

**telmisartana + hidroclorotiazida**

**EMS S/A**

**Comprimido**

**40 mg + 12,5 mg, 80 mg + 12,5 mg e 80 mg + 25 mg**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

telmisartana + hidroclorotiazida

“Medicamento Genérico, Lei n.º. 9.787, de 1999”

### APRESENTAÇÕES

Comprimido de 40 mg + 12,5 mg, 80 mg + 12,5 mg e 80 mg + 25 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 90\*, 100\*\* ou 200\*\* unidades.

\*Embalagem fracionável

\*\*Embalagem hospitalar

### USO ORAL

#### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 40 mg + 12,5 mg contém:

telmisartana .....	40 mg
hidroclorotiazida .....	12,5 mg
excipiente* q.s.p. ....	1 com

Cada comprimido de 80 mg + 12,5 mg contém:

telmisartana .....	80 mg
hidroclorotiazida .....	12,5 mg
excipiente* q.s.p. ....	1 com

Cada comprimido de 80 mg + 25 mg contém:

telmisartana .....	80 mg
hidroclorotiazida .....	25 mg
excipiente** q.s.p. ....	1 com

\*lactose monoidratada, meglumina, povidona, hidróxido de sódio, crospovidona, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, óxido de ferro vermelho e amido.

\*\*lactose monoidratada, meglumina, povidona, hidróxido de sódio, crospovidona, celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, óxido de ferro amarelo e amido.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 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.

#### 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 40 mg/HCT 12,5 mg também reduziu significativamente a PA comparado com os componentes isolados, mas de forma menos intensa<sup>2</sup>.

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 160 mg 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  $\leq 90$  mmHg ou uma redução  $\geq 10$  mmHg, com relação ao basal) e uma taxa de resposta de 85% da PAS (definida como uma redução  $\geq 10$  mmHg em relação ao basal). Para os pacientes recebendo placebo a taxa de resposta da PAD e da PAS foi de 29% para ambas<sup>2</sup>. 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 a 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 da telmisartana à HCT tendeu a melhorar as reduções relacionadas com a dose, no potássio sérico, o que está associado com a HCT em monoterapia<sup>2</sup>.

### **Prevenção de mortalidade e lesão cardiovascular**

O estudo ONTARGET<sup>1</sup> 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 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]. Verificou-se que o efeito do tratamento persiste 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. placebo<sup>3</sup>. 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.<sup>1</sup> Portanto, o uso da combinação de telmisartana e ramipril não é recomendado nesta população.

Estudos epidemiológicos demonstraram que o tratamento a longo prazo com hidroclorotiazida reduz o risco de mortalidade e morbidade cardiovasculares.<sup>4</sup>

### Referências bibliográficas

1. Yusuf S, Svaerd R, Rohr K, Hoesl C, Schumacher H. Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET).
2. 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.
3. 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.
4. 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

### Modo de ação

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.

• **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.

• **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/HCT na mortalidade e morbidade cardiovascular.

### Farmacodinâmica

**telmisartana:** 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 duração.

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 placebo. 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 representantes de outras classes de anti-hipertensivos (em estudos clínicos comparando telmisartana com fármacos tais como anlodipino, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida, losartana, lisinopril, ramipril e valsartana).

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

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

### **Farmacocinética**

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

#### **• telmisartana**

### **Absorção**

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.

### **Distribuição**

A telmisartana liga-se predominantemente às proteínas plasmáticas (> 99,5%), principalmente à albumina e à glicoproteína ácida alfa-1. O volume aparente de distribuição de telmisartana é de cerca de 500 L indicando ligação tecidual adicional.

### **Biotransformação**

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.

### **Eliminação**

A depuração plasmática total de telmisartana após administração oral é > 1.500 mL/min. A meia-vida de eliminação terminal foi > 20 horas.

### **Linearidade**

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 ( $C_{\text{máx}}$  e AUC) maiores que os proporcionais com o aumento das doses. A telmisartana não se acumula significativamente no plasma após doses repetidas.

#### **• hidroclorotiazida**

### **Absorção**

Após administração oral de telmisartana + hidroclorotiazida, 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**

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**

A hidroclorotiazida não é metabolizada em humanos e é excretada quase totalmente na forma inalterada pela urina.

#### **Eliminação**

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.

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

**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.

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.

**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 às substâncias ativas ou a qualquer excipiente da fórmula;
- Hipersensibilidade a qualquer outra substância derivada de sulfonamida (hidroclorotiazida é uma substância derivada de sulfonamida);
- Colestase e distúrbios obstrutivos biliares;
- Insuficiência hepática grave, encefalopatia hepática (coma hepático), pré-coma hepático;
- Insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min ou creatinina sérica > 1,8 mg/100 mL), anúria ou glomerulonefrite aguda;
- Hipopotassemia refratária;
- Hipercalcemia (distúrbios do metabolismo do cálcio);
- Hipernatremia refratária à terapia;
- Hipovolemia;
- Hiperuricemia sintomática/gota;
- Pacientes com condições hereditárias raras que possam ser incompatíveis com algum excipiente da fórmula (vide “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 m<sup>2</sup>).

**A telmisartana + hidroclorotiazida está classificada 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**

### **Pacientes com depleção de volume e/ou sódio**

Pode ocorrer hipotensão sintomática, especialmente após a primeira dose, em pacientes que tem depleção volêmica e/ou sódio depletado por vigorosa terapia diurética, dieta com restrição de sal, diarreia ou vômito. Tais condições, especialmente depleção volêmica e/ou de sódio, devem ser corrigidas antes do início do tratamento com telmisartana + hidroclorotiazida.

Casos isolados de hiponatremia acompanhados por sintomas neurológicos (náusea, desorientação progressiva, apatia) foram observadas com o uso de hidroclorotiazida.

### **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 eliminada 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 renal 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 pode ser administrada em pacientes portadores de disfunção renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min) (vide “Contra-indicações”).

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. A telmisartana não é removida do sangue por hemofiltração e não é dialisável.

### **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] não é recomendado e 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 (por exemplo, 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**

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 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 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 gastrointestinais como náusea ou vômito.

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 devido ao bloqueio dos receptores da angiotensina II (AT1) do componente telmisartana de telmisartana + hidroclorotiazida.

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. Deve-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 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 hipomagneseemia.

### **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 309,460 mg de lactose na concentração de 80 mg + 25 mg, 321,96 mg na concentração de 80 mg + 12,5 mg e 201,960 mg na concentração de 40 mg + 12,5 mg. Pacientes com condições hereditárias raras de intolerância à galactose (por exemplo: galactosemia) não devem tomar este medicamento.

### **Sódio**

Cada comprimido de telmisartana + hidroclorotiazida 40 mg + 12,5 mg, 80 mg + 12,5 mg e 80 mg + 25 mg contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) e pode ser considerado praticamente livre de sódio.

### **Doença cardiovascular isquêmica**

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.

### **Geral**

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.

Casos de reações de fotossensibilidade foram reportados com o uso de diuréticos tiazídicos (veja item Reações Adversas). No caso de ocorrência de reação de fotossensibilidade durante o tratamento, a sua interrupção é recomendada. Se a retomada do tratamento for essencial, as áreas expostas ao sol ou a raios UVA artificiais devem ser protegidas.

### **Efusão coroidal, Miopia aguda e Glaucoma secundário de ângulo fechado**

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, pode causar reação idiossincrásica, resultando em efusão coroidal com defeito no campo visual, 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.

### **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 (vide “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.

### **Toxicidade respiratória aguda**

Casos graves muito raros de toxicidade respiratória aguda, incluindo síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), foram reportados após a administração de hidroclorotiazida. O edema pulmonar tipicamente se desenvolve após alguns minutos ou horas após a administração de hidroclorotiazida. No início os sintomas incluem dispneia, febre, deterioração pulmonar e hipotensão. Se houver suspeita de diagnóstico de SDRA, o uso de MICARDIS HCT deve ser interrompido e o tratamento apropriado deve ser seguido. A hidroclorotiazida não deve ser administrada em pacientes que tiveram SDRA anteriormente após a administração de hidroclorotiazida.

### **Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas**

Ainda não foram realizados estudos sobre o efeito na habilidade de dirigir e utilizar máquinas. Pode haver prejuízo na habilidade de dirigir ou de trabalhar sem proteção adequada. Portanto, 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.**

### **Gravidez, Lactação e Fertilidade**

## 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 não 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.

## Lactação

A telmisartana + hidroclorotiazida é contraindicada durante a amamentação, uma vez que 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.

## Fertilidade

Não foram realizados estudos sobre a fertilidade em humanos com a associação em dose fixa ou com os componentes individuais. Não foram observados efeitos de telmisartana e hidroclorotiazida sobre a fertilidade em fêmeas e machos durante os estudos pré-clínicos.

**A telmisartana + hidroclorotiazida 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

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<sub>0-24</sub> e C<sub>máx</sub> de ramipril e ramipilate. Desconhece-se a relevância clínica desta observação.

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 telmisartana + hidroclorotiazida. O 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.

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 telmisartana + hidroclorotiazida devem ser adequadamente hidratados e ter sua função renal monitorada no início do tratamento combinado. Foi relatada uma redução do efeito de medicamentos anti-hipertensivos, como telmisartana, pela inibição de prostaglandinas vasodilatadoras durante tratamento combinado com AINEs. A coadministração de anti-inflamatórios não esteroidais pode reduzir o efeito diurético, natriurético e anti-hipertensivo dos diuréticos tiazídicos em alguns pacientes.

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 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.

No caso de desidratação causada por diuréticos, existe um risco aumentado de insuficiência renal aguda, particularmente durante o uso de doses altas de produtos de contraste iodado. A hidratação adequada antes da administração de produtos iodados é necessária.

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.
- 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**

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

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 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.**

Características físicas e organolépticas:

telmisartana + hidroclorotiazida 40 mg + 12,5 mg e 80 mg + 12,5 mg: comprimido de dupla camada, sendo uma camada na cor branca a levemente amarelada e outra na cor rosa, circular, biconvexo e liso.

telmisartana + hidroclorotiazida 80 mg + 25 mg: comprimido de dupla camada, sendo uma camada na cor branca a levemente amarelada e outra na cor amarela, circular, biconvexo e liso.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

A telmisartana + hidroclorotiazida deve ser administrada uma vez ao dia, com ou sem alimento. A dose de telmisartana pode ser aumentada gradativamente antes de substituí-la pela telmisartana + hidroclorotiazida. A substituição direta da monoterapia pelas combinações fixas pode ser considerada.

- telmisartana + hidroclorotiazida 40 mg + 12,5 mg pode ser administrada em pacientes cuja pressão arterial não foi adequadamente controlada com telmisartana 40 mg ou hidroclorotiazida.
- telmisartana + hidroclorotiazida 80 mg + 12,5 mg pode ser administrada em pacientes cuja pressão arterial não foi adequadamente controlada com telmisartana 80 mg.
- telmisartana + hidroclorotiazida 80 mg + 25 mg pode ser administrada em pacientes cuja pressão arterial não foi adequadamente controlada com telmisartana + hidroclorotiazida 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 telmisartana + hidroclorotiazida pode ser administrada 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 telmisartana + hidroclorotiazida 40 mg + 12,5 mg uma vez ao dia. A telmisartana + hidroclorotiazida não é indicada em pacientes com insuficiência hepática grave. Deve-se ter cautela ao utilizar tiazidas em pacientes portadores de insuficiência hepática.

**Pacientes idosos:** não é necessário ajuste da dose.

**Pacientes pediátricos:** ainda não se estabeleceu 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 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.

### **Resumo tabulado de reações adversas**

As reações adversas apresentadas na tabela abaixo são derivadas do uso da combinação de telmisartana/hidroclorotiazida ou do uso de monocomponentes (telmisartana ou hidroclorotiazida) em estudos clínicos ou da experiência pós-comercialização, classificadas pelo sistema MedDRA de classificação de órgãos e termos preferenciais MedDRA.

	<b>Reações adversas</b>	<b>Frequência</b>
--	-------------------------	-------------------

Infecções e infestações	Sepse (incluindo desfecho fatal) <sup>2</sup>	Rara <sup>2</sup>
	Bronquite <sup>1</sup>	Rara <sup>1</sup>
	Faringite <sup>1</sup>	Rara <sup>1</sup>
	Sinusite <sup>1</sup>	Rara <sup>1</sup>
	Infecção do trato respiratório superior <sup>2</sup>	Incomum <sup>2</sup>
	Infecção do trato urinário <sup>2</sup>	Incomum <sup>2</sup>
	Cistite <sup>2</sup>	Incomum <sup>2</sup>
	Sialadenite <sup>3</sup>	Desconhecida
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	Carcinoma basocelular <sup>3</sup>	Desconhecida <sup>3</sup>
	Carcinoma de células escamosas da pele <sup>3</sup>	Desconhecida <sup>3</sup>
	Carcinoma de células escamosas do lábio <sup>3</sup>	Desconhecida <sup>3</sup>
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Anemia <sup>2</sup>	Incomum <sup>2</sup>
	Trombocitopenia <sup>2,3</sup>	Rara <sup>2,3</sup>
	Púrpura trombocitopênica <sup>3</sup>	Desconhecida <sup>3</sup>
	Eosinofilia <sup>2</sup>	Rara <sup>2</sup>
	Anemia aplástica <sup>3</sup>	Desconhecida <sup>3</sup>
	Anemia hemolítica <sup>3</sup>	Desconhecida <sup>3</sup>
	Insuficiência da medula óssea <sup>3</sup>	Desconhecida <sup>3</sup>
	Leucopenia <sup>3</sup>	Desconhecida <sup>3</sup>
	Agranulocitose <sup>3</sup>	Desconhecida <sup>3</sup>
	Neutropenia <sup>3</sup>	Desconhecida
Distúrbios do sistema imunológico	Reações anafiláticas <sup>2,3</sup>	Rara <sup>2</sup> , desconhecida <sup>3</sup>
	Hipersensibilidade <sup>2,3</sup>	Rara <sup>2</sup> , Muito rara <sup>3</sup>
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Hipocalcemia <sup>1,3</sup>	Incomum <sup>1</sup> , Muito comum <sup>3</sup>
	Hiponatremia <sup>1,2,3</sup>	Rara <sup>1,2</sup> , Comum <sup>3</sup>
	Hiperuricemia <sup>1,3</sup>	Rara <sup>1</sup> , Comum <sup>3</sup>
	Hipercalcemia <sup>2</sup>	Incomum <sup>2</sup>
	Hipoglicemia (em pacientes diabéticos) <sup>2</sup>	Rara <sup>2</sup>
	Hipovolemia <sup>3</sup>	Desconhecida
	Desequilíbrio eletrolítico <sup>3</sup>	Desconhecida
	Anorexia <sup>3</sup>	Desconhecida
	Diminuição do apetite <sup>3</sup>	Desconhecida <sup>3</sup>
	Hiperglicemia <sup>3</sup>	Desconhecida <sup>3</sup>
	Hiperlipidemia <sup>3</sup>	Muito comum <sup>3</sup>
	Hipomagnesemia <sup>3</sup>	Desconhecida <sup>3</sup>
	Hipercalcemia <sup>3</sup>	Desconhecida <sup>3</sup>
	Alcalose hipoclorêmica <sup>3</sup>	Desconhecida <sup>3</sup>
	Controle inadequado da diabetes mellitus <sup>3</sup>	Desconhecida <sup>3</sup>
	Distúrbios psiquiátricos	Ansiedade <sup>1,2</sup>
Depressão <sup>1,2,3</sup>		Rara <sup>1,3</sup> , Incomum <sup>2</sup>
Inquietação <sup>3</sup>		Desconhecida
Insonia <sup>1,2</sup>		Rara <sup>1</sup> , Incomum <sup>2</sup>
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura <sup>1,3</sup>	Comum <sup>1</sup> , Rara <sup>3</sup>
	Sincope (desmaio) <sup>1,2</sup>	Incomum <sup>1,2</sup>
	Parestesia <sup>1,3</sup>	Incomum <sup>1</sup> , Rara <sup>3</sup>
	Alterações do sono <sup>1,3</sup>	Rara <sup>1,3</sup>
	Cefaleia <sup>3</sup>	Rara <sup>3</sup>
Distúrbios da visão	Deficiência visual <sup>1,2,3</sup>	Rara <sup>1,2,3</sup>
	Visão turva <sup>1</sup>	Rara <sup>1</sup>
	Glaucoma de ângulo fechado <sup>3</sup>	Desconhecida <sup>3</sup>
	Efusão coroidal <sup>3</sup>	Desconhecida <sup>3</sup>
	Xantopsia <sup>3</sup>	Desconhecida
	Miopia aguda <sup>3</sup>	Desconhecida
Distúrbios do ouvido e labirinto	Vertigem <sup>1,2</sup>	Incomum <sup>1,2</sup>
Distúrbios cardíacos	Arritmia <sup>1,3</sup>	Incomum <sup>1</sup> , Rara <sup>3</sup>
	Taquicardia <sup>1,2</sup>	Incomum <sup>2</sup> , Rara <sup>2</sup>

	Bradycardia <sup>2</sup>	Incomum <sup>2</sup>
Distúrbios vasculares	Hipotensão <sup>1,2</sup>	Incomum <sup>1,2</sup> ,
	Hipotensão ortostática <sup>1,2,3</sup>	Incomum <sup>1,2</sup> , Comum <sup>3</sup>
	Vasculite Necrosante <sup>3</sup>	Muito rara <sup>3</sup>
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Dispneia <sup>1,2</sup>	Incomum <sup>1,2</sup>
	Dificuldade respiratória <sup>1,3</sup>	Muito rara <sup>1,3</sup>
	Pneumonia <sup>1,3</sup>	Muito rara <sup>1,3</sup>
	Edema pulmonar <sup>1,3</sup>	Muito rara <sup>1,3</sup>
	Síndrome do desconforto respiratório agudo <sup>3</sup>	Muito rara <sup>3</sup>
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia <sup>1,2,3</sup>	Incomum <sup>1,2</sup> , Comum <sup>3</sup>
	Boca seca <sup>1,2</sup>	Incomum <sup>1</sup> , Rara <sup>2</sup>
	Flatulência <sup>1,2</sup>	Incomum <sup>1,2</sup>
	Dor abdominal <sup>1,2</sup>	Rara <sup>1</sup> , Incomum <sup>2</sup>
	Constipação <sup>1,3</sup>	Rara <sup>1,3</sup>
	Dispepsia <sup>1,2</sup>	Rara <sup>1</sup> , Incomum <sup>2</sup>
	Vômito <sup>1,2,3</sup>	Rara <sup>1</sup> , Incomum <sup>2</sup> , Comum <sup>3</sup>
	Gastrite <sup>1</sup>	Rara <sup>1</sup>
	Desconforto abdominal <sup>2,3</sup>	Rara <sup>1</sup> , desconhecida <sup>3</sup>
	Pancreatite <sup>3</sup>	Muito rara <sup>3</sup>
	Náusea <sup>3</sup>	Comum <sup>3</sup>
Distúrbios hepatobiliares	Função hepática anormal/ distúrbio do fígado <sup>1,2</sup> Maioria dos casos de função hepática anormal/ distúrbio do fígado da experiência pós-comercialização com telmisartana ocorreu em pacientes no Japão, que são mais propensos a apresentar estas reações adversas	Rara <sup>1,2</sup>
	Icterícia <sup>3</sup>	Rara <sup>3</sup>
	Colestase <sup>3</sup>	Rara <sup>3</sup>
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Angioedema (com desfecho fatal) <sup>1,2</sup>	Rara <sup>1,2</sup>
	Eritema <sup>1,2</sup>	Rara <sup>1,2</sup>
	Prurido <sup>1,2</sup>	Rara <sup>1</sup> , Incomum <sup>2</sup>
	Rash <sup>1,2,3</sup>	Rara <sup>1</sup> , Incomum <sup>2</sup> , Comum <sup>3</sup>
	Hiperidrose <sup>1,2</sup>	Rara <sup>1,2</sup> , Incomum <sup>2</sup>
	Urticaria <sup>1,2,3</sup>	Rara <sup>1,2</sup> , Comum <sup>3</sup>
	Eczema <sup>2</sup>	Rara <sup>2</sup>
	Farmacodermia <sup>2</sup>	Rara <sup>2</sup>
	Erupção cutânea tóxica <sup>2</sup>	Rara <sup>2</sup>
	Necrólise epidérmica tóxica <sup>3</sup>	Muito rara <sup>3</sup>
	Síndrome semelhante ao lúpus <sup>3</sup>	Muito rara <sup>3</sup>
	Lúpus eritematoso cutâneo <sup>3</sup>	Muito rara <sup>3</sup>
	Vasculite cutânea <sup>3</sup>	Desconhecida
	Reação de fotossensibilidade <sup>3</sup>	Rara <sup>3</sup>
Eritema multiforme <sup>3</sup>	Desconhecida <sup>3</sup>	
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo	Dor nas costas <sup>1,2</sup>	Incomum <sup>1,2</sup>
	Espasmos musculares (câimbras nas pernas) <sup>1,2,3</sup>	Incomum <sup>1,2</sup> , Desconhecida <sup>3</sup>
	Mialgia <sup>1,2</sup>	Incomum <sup>1,2</sup>
	Artralgia <sup>1,2</sup>	Rara <sup>1,2</sup>
	Dor nas extremidades (dor nas pernas) <sup>1,2</sup>	Rara <sup>1,2</sup>
	Artrose <sup>2</sup>	Rara
	Dor no tendão (sintomas similares à tendinite) <sup>2</sup>	Rara <sup>2</sup>
	Fraqueza <sup>3</sup>	Desconhecida
Lúpus eritematoso sistêmico <sup>1</sup> Baseado na experiência pós-comercialização.	Rara <sup>1</sup>	
Distúrbios renais e urinários	Insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda) <sup>1,2,3</sup>	Incomum <sup>1,2</sup> , Desconhecida <sup>3</sup> (insuficiência renal),

		Incomum <sup>3</sup> (lesão renal aguda)
	Nefrite intersticial <sup>3</sup>	Desconhecida
	Disfunção renal <sup>3</sup>	Desconhecida
	Glicosúria <sup>3</sup>	Rara <sup>3</sup>
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	Disfunção erétil <sup>1,3</sup>	Incomum <sup>1</sup> , Comum <sup>3</sup>
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Dor no peito <sup>1,2</sup>	Incomum <sup>1,2</sup>
	Doença similar à gripe <sup>1,2</sup>	Rara <sup>1,2</sup>
	Dor <sup>1</sup>	Rara <sup>1</sup>
	Astenia (fraqueza) <sup>2,3</sup>	Incomum <sup>2,3</sup>
	Pirexia <sup>3</sup>	Desconhecida <sup>3</sup>
Investigações	Aumento do ácido úrico no sangue <sup>1,2</sup>	Incomum <sup>1</sup> , Rara <sup>2</sup>
	Aumento da creatinina no sangue <sup>1,2</sup>	Rara <sup>1</sup> , Incomum <sup>2</sup>
	Aumento das enzimas hepáticas <sup>1,2</sup>	Rara <sup>1,2</sup>
	Aumento da creatina fosfoquinase no sangue <sup>1,2</sup>	Rara <sup>1,2</sup>
	Diminuição da hemoglobina <sup>1,2</sup>	Rara <sup>1,2</sup>
	Aumento dos triglicérides <sup>3</sup>	Desconhecida

<sup>1</sup> Reações adversas da combinação de dose fixa de telmisartana + hidroclorotiazida

<sup>2</sup> Reações adversas da telmisartana como monoterapia na indicação para hipertensão ou em pacientes com 50 anos ou mais com alto risco de eventos cardiovasculares

<sup>3</sup> Reações adversas da hidroclorotiazida como monoterapia

Reações comuns: ocorrem entre  $\geq 1/100$  e  $< 1/10$  dos pacientes.

Reações incomuns: ocorrem entre  $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$  dos pacientes.

Reações raras: ocorrem entre  $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$  dos pacientes.

Reações muito raras: ocorrem em  $< 1/10.000$  dos pacientes.

Reações com frequências desconhecidas: não foi possível calcular a frequência com base nos dados disponíveis.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

As informações disponíveis referentes à superdose 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 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 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 em decúbito dorsal e receber reposições de sal e líquido rapidamente.

A telmisartana não é removida por hemofiltração e não é dialisável. 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

MS-1.0235.1228

Farm. Resp.: Dra. Telma Elaine Spina

CRF-SP nº. 22.234

Registrado, fabricado e embalado por: **EMS S/A**  
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08  
Bairro Chácara Assay  
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901

CNPJ: 57.507.378/0003-65  
INDÚSTRIA BRASILEIRA

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 14/10/2022.**

**bula-prof-012742-EMS**

**Histórico de alteração para a bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/12/2017	2292721/17-2	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto conforme bula padrão. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário Eletrônico da ANVISA.	VP / VPS	Comprimidos de 40 mg + 12,5 mg, 80 mg + 12,5 mg e 80 mg + 25 mg. Embalagem contendo com 10, 20, 30, 60, 90*, 100** e 200** comprimidos. * Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar
21/01/2019	0058420/19-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos de 40 mg + 12,5 mg, 80 mg + 12,5 mg e 80 mg + 25 mg. Embalagem contendo com 10, 20, 30, 60, 90*, 100** e 200** comprimidos. * Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar
21/09/2020	3216001/20-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS III - DIZERES LEGAIS	VPS	Comprimidos de 40 mg + 12,5 mg, 80 mg + 12,5 mg e 80 mg + 25 mg. Embalagem contendo com 10, 20, 30, 60, 90*, 100** e 200** comprimidos. * Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar
17/12/2020	4467046/20-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  9. REAÇÕES ADVERSAS	VP  VPS	Comprimidos de 40 mg + 12,5 mg, 80 mg + 12,5 mg e 80 mg + 25 mg. Embalagem contendo com 10, 20, 30, 60, 90*, 100** e 200** comprimidos. * Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar

20/04/2021	1513135/21-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos de 40 mg + 12,5 mg, 80 mg + 12,5 mg e 80 mg + 25 mg. Embalagem contendo com 10, 20, 30, 60, 90*, 100** e 200** comprimidos. * Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar
20/06/2022	4314615/22-2	10452 - GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III – DIZERES LEGAIS	VP	Comprimido de 40 mg + 12,5 mg, 80 mg + 12,5 mg e 80 mg + 25 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 90*, 100** ou 200** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar
							3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE III – DIZERES LEGAIS	VPS	
-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Comprimido de 40 mg + 12,5 mg, 80 mg + 12,5 mg e 80 mg + 25 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 90*, 100** ou 200** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	