



TELMISARTANA
+
HIDROCLOROTIAZIDA

Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Comprimido

40mg/12,5mg

80mg/12,5mg

80mg/25mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

TELMISARTANA + HIDROCLOROTIAZIDA

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999.

APRESENTAÇÕES

Comprimido 40mg + 12,5mg. Embalagem contendo 30 comprimidos.

Comprimido 80mg + 12,5mg. Embalagem contendo 30 comprimidos.

Comprimido 80mg + 25mg. Embalagem contendo 30 comprimidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÕES

Cada comprimido contém:

telmisartana.....	40mg
hidroclorotiazida.....	12,5mg
excipientes q.s.p.	1 comprimido

(sorbitol, meglumina, povidona, crospovidona, hidróxido de sódio, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, celulose microcristalina, lactose monoidratada, amido, amidoglicolato de sódio, óxido de ferro vermelho, dióxido de silício).

Cada comprimido contém:

telmisartana.....	80mg
hidroclorotiazida.....	12,5mg
excipientes q.s.p.	1 comprimido

(sorbitol, meglumina, povidona, crospovidona, hidróxido de sódio, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, celulose microcristalina, lactose monoidratada, amido, amidoglicolato de sódio, óxido de ferro vermelho, dióxido de silício).

Cada comprimido contém:

telmisartana.....	80mg
hidroclorotiazida.....	25mg
excipientes q.s.p.	1 comprimido

(sorbitol, meglumina, povidona, crospovidona, hidróxido de sódio, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, celulose microcristalina, lactose monoidratada, amido, amidoglicolato de sódio, óxido de ferro amarelo, dióxido de silício).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADO DE EFICÁCIA

Hipertensão

Em humanos, uma dose de 80mg 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 80mg 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-hipertensivos¹ 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.

telmisartana + hidroclorotiazida

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 combinação produziu maiores respostas da PA 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 80mg/HCT 12,5mg, por 8 semanas, ocorreu redução de ambas as PAS e PAD de modo significativamente maior que cada um dos componentes isolados ($p < 0,01$ vs cada componente isolado). A telmisartana 40mg/HCT 12,5mg também reduziu significativamente a PA comparado com os componentes isolados, mas de forma menos ampla.

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 25mg. A alteração, ajustada, na PAS e PAD para cada grupo de tratamento após 8 semanas de tratamento telmisartana 80 mg/HCT 12,5mg foi significativamente melhor que os componentes isolados na redução da PAS e da PAD ($p < 0,01$). Para esta combinação, a redução observada na PAS supina média e PAD foi de 23,9 e 14,9mmHg, respectivamente. Em contraste, as alterações médias observadas na PAS e PAD foram de -15,4 e -11,5mmHg, respectivamente, com telmisartana 80mg de -6,9 e -4,6mmHg, respectivamente com HCT 12,5 mg e de -2,9 e -3,8 mmHg, respectivamente, com placebo. O tratamento com telmisartana 80mg/HCT 12,5mg foi equivalente para um benefício de 8,5 e 3,4mmHg, respectivamente, sobre o uso de telmisartana 80mg isolado e de 17 e 7,6mmHg, respectivamente, sobre o uso da HCT 12,5mg isolada.

De modo semelhante, a mais alta taxa de resposta foi alcançada com a combinação telmisartana 80mg/HCT 12,5mg 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 ambas. 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 que é quando a incidência de eventos cardiovasculares é maior. A combinação telmisartana 40mg/HCT 12,5mg foi significativamente melhor que cada um desses componentes isolados na queda média da PAS ($p < 0,01$

para cada comparação, exceto vs telmisartana 40mg para PAD). Com a terapia combinada a redução observada na média das PAS e PAD supinas foram de 18,8 e 12,6mmHg, respectivamente. Isto se comparou com um benefício de 6,6 e 1,9mmHg, respectivamente, sobre o telmisartana 40mg (em monoterapia) e 11,9 e 5,3mmHg, respectivamente sobre a HCT 12,5mg isolada. A magnitude desta resposta foi menos intensa que a resposta da combinação telmisartana 80mg/HCT 12,5mg. 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 monoterapia.

Prevenção da mortalidade e lesão cardiovascular

O estudo ONTARGET⁴ 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 evidência de dano a órgão-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 80mg (n=8.542), ramipril 10mg (n=8.576), ou combinação de telmisartana 80mg e ramipril 10mg (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 140/90mmHg. No início, 38% do total de pacientes tinham história médica de diabetes e mais 3% apresentavam glicemia de jejum elevada. A terapia de início incluía ácido acetilsalicílico (76%), estatinas (62%), betabloqueadores (57%), bloqueadores dos canais de cálcio (34%), nitratos (29%) e diuréticos (28%).

O objetivo primário de avaliação (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 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 objetivo primário de avaliação (desfecho primário), com ocorrências similares nos braços com telmisartana (16,7%), ramipril (16,5%) e com a combinação de telmisartana e ramipril (16,3%). A proporção de risco 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 de início 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 proporção de risco 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. Portanto, o uso da combinação de telmisartana e ramipril não é recomendado nesta população.

Referências bibliográficas:

1. McGill JB, Reilly PA. Combination treatment with telmisartan and hydrochlorothiazide in Black patients with mild-to-moderate hypertension. *Clin Cardiol.* 2001; 24(1):66-72.
2. McGill JB, Reilly PA. Telmisartan Plus Hydrochlorothiazide versus Telmisartan or Hydrochlorothiazide monotherapy in patients with mild to moderate hypertension: Multicenter, randomized, doubleblind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Clinical Therapeutics.* 2001; 23(6):833-850.
3. Lacourcière Y. Usefulness of combination therapy in hypertensive patients who do not respond to an angiotensin type 1 receptor antagonist alone. *Blood Press Mon.* 2001; 6:S23-S30.

4. Yusuf S, Svaerd R, Rohr K, Hoesl C, Schumacher H. ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET).
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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A telmisartana + hidroclorotiazida 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.

A telmisartana + hidroclorotiazida, administrada uma vez ao dia, na faixa de doses terapêuticas, promove redução efetiva e gradativa na pressão arterial.

A telmisartana, um bloqueador específico dos receptores da angiotensina II (tipo AT1), é 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 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.

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

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

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

Farmacocinética

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

Absorção

- telmisartana: o pico de concentração de telmisartana é atingido em 0,5 a 1,5 horas após administração oral. A biodisponibilidade absoluta de 40mg e 160mg 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 40mg e cerca de 19% após a dose de 160mg. 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 160mg, apresentando aumentos das concentrações plasmáticas (C_{max} e AUC) maiores que os proporcionais com o aumento das doses. A telmisartana não se acumula significativamente no plasma após doses repetidas.

- hidrocloreotiazida: após administração oral de telmisartana + hidrocloreotiazida, os picos de concentração de hidrocloreotiazida são alcançados em aproximadamente 1,0 a 3,0 horas após a administração. Baseada na excreção renal acumulativa de hidrocloreotiazida, 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.
- hidrocloreotiazida: a porcentagem de ligação protéica de hidrocloreotiazida no plasma é de 64% e seu volume aparente de distribuição é de $0,8 \pm 0,3L/kg$.

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 >1500mL/min. A meia-vida de eliminação terminal foi >20 horas.
- hidrocloreotiazida: 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 300mL/min. A meia-vida de eliminação terminal de hidrocloreotiazida situa-se entre 10 e 15 horas.

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

Sexo: as concentrações plasmáticas de telmisartana são geralmente 2 a 3 vezes maiores em mulheres do que em homens. Contudo, nos estudos clínicos, não ocorreram aumentos significativos na resposta de pressão 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 hidrocloreotiazida serem maiores em mulheres do que em homens.

Pacientes com insuficiência renal: a excreção renal não contribui na depuração de telmisartana. Baseada na limitada experiência com pacientes portadores de deficiência renal leve a moderada (depuração de creatinina de 30 a 60mL/min, média de aproximadamente 50mL/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 hidrocloreotiazida é reduzida. Num estudo típico realizado em pacientes com depuração média de creatinina de 90mL/min, a meia-vida de eliminação da hidrocloreotiazida 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 (hidrocloreotiazida é uma substância derivada de sulfonamida);
- Colestase e distúrbios obstrutivos biliares;
- Insuficiência hepática grave;
- Insuficiência renal grave (depuração de creatinina <30mL/min);
- Hipopotassemia refratária;
- Hipercalemia (distúrbios do metabolismo do cálcio);

- Pacientes com condições hereditárias raras que possam ser incompatíveis com algum excipiente da fórmula. (Vide item 5).
- **Segundo o terceiro trimestre da gravidez**
- **Lactação**
- Uso concomitante com alisquireno em pacientes com diabetes *mellitus* ou disfunção renal (taxa de filtração glomerular < 60mL/min/1,73m²)

Este medicamento é contraindicado para uso por lactantes.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez D para o segundo 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

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

A telmisartana + hidroclorotiazida deve ser administrada 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 telmisartana + hidroclorotiazida 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 com um único rim funcionando são tratados com medicamentos que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiência renal e transplante renal

A telmisartana + hidroclorotiazida não deve ser administrado em pacientes portadores de disfunção renal grave (depuração de creatinina < 30mL/min) (veja item Contraindicações). Não há experiência quanto à administração de telmisartana + hidroclorotiazida em pacientes com insuficiência renal grave ou com um rim transplantado recentemente. A experiência do uso de telmisartana + hidroclorotiazida 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 (hiperamonemia) associada a diuréticos tiazídicos pode ocorrer em pacientes com função renal alterada.

Desidratação

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

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 (hiperamonemia), 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 telmisartana + hidroclorotiazida.

Estenose valvar aórtica e mitral e cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica

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

Efeitos metabólicos e endócrinos

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

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

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

Desequilíbrio eletrolítico

Assim como para qualquer paciente recebendo tratamento diurético, deve-se realizar a monitoração periódica dos níveis séricos de eletrólitos em intervalos adequados. Os tiazídicos, incluindo hidroclorotiazida, podem causar desequilíbrio de líquidos ou de eletrólitos (hipopotassemia, hiponatremia e alcalose hipoclorêmica). Os sintomas característicos de desequilíbrio de líquidos ou de eletrólitos são boca seca, sede, fraqueza, letargia, sonolência, inquietação, dores ou câibras musculares (mialgia), fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e distúrbios gastrintestinais como náusea ou vômito.

Embora se possa 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 que apresentarem diurese de ação rápida, em pacientes que não ingerirem a quantidade adequada de eletrólitos e em pacientes que estiverem recebendo tratamento concomitante com corticosteroides ou ACTH.

Por outro lado, pode ocorrer hiperpotassemia devida ao bloqueio dos receptores da angiotensina II (AT1) do componente telmisartana deste medicamento.

Embora hiperpotassemia clinicamente significativa não tenha sido relatada com telmisartana + hidroclorotiazida, 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 telmisartana + hidroclorotiazida.

Não há evidências de que telmisartana + hidroclorotiazida reduza ou previna hiponatremia induzida por diurético. A deficiência de cloreto é geralmente leve e usualmente não requer tratamento.

As tiazidas podem diminuir a excreção urinária de cálcio e causar uma elevação leve e intermitente do cálcio sérico na ausência de alterações conhecidas do metabolismo de cálcio. Hipercalemia elevada pode evidenciar hiperparatireoidismo oculto. Deve-se interromper o uso de tiazidas antes de realizar testes de função da paratireoide.

Demonstrou-se que as tiazidas aumentam a excreção urinária de magnésio, o que pode resultar em hipomagnesemia.

Sorbitol

A dose diária máxima de telmisartana + hidroclorotiazida contém 159,31mg de sorbitol na concentração 40/12,5mg e 238,88mg nas concentrações de 80/12,5mg e 80/25mg. Pacientes com condições ou doenças hereditárias raras com 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 telmisartana + hidroclorotiazida, 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 de telmisartana + hidroclorotiazida contém 64,04mg de lactose na concentração 40/12,5mg, 94,30mg na concentração 80/12,5mg e 88,10mg na concentração de 80/25mg. Pacientes com condições ou doenças hereditárias raras com 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 AVC (infarto cerebral).

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

Relatou-se exacerbação ou ativação do 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 idiossincrática, 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 a sulfonamidas ou penicilina podem ser fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado.

Efeitos sobre a 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.

Este medicamento pode causar *doping*

Fertilidade, Gravidez e Lactação

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.

- telmisartana: o tratamento com 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) 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 os ossos por ultrassom. Bebês cujas mães administraram 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 fetoplacentária 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.

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.

A telmisartana + hidroclorotiazida está classificada 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

Relataram-se aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante administração concomitante de lítio com inibidores da ECA. Relataram-se também 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 telmisartana + hidroclorotiazida.

Lítio e telmisartana + hidroclorotiazida 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 telmisartana + hidroclorotiazida, 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 telmisartana + hidroclorotiazida, recomenda-se a monitoração dos níveis plasmáticos de potássio.

Recomenda-se monitoração periódica de potássio sérico quando telmisartana + hidroclorotiazida é administrado com drogas afetadas pelos distúrbios dos níveis séricos de potássio, por exemplo, glicosídeos digitálicos, agentes antiarrítmicos e drogas que são sabidamente indutoras de torsades de pointes.

Em pacientes com desidratação, o tratamento com 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 telmisartana + hidroclorotiazida 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. Outras interações de relevância clínica não foram identificadas. A coadministração de telmisartana não resultou em interações clinicamente significativas com a digoxina, a varfarina, a hidroclorotiazida, a glibenclamida, o ibuprofeno, o paracetamol, sinvastatina e o anlodipino. No caso da digoxina, observou-se um aumento de 20% (num único caso, de 39%) das concentrações plasmáticas de digoxina; portanto, deve-se considerar a monitoração dos seus níveis plasmáticos. Em um estudo, a coadministração de telmisartana e ramipril levou a um aumento de até 2,5 vezes na AUC_{0-24} e C_{max} de ramipril e ramiprilato. Desconhece-se a relevância clínica desta observação.

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

- álcool, barbitúricos ou narcóticos: pode ocorrer potencialização de hipotensão ortostática.
- drogas antidiabéticas (agentes orais e insulina): pode ser necessário ajuste de dose da droga antidiabética.
- metformina: há risco de ocorrência de acidose láctica
- colestiramina e resina 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 hipertensoras podem ser diminuídos.
- relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes (por exemplo, tubocurarina): os efeitos dos relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes podem ser potencializados.
- 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

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Validade do medicamento: 24 meses.

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.

telmisartana + hidroclorotiazida 40mg + 12,5mg apresenta-se como comprimido oblongo, dupla camada, branco + Salmão.

telmisartana + hidroclorotiazida 80mg + 12,5mg apresenta-se como comprimido oblongo, dupla camada, branco + Salmão.

telmisartana + hidroclorotiazida 80mg + 25mg apresenta-se como comprimido oblongo, dupla camada, branco + amarelo.

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.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A telmisartana + hidroclorotiazida deve ser administrado uma vez ao dia, com ou sem alimento. A dose telmisartana pode ser aumentada gradativamente antes de substituí-lo pelo telmisartana + hidroclorotiazida.

A substituição direta da monoterapia pelas combinações fixas pode ser considerada:

- **telmisartana + hidroclorotiazida 40mg + 12,5mg** pode ser administrado em pacientes cuja pressão arterial não foi adequadamente controlada com telmisartana 40mg ou hidroclorotiazida.
- **telmisartana + hidroclorotiazida 80mg + 12,5mg** pode ser administrado em pacientes cuja pressão arterial não foi adequadamente controlada com telmisartana 80mg.
- **telmisartana + hidroclorotiazida 80mg + 25mg** pode ser administrado em pacientes cuja pressão arterial não foi adequadamente controlada com telmisartana + hidroclorotiazida 80mg/ 12,5mg 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 telmisartana + hidroclorotiazida pode ser administrado com outra droga anti-hipertensiva. Em pacientes com hipertensão grave, o tratamento com telmisartana em doses de até 160mg como monoterapia ou em associação com 12,5 a 25mg 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 telmisartana + hidroclorotiazida 40mg/12,5mg uma vez ao dia. A telmisartana +

hidroclorotiazida não é indicado em pacientes com insuficiência hepática grave. Deve-se ter cautela ao utilizar tiazidas em pacientes portadores de insuficiência hepática.

Idosos: não é necessário ajuste da dose.

Crianças e adolescentes: ainda não se estabeleceram a segurança e a eficácia de telmisartana + hidroclorotiazida 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 telmisartana + hidroclorotiazida foi comparável à observada com telmisartana isolada em estudos controlados randomizados envolvendo 1471 pacientes que receberam telmisartana mais hidroclorotiazida (835) ou telmisartana isolada (636). Não houve relação entre a dose e os efeitos indesejáveis e não houve correlação com sexo, idade ou raça dos pacientes.

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

- Reação comum (>1/100 e <1/10): tontura.
- Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): infecção do trato respiratório superior, infecção do trato urinário incluindo cistite, anemia, hipocalemia, hipercalemia, ansiedade, síncope/desmaio, parestesia, vertigem, taquicardia, arritmias, bradicardia, hipotensão, hipotensão ortostática, dispneia, diarreia, boca seca, flatulência, dor nas costas, cãibra muscular, mialgia, insuficiência renal (incluindo insuficiência renal aguda), impotência, dor no peito, astenia, aumento do ácido úrico.
- Reações raras (>1/10.000 e <1.000): bronquite, faringite, sinusite, sepse (inclusive com desfecho fatal), trombocitopenia, eosinofilia, exacerbação ou ativação do Lúpus Eritematoso Sistêmico (baseado em experiência pós-comercialização), hipersensibilidade, alergia, reação anafilática, hiponatremia, hiperuricemia, hipoglicemia (em pacientes diabéticos), depressão, insônia, distúrbios do sono, visão anormal (distúrbios visuais subjetivos), visão turva transitória, angústia respiratória (síndrome do desconforto respiratório do adulto) incluindo pneumonite e edema pulmonar, dor abdominal, constipação, dispepsia, vômitos, gastrite, mal estar gástrico, função hepática anormal/distúrbio hepático (a maioria dos casos observados em experiência pós-comercialização ocorreram em pacientes do Japão, que são mais propensos a apresentar este tipo de reação adversa), angioedema (com desfecho fatal), eritema, prurido, rash, hiperidrose, urticária, eczema, erupção medicamentosa, erupção cutânea tóxica, dor articular, cãibras nas pernas, dor nas pernas, artrose, dor em tendão (sintomas tipo tendinite), sintomas gripais, dor, aumento da creatinina, da creatina fosfoquinase sanguínea e das enzimas hepáticas, diminuição da hemoglobina.
- Reações com frequência desconhecida (não foi possível estimar com base nos dados disponíveis): sialadenite, anemia aplástica, anemia hemolítica, depressão de medula óssea, leucopenia, neutropenia, agranulocitose, perda de controle do diabetes, anorexia, perda de apetite, desequilíbrio eletrolítico, hipercolesterolemia, hiperglicemia, depleção de volume, inquietação, pré-síncope, xantopsia (distúrbios visuais subjetivos), vasculite necrotizante, pancreatite, icterícia hepatocelular, icterícia colestática, miopia aguda, glaucoma agudo, reação cutânea tipo Lúpus Eritematoso, reativação cutânea de LE, reação de fotossensibilidade, vasculite cutânea, necrólise epidérmica tóxica, 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 www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

As informações disponíveis referentes à superdosagem com telmisartana + hidroclorotiazida 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 mais comuns e sintomas de superdose são náuseas e sonolência. Hipopotassemia pode resultar em espasmos musculares e/ou arritmias cardíacas acentuadas associadas ao uso concomitante de glicosídeos digitálicos ou certas drogas antiarrítmicas.

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

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

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.



III – DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.5584.0498

Farm. Responsável: Dr. Marco Aurélio Limirio G. Filho - CRF-GO nº 3.524

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Registrado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

VPR3 - Quadra 2- C - Módulo 01- B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015

C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira

Fabricado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

VPR 1 - Quadra 2- A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020



ANEXO B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/09/2016		10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	08/09/2016		10459 - GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	08/09/2016	Versão Inicial	VP/VPS	Comprimido