacientes tratados com telmisartana do que com ramipril, enquanto que hipotensão foi mais frequentemente relatada com telmisartana.

A telmisartana teve eficácia similar ao ramipril na redução do desfecho primário, com ocorrências similares nos braços com telmisartana (16,7%), ramipril (16,5%) e com a combinação de telmisartana e

MICARDIS HCT PROFISSIONAL

ramipril (16,3%). A razão de risco (HR) para telmisartana vs. ramipril foi de 1,01 [IC 97,5% 0,93-1,10, p (não-inferioridade)=0,0019]. O efeito do tratamento mostrou persistir após correções para diferenças na pressão arterial sistólica no basal e ao longo do tempo. Não houve diferença nos resultados do desfecho primário com base na idade, sexo, raça, terapia basal ou doença subjacente.

A telmisartana mostrou-se também similarmente eficaz ao ramipril em vários desfechos secundários pré-especificados, incluindo uma composição de morte cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio e acidente vascular cerebral não-fatal, desfecho primário no estudo de referência HOPE, que havia investigado o efeito do ramipril vs. placebo⁵. A razão de risco (HR) da telmisartana vs. ramipril para este desfecho no ONTARGET foi de 0,99 [IC 97,5% 0,90-1,08, p (não-inferioridade)=0,0004].

A combinação de telmisartana e ramipril não acrescentou benefício sobre a monoterapia com ramipril ou telmisartana. Além disso, houve uma incidência significativamente maior de hipercalemia, insuficiência renal, hipotensão e síncope no grupo da combinação.³ Portanto, o uso da combinação de telmisartana e ramipril não é recomendado nesta população.

Hidroclorotiazida

Estudos epidemiológicos demonstraram que o tratamento a longo prazo com hidroclorotiazida reduz o risco de mortalidade e morbidade cardiovasculares.⁶

Referências bibliográficas:

1. Heiningen Pv, Lier Jv, Mensink CK, Bruin Hd, Jonkman JHG. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and tolerability of single oral doses of 20, 40 and 80 mg of BIBR0277SE in healthy volunteers.
2. Sharpe M, Jarvis B, Goa KL. Telmisartan: a review of its use in hypertension. *Drugs*. 2001;61(10):1501-29.
3. Yusuf S, Svaerd R, Rohr K, Hoesl C, Schumacher H. ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET).
4. McGill JB, Reilly PA. Telmisartan plus hydrochlorothiazide versus telmisartan or hydrochlorothiazide monotherapy in patients with mild to moderate hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Clin Ther*. 2001;23(6):833-50.
5. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342(3):145-53.
6. Chen P, Chaugai S, Zhao F, Wang DW. Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. *Am J Hypertens*. 2015;28(12):1453-63.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

MICARDIS HCT é uma combinação de um BRA (bloqueador 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 sanguínea 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.

- **telmisartana:** é um bloqueador 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 o AT2 e outros receptores AT menos caracterizados. 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 ECA (quininase II), que também degrada a bradicinina. Portanto não se espera uma potencialização de efeitos adversos mediados pela bradicinina.

MICARDIS HCT PROFISSIONAL

• **hidroclorotiazida:** é um diurético tiazídico. O mecanismo do efeito anti-hipertensivo dos diuréticos tiazídicos não está totalmente elucidado. A tiazida tem influência sobre os 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 coadministração 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.

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

Farmacocinética

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

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 ($C_{máx}$ 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 500L indicando ligação tecidual adicional.

• hidroclorotiazida: a porcentagem de ligação proteica de hidroclorotiazida no plasma é de 64% 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 > 1.500 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.

MICARDIS HCT PROFISSIONAL

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 sanguínea 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 insuficiência 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.

Em um estudo 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.

4. 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);
- Colestase e distúrbios obstructivos biliares;
- Insuficiência hepática grave;
- Insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min);
- Hipopotassemia refratária;
- Hipercalemia (distúrbios do metabolismo do cálcio);
- Pacientes com condições hereditárias raras que possam ser incompatíveis com algum excipiente da fórmula (veja item Advertências e Precauções”).
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez
- Lactação
- Uso concomitante com alisquireno em pacientes com diabetes mellitus ou disfunção renal (taxa de filtração glomerular < 60 mL/min/1,73 m²)

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Insuficiência hepática: MICARDIS HCT não deve ser administrado a pacientes com colestase, distúrbios biliares obstructivos 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 grave e insuficiência renal quando pacientes com estenose arterial renal bilateral ou estenose da artéria renal com um único rim funcionando são tratados com medicamentos

MICARDIS HCT PROFISSIONAL

que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiência renal e transplante renal

MICARDIS HCT não pode 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 (hiperamionemia) associada a diuréticos tiazídicos pode ocorrer em pacientes com função renal alterada.

Depleção de volume intravascular

Hipotensão sintomática, especialmente após a primeira dose, pode ocorrer em pacientes que tem volemia e/ou sódio depletado por vigorosa terapia diurética, dieta com restrição de sal, diarreia ou vômito. Tais condições devem ser corrigidas antes do início do tratamento 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 insuficiência renal aguda) em pacientes suscetíveis, 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 ou o inibidor direto de renina (alisquireno) a um BRA] 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 insuficiência cardíaca congestiva grave 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 (hiperamionemia), oligúria ou, raramente, insuficiência renal aguda.

Hiperaldosteronismo primário

Pacientes com hiperaldosteronismo 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 obstrutiva hipertrófica

A exemplo do que ocorre com o uso de outros fármacos vasodilatadores, recomenda-se precaução especial aos pacientes portadores 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 hipoglicemiantes orais em pacientes diabéticos. Pode ocorrer manifestação da 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 presente 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 hidroeletrólítico (hipopotassemia, hiponatremia e alcalose hipoclorêmica). Os sintomas característicos de desequilíbrio hídrico ou de eletrólitos são boca seca, sede, fraqueza, letargia, sonolência, inquietação, dores ou câimbras musculares fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e distúrbios gastrintestinais como náusea ou vômito.

MICARDIS HCT PROFISSIONAL

Embora seja possível desenvolver hipopotassemia com o uso de diuréticos tiazídicos, o tratamento concomitante com telmisartana pode reduzir a hipopotassemia induzida por diuréticos. O risco de hipopotassemia é maior em pacientes portadores de cirrose hepática, em pacientes com estimulação da diurese, 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 hiperpotassemia devida ao bloqueio dos receptores da angiotensina II (AT1) do componente telmisartana de MICARDIS HCT.

Embora hiperpotassemia clinicamente significativa não tenha sido relatada com MICARDIS HCT, os fatores de risco para o desenvolvimento de hiperpotassemia 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 cloretos 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 condição hereditária rara de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

Diabetes mellitus

Pacientes diabéticos com risco cardiovascular adicional [por exemplo, diabéticos com Doença Arterial Coronariana (DAC) coexistente] devem passar por uma adequada avaliação diagnóstica (por exemplo, teste ergométrico de esforço) para detecção e tratamento adequado da DAC antes do início do tratamento com MICARDIS HCT, pois o não diagnóstico da DAC assintomática nestes pacientes pode apresentar maior risco de infarto do miocárdio fatal e morte de causa cardiovascular inesperada quando tratados com anti-hipertensivos como BRAs ou inibidores da ECA.

Lactose

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

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

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

Miopia aguda e Glaucoma secundário de ângulo fechado

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, pode causar reação idiosincrásica, resultando em miopia transitória aguda e glaucoma agudo de ângulo fechado, cujos sintomas incluem diminuição aguda da acuidade visual ou dor ocular, normalmente dentro de horas a semanas do início do tratamento. Glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado pode levar à perda permanente da visão e o tratamento primário é interromper a hidroclorotiazida o mais rápido possível; se a pressão intraocular permanecer descontrolada, tratamentos médicos ou cirúrgicos imediatos podem ser considerados. Histórico de alergia

MICARDIS HCT PROFISSIONAL

a sulfonamidas ou penicilina podem ser fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado.

Câncer de pele não-melanoma

Foi observado um aumento do risco de câncer de pele não-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma de células escamosas (CCE)] com o aumento da dose cumulativa de exposição à hidroclorotiazida em dois estudos epidemiológicos baseados no Registro Nacional de Câncer da Dinamarca (veja item Reações Adversas). Ações fotossensibilizantes da hidroclorotiazida podem atuar como um possível mecanismo para o CPNM.

Pacientes que tomam hidroclorotiazida devem ser informados sobre o risco de CPNM e aconselhados a verificar regularmente a pele, observando o aparecimento de quaisquer lesões e relatar imediatamente quaisquer lesões cutâneas suspeitas.

As possíveis medidas preventivas, tais como exposição limitada ao sol e aos raios UV e, em caso de exposição, a orientação de uso de proteção adequada visando minimizar o risco de câncer de pele deverá ser fornecida. As lesões cutâneas suspeitas devem ser prontamente examinadas, incluindo exames histológicos por biópsias. A utilização de hidroclorotiazida pode também ser reconsiderada em pacientes que já tiveram CPNM anteriormente.

Efeitos na habilidade de dirigir e utilizar máquinas

Ainda não foram realizados 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, podem ocasionalmente ocorrer tontura ou sonolência.

Este medicamento pode causar doping.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Fertilidade

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

Gravidez

- telmisartana: o tratamento com bloqueadores específicos dos receptores da angiotensina II (BRAs) não deve ser iniciado durante a gravidez. Quando a gravidez for diagnosticada, o tratamento com BRAs deve ser interrompido imediatamente e, se conveniente, deve ser iniciada terapia alternativa. O uso de BRAs 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 em doses tóxicas demonstraram fetotoxicidade e risco ao desenvolvimento pós natal da prole. Em humanos, sabe-se que a exposição aos BRAs no segundo e terceiro trimestres da gestação induz fetotoxicidade (diminuição da função renal, oligodrâmnio, retardo da ossificação do crânio) 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 BRAs seja absolutamente necessário.

Caso tenha ocorrido exposição aos BRAs a partir do segundo trimestre de gestação, recomenda-se verificar a função renal e o crânio do feto por ultrassom. Bebês cujas mães utilizaram BRAs devem ser monitorados de perto quanto à hipotensão.

- hidroclorotiazida: há experiência limitada com hidroclorotiazida durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre; ela atravessa a placenta e com base no seu mecanismo de ação, o uso durante o segundo e terceiro trimestres pode comprometer a perfusão feto placentária e causar efeitos fetais e neonatais, como icterícia, distúrbio eletrolítico e trombocitopenia.

A hidroclorotiazida não deve ser usada para edema e hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia devido ao risco de diminuição do volume plasmático e hipoperfusão placentária, sem efeito benéfico sobre o curso da doença. Também não deve ser usada para hipertensão essencial em gestantes, exceto em situações raras em que nenhum outro tratamento possa ser utilizado.

MICARDIS HCT PROFISSIONAL

Lactação

MICARDIS HCT é contraindicado durante a amamentação. 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.

MICARDIS HCT está classificado na categoria de risco C para o primeiro trimestre de gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Foram relatados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante administração concomitante de lítio com inibidores da ECA, assim como casos de interação com BRAs, incluindo 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 hipopotassemia (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 que são afetadas pelos distúrbios dos níveis séricos de potássio, por exemplo, glicosídeos digitálicos, agentes antiarrítmicos e drogas que são sabidamente indutoras de torsades de pointes.

Em pacientes com desidratação, o tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais - AINEs (por exemplo, AAS como anti-inflamatório, inibidores da COX-2 e AINEs não seletivos), 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 coadministração 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. A coadministração de telmisartana não resultou em interações clinicamente significativas com a digoxina, a varfarina, a hidroclorotiazida, a glibenclamida, o ibuprofeno, o paracetamol, a sinvastatina e o anlodipino. Para digoxina, observou-se um aumento de 20% na mediana da concentração plasmática de digoxina (39% em um único caso), portanto deve ser considerado monitoramento dos níveis plasmáticos de digoxina.

Em um estudo, a coadministração de telmisartana e ramipril levou a um aumento de até 2,5 vezes na AUC_{0-24} e $C_{máx}$ de ramipril e ramiprilate. 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 insulinas): pode ser necessário ajuste de dose da droga antidiabética.
- metformina: há risco de ocorrência de acidose láctica quando coadministrada com hidroclorotiazida.
- colestiramina e colestipol: absorção de hidroclorotiazida é prejudicada na presença de resinas de troca aniônica.
- glicosídeos digitálicos: hipopotassemia ou hipomagnesemia induzida por tiazídicos favorece o início de arritmias cardíacas induzidas por digitálicos.
- aminas simpaticomiméticas (por exemplo, noradrenalina): os efeitos das aminas vasopressoras podem ser diminuídos.

MICARDIS HCT PROFISSIONAL

- 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 coadministração 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 de acordo.
- Outras interações: os efeitos hiperglicêmicos dos betabloqueadores e diazóxido podem ser aumentados pelas tiazidas. Agentes anticolinérgicos (por exemplo, atropina, biperideno) podem aumentar a biodisponibilidade de diuréticos tiazídicos pela diminuição da motilidade gastrointestinal 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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter em temperatura ambiente (15° C a 30° C), protegido da luz. **O produto é sensível à umidade, por isso só deve ser retirado da embalagem na hora de tomá-lo.** O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

MICARDIS HCT 40mg/12,5mg e 80mg/12,5 mg são comprimidos ovais, branco e vermelho, de duas camadas, possivelmente com manchas vermelhas na camada branca; face branca marcada com “H4” ou “H8”, respectivamente e com logotipo da Boehringer Ingelheim.

MICARDIS HCT 80mg/25mg é um comprimido oval, branco e amarelo, de duas camadas, possivelmente com manchas amarelas na camada branca; face branca marcada com “H9” e com o logotipo da Boehringer Ingelheim.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

MICARDIS HCT deve ser administrado uma vez ao dia, com ou sem alimento. 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 ou hidroclorotiazida.
- **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 e em associação com 12,5 a 25 mg de hidroclorotiazida, diariamente, foi bem tolerado e eficaz.

Insuficiência renal: 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

MICARDIS HCT PROFISSIONAL

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.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A incidência total de eventos adversos relatados com MICARDIS HCT foi comparável à observada com telmisartana isolada em estudos controlados randomizados envolvendo 1.471 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:

Telmisartana + hidroclorotiazida

- Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): tonturas.

- Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): hipocalcemia, ansiedade, síncope, parestesia, vertigem, taquicardia, arritmias cardíacas, hipotensão (incluindo hipotensão ortostática), dispneia, diarreia, boca seca, flatulência, dor nas costas, espasmo muscular, mialgia, impotência sexual, dor no peito, aumento do ácido úrico no sangue.

- Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): bronquite, faringite, sinusite, exacerbação ou ativação do lúpus eritematoso sistêmico (baseado em experiências pós-comercialização), hiponatremia, hiperuricemia, depressão, insônia, alterações do sono, visão anormal/ visão turva transitória, desconforto respiratório (incluindo pneumonia e edema pulmonar), dor abdominal, constipação, dispepsia, vômitos, gastrite, função hepática anormal (a qual ocorreu em estudos pós-comercialização no Japão), angioedema (com desfecho fatal), eritema, prurido, rash, sudorese aumentada, urticária, artralgia, dor e câimbras nas pernas, sintomas semelhantes aos de gripe, dor, aumento na creatinina, aumento nas enzimas do fígado, aumento da creatina fosfoquinase no sangue.

Telmisartana

- Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$): infecções do trato respiratório, infecções do trato urinário (incluindo cistite), anemia, hipercalemia, bradicardia, insuficiência renal (incluindo insuficiência renal aguda), astenia.

- Reações raras ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$): sepse incluindo desfecho fatal, trombocitopenia (às vezes com púrpura), eosinofilia, reação anafilática, hipersensibilidade, hipoglicemia (em pacientes diabéticos), desconforto estomacal, eczema, farmacodermia, erupção cutânea tóxica, artrose, tendinite, diminuição da hemoglobina.

Hidroclorotiazida

- Reações com frequência desconhecida: sialadenite, câncer de pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas de pele ou lábio), trombocitopenia (às vezes com púrpura), anemia aplástica, anemia hemolítica, depressão da medula óssea, leucopenia, neutropenia/ agranulocitose, alergia, reação anafilática, perda no controle do diabetes, causa ou exacerbação de depleção de volume, desequilíbrio eletrolítico, anorexia, perda de apetite, hiperglicemia, hipercolesterolemia, hipomagnesemia, hipercalcemia, alcalose hipoclorêmica, inquietação, tontura, dor de cabeça, xantopsia, miopia aguda, glaucoma de ângulo fechado, angeite necrotizante (vasculite), desconforto estomacal, pancreatite, náusea, icterícia (icterícia colestática ou hepatocelular), necrólise epidérmica tóxica, reação cutânea tipo lúpus eritematoso, reativação de lúpus eritematoso sistêmico, vasculite cutânea, reações de fotossensibilidade,

MICARDIS HCT PROFISSIONAL

eritema multiforme, fraqueza, nefrite intersticial, disfunção renal, glicosúria, febre, aumento dos triglicérides.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária-NOTIVISA, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/notivisa>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

As informações disponíveis referentes à superdose 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 (hipopotassemia, hipocloremia) e desidratação resultante de diurese excessiva. Os sinais e sintomas mais comuns de superdose são náuseas e sonolência. Hipopotassemia pode resultar em espasmos musculares e/ou acentuar arritmias cardíacas 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 em decúbito dorsal 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.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se precisar de maiores orientações.

MS 1.0367.0134

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

Importado e embalado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.
Rod. Régis Bittencourt, km 286
Itapeceira da Serra – SP
CNPJ 60.831.658/0021-10
Indústria Brasileira

Fabricado por:

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

SAC 0800 701 6633

Venda sob prescrição médica.



20181016
C18-00