

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg, comprimidos

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg, comprimidos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg, comprimidos

Cada comprimido contém 40 mg de telmisartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg, comprimidos

Cada comprimido contém 80 mg de telmisartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

### Excipientes com efeito conhecido

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg, comprimidos

Cada comprimido contém 112 mg de lactose mono-hidratada equivalente a 107 mg de lactose anidra.

Cada comprimido contém 169 mg de sorbitol (E420).

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg, comprimidos

Cada comprimido contém 112 mg de lactose mono-hidratada equivalente a 107 mg de lactose anidra.

Cada comprimido contém 338 mg de sorbitol (E420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg, comprimidos

Comprimido de duas camadas e forma oblonga, de cor vermelha e branca, de 5,2 mm, gravado com o logotipo da empresa e o código 'H4'.

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg, comprimidos

Comprimido de duas camadas e forma oblonga, de cor vermelha e branca, de 6,2 mm, gravado com o logotipo da empresa e o código 'H8'.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão arterial essencial.

Como combinação de dose fixa (40 mg telmisartan/12,5 mg hidroclorotiazida (HCTZ) e 80 mg telmisartan/12,5 mg HCTZ), MicardisPlus é indicado em adultos cuja pressão arterial não é controlada adequadamente com telmisartan em monoterapia.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A combinação de dose fixa deverá ser administrada em doentes cuja pressão arterial não é controlada adequadamente com telmisartan em monoterapia. Em casos individuais, poder-se-á recomendar o acerto da dose de cada um dos componentes antes de se alterar o tratamento para a combinação de

dose fixa. Quando clinicamente adequado, poder-se-á considerar uma passagem direta da monoterapia para a combinação fixa.

- MicardisPlus 40 mg/12,5 mg pode ser administrado uma vez por dia em doentes cuja pressão arterial não é adequadamente controlada por Micardis 40 mg
- MicardisPlus 80 mg/12,5 mg pode ser administrado uma vez por dia em doentes cuja pressão arterial não é adequadamente controlada com Micardis 80 mg

#### *Idosos*

Não é necessário proceder a qualquer ajuste de dose.

#### *Compromisso renal*

Aconselha-se uma monitorização periódica da função renal (ver secção 4.4).

#### *Compromisso hepático*

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, a posologia não deverá ultrapassar MicardisPlus 40 mg/12,5 mg uma vez por dia. A combinação de dose fixa é contraindicada em doentes que apresentem compromisso hepático grave. Os tiazídicos deverão ser usados com precaução em doentes com função hepática comprometida (ver secção 4.4).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia da combinação de dose fixa em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Os comprimidos da combinação de dose fixa são para administração oral uma vez por dia e devem ser tomados com líquido, com ou sem alimentos.

#### *Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento*

MicardisPlus deve ser mantido no *blister* fechado devido às propriedades higroscópicas dos comprimidos. Os comprimidos devem ser retirados do *blister* pouco antes da administração (ver secção 6.6).

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hipersensibilidade a outras substâncias derivadas das sulfonamidas (a HCTZ é uma substância derivada das sulfonamidas).
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- Colestase e perturbações obstrutivas biliares.
- Afeção hepática grave.
- Compromisso renal grave (depuração de creatinina < 30 ml/min).
- Hipocaliemia refractária, hipercalcemia.

O uso concomitante de telmisartan/HCTZ com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.5 e 5.1).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Gravidez

Os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com antagonistas dos recetores da angiotensina II seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar, o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II deve ser

interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3. e 4.6.).

#### Compromisso hepático

O telmisartan/HCTZ não pode ser administrado a doentes com colestase, doenças obstrutivas biliares ou compromisso hepático grave (ver secção 4.3), uma vez que o telmisartan sofre eliminação predominantemente biliar. Poderá prever-se uma diminuição da depuração hepática do telmisartan nestes doentes.

Adicionalmente, o telmisartan/HCTZ deverá ser usado com precaução em doentes com compromisso da função hepática ou doença hepática progressiva, dado que alterações discretas do equilíbrio hidroelectrolítico poderão precipitar um coma hepático. Não se dispõe de qualquer experiência clínica com o telmisartan/HCTZ em doentes que apresentem compromisso hepático.

#### Hipertensão renovascular

Existe um aumento do risco para o desenvolvimento de hipotensão grave e insuficiência renal quando se procede ao tratamento de doentes com estenose bilateral das artérias renais ou com estenose da artéria que irriga um rim único funcionante com fármacos que influenciam o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

#### Compromisso renal e transplante renal

O telmisartan/HCTZ não pode ser usado em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina < 30 ml/min) (ver secção 4.3). Não se dispõe de qualquer experiência relativa à administração de telmisartan/HCTZ em doentes com transplante renal recente. A experiência de que se dispõe com telmisartan/HCTZ em doentes com compromisso renal ligeira a moderada é modesta, pelo que se recomenda a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio, creatinina e ácido úrico. Em doentes com perturbações da função renal, poderá ocorrer azotemia associada aos diuréticos tiazídicos.

#### Hipovolemia intravascular

Poderá desenvolver-se hipotensão sintomática, especialmente depois da primeira toma, em doentes com depleção de sódio e/ou de volume decorrente de uma terapêutica diurética vigorosa, restrição de sal na dieta, diarreia ou vômitos. Estas situações deverão ser corrigidas antes da administração de telmisartan/HCTZ.

#### Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial. Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

#### Outras situações com estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Nos doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (como, por exemplo, doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose da artéria renal), a terapêutica com fármacos que influenciam este sistema foi associada a hipotensão aguda, hiperazotemia, oligúria ou, raramente, insuficiência renal aguda (ver secção 4.8).

#### Aldosteronismo primário

Os doentes que apresentam aldosteronismo primário não respondem habitualmente a fármacos anti-hipertensores que atuam por inibição do sistema renina-angiotensina. Por conseguinte, não se recomenda a utilização de telmisartan/HCTZ.

### Estenose da válvula aórtica e mitral, miocardiopatia hipertrófica obstrutiva

À semelhança do que sucede com outros vasodilatadores, está indicada precaução especial em doentes que apresentam estenose aórtica ou mitral ou miocardiopatia hipertrófica obstrutiva.

### Efeitos metabólicos e endócrinos

A terapêutica com tiazídicos pode diminuir a tolerância à glucose, mas pode ocorrer hipoglicemia em doentes diabéticos tratados com insulina ou terapêutica antidiabética e tratamento com telmisartan. Assim, nestes doentes, deve ser considerada a monitorização da glucose sanguínea; ajuste de dose da insulina ou dos antidiabéticos pode ser necessário, quando indicado. A diabetes mellitus oculta poderá tornar-se manifesta durante a terapêutica com tiazídicos.

Um aumento dos níveis de colesterol e de triglicéridos foi associado à terapêutica com diuréticos tiazídicos; todavia, com a posologia de 12,5 mg, presente no medicamento, foram notificados apenas efeitos mínimos ou nulos. Nalguns doentes submetidos a terapêutica com tiazídicos poderá ocorrer hiperuricemia ou precipitação de crises de gota.

### Desequilíbrio eletrolítico

À semelhança do que sucede com qualquer doente submetido a terapêutica com diuréticos, deverá efetuar-se uma determinação periódica dos níveis dos eletrólitos no soro.

Os tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem provocar desequilíbrio hidroeletrólítico (incluindo hipocaliemia, hiponatremia, e alcalose hipocloremica). Os sinais de aviso de desequilíbrio hidroeletrólítico consistem em xerostomia, sede, astenia, letargia, sonolência, agitação, mialgias ou câibras, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e perturbações gastrintestinais tais como náuseas ou vômitos (ver secção 4.8).

#### - Hipocaliemia

Embora se possa desenvolver hipocaliemia com a administração de diuréticos tiazídicos, a terapêutica simultânea com telmisartan pode reduzir a hipocaliemia induzida pelos diuréticos. O risco de hipocaliemia é maior em doentes com cirrose hepática, em doentes com diurese abundante, em doentes com ingestão oral inadequada de eletrólitos e em doentes submetidos concomitantemente a terapêutica com corticoides ou hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (ver secção 4.5).

#### - Hipercaliemia

Reciprocamente, e devido ao antagonismo dos recetores da angiotensina II (AT<sub>1</sub>) pelo constituinte telmisartan do medicamento, poderá ocorrer hipercaliemia. Embora não tenham sido documentados casos de hipercaliemia clinicamente significativa com telmisartan/HCTZ, entre os fatores de risco para o desenvolvimento de hipercaliemia incluem-se insuficiência renal e/ou insuficiência cardíaca e diabetes mellitus. Deverá usar-se de precaução quando se proceder à administração simultânea de telmisartan/HCTZ e diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio (ver secção 4.5).

#### - Hiponatremia e alcalose hipocloremica

Não existem quaisquer dados que indiquem que o telmisartan/HCTZ reduza ou previna a hiponatremia induzida pelos diuréticos. O défice de cloretos é habitualmente discreto e, na maior parte dos casos, não exige tratamento.

#### - Hipercalcemia

Os tiazídicos podem reduzir a excreção de cálcio na urina e provocar um aumento discreto e intermitente dos níveis séricos de cálcio na ausência de doenças conhecidas do metabolismo do cálcio. Uma hipercalcemia marcada pode ser sinal de hiperparatiroidismo oculto. Deverá proceder-se à suspensão da terapêutica com tiazídicos antes de se efetuarem análises para avaliação da função da paratiroide.

#### - Hipomagnesemia

Comprovou-se que os tiazídicos aumentam a excreção de magnésio na urina, o que pode provocar hipomagnesemia (ver secção 4.5).

### Diferenças étnicas

Como com outros antagonistas dos recetores da angiotensina II, o telmisartan é aparentemente menos eficaz na redução da pressão arterial em doentes de raça negra do que em não negros, possivelmente devido à maior prevalência de baixos níveis de renina na população negra hipertensa.

### Outros

À semelhança do que sucede com qualquer agente anti-hipertensor, a redução excessiva da pressão arterial em doentes com cardiopatia isquémica ou com doença cardiovascular isquémica poderá provocar um enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

### Geral

As reações de hipersensibilidade à HCTZ podem ocorrer em doentes com ou sem antecedentes de alergia ou de asma brônquica, mas são mais prováveis em doentes com este tipo de história.

Foram notificados casos de exacerbação ou ativação de lúpus eritematoso sistémico com o uso de diuréticos tiazídicos, incluindo a HCTZ.

Têm sido notificados casos de reações de fotossensibilidade com os diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se a reação de fotossensibilidade ocorrer durante o tratamento, é recomendada a paragem do tratamento. Se a readministração do diurético for considerada necessária, é recomendada a proteção das áreas expostas ao sol ou raios UVA artificiais.

### Efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma agudo de ângulo fechado

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, pode causar uma reação idiossincrática que resulta em efusão coroidal com perda do campo visual, miopia aguda transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem uma diminuição aguda da acuidade visual ou dor ocular e tipicamente ocorrem horas ou semanas após o início do tratamento. Quando não tratado, o glaucoma agudo de ângulo fechado pode levar a perda permanente da visão. O tratamento primário consiste em descontinuar a hidroclorotiazida o mais rapidamente possível. Poderá ser necessário considerar tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular não for controlada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado podem incluir história de alergia às sulfonamidas ou à penicilina.

### Cancro da pele não-melanoma

Em dois estudos epidemiológicos baseados no registo nacional de cancro da Dinamarca foi observado um aumento do risco de cancro da pele não-melanoma (NMSC) [carcinoma basocelular (BCC) e carcinoma espinocelular (SCC)] com uma dose cumulativa crescente de exposição à HCTZ. A atividade fotossensibilizadora da HCTZ pode atuar como mecanismo para o NMSC.

Os doentes em tratamento com HCTZ devem ser informados do risco de NMSC e aconselhados a observar regularmente a sua pele. Quaisquer novas lesões da pele suspeitas devem ser imediatamente comunicadas ao médico. Os doentes devem ser aconselhados a tomar medidas preventivas tais como limitação da exposição à luz solar e à radiação ultravioleta e, em caso de exposição, a utilização de proteção adequada com vista a minimizar o risco de cancro da pele. As lesões cutâneas suspeitas devem ser rapidamente examinadas, nomeadamente através de exames histológicos de biópsias. A utilização de HCTZ também poderá ter que ser reavaliada em doentes com antecedentes de NMSC (ver também secção 4.8).

### Toxicidade respiratória aguda

Foram notificados casos muito raros graves de toxicidade respiratória aguda, incluindo síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS), após a toma de hidroclorotiazida. O edema pulmonar desenvolve-se tipicamente no espaço de minutos ou horas após a toma de hidroclorotiazida. No início, os sintomas incluem dispneia, febre, deterioração pulmonar e hipotensão. Em caso de suspeita de diagnóstico de ARDS, MicardisPlus deve ser retirado e deve ser administrado o tratamento adequado. A hidroclorotiazida não deve ser administrada a doentes que tenham apresentado anteriormente ARDS após a toma de hidroclorotiazida.

### Lactose

Cada comprimido contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

### Sorbitol

#### MicardisPlus 40 mg/12,5 mg, comprimidos

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg comprimidos contém 169 mg de sorbitol em cada comprimido.

#### MicardisPlus 80 mg/12,5 mg, comprimidos

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg comprimidos contém 338 mg de sorbitol em cada comprimido. Os doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF) não devem tomar este medicamento.

Cada comprimido contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Lítio

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio com inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Também foram notificados casos raros com os antagonistas dos recetores da angiotensina II (incluindo telmisartan/HCTZ). A administração concomitante de lítio e telmisartan/HCTZ não é recomendada (ver secção 4.4). No caso de esta associação ser considerada essencial, aconselha-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio durante a administração concomitante.

Medicamentos associados a perda de potássio e hipocaliemia (como, por exemplo, outros diuréticos caluréticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, ácido salicílico e derivados)

Se estes fármacos forem prescritos com a combinação telmisartan-HCTZ, é aconselhável proceder-se à monitorização dos níveis séricos de potássio. Estes fármacos podem potenciar o efeito da HCTZ no potássio sérico (ver secção 4.4).

Medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio ou induzir hipercaliemia (como, por exemplo, IECAs, diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio, ciclosporina ou outros fármacos como a heparina de sódio)

Se estes fármacos forem prescritos com a associação telmisartan-HCTZ, recomenda-se a monitorização dos níveis de potássio no soro. Com base na experiência obtida com outros fármacos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina, o uso concomitante dos fármacos acima mencionados pode conduzir a um aumento do potássio sérico pelo que, não é recomendado (ver secção 4.4).

### Medicamentos influenciados pelos distúrbios de potássio sérico

Recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e ECG quando se procede à administração de telmisartan/HCTZ com medicamentos influenciados por distúrbios do potássio sérico (por exemplo, glicósidos digitálicos, antiarrítmicos) e os seguintes medicamentos indutores de *torsade de pointes* (que incluem alguns antiarrítmicos), quando a hipocaliemia é um fator predisponente a *torsade de pointes*:

- antiarrítmicos classe Ia (por exemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- antiarrítmicos classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- alguns antipsicóticos (por exemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, clemastina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol).
- outros: (por exemplo, bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina IV, halofantrine, mizolastine, pentamidina, esparfloxacina, terfenadina, vincamina IV.)

### Glicósidos digitálicos

A hipomagnesemia ou a hipocaliemia induzida por fármacos tiazídicos favorece o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas por digitálicos (ver secção 4.4).

### Digoxina

Quando o telmisartan foi coadministrado com digoxina, foram observados aumentos médios no pico de concentração plasmática (49%) e na concentração mínima (20%) de digoxina. Ao iniciar, ajustar e suspender o telmisartan, devem ser monitorizados os níveis de digoxina de modo a manter os níveis dentro da janela terapêutica.

### Outros agentes anti-hipertensivos

O telmisartan pode aumentar os efeitos hipotensores de outros agentes anti-hipertensores.

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

### Medicamentos antidiabéticos (agentes orais e insulina)

Poderá ser necessário proceder a um ajuste posológico dos medicamentos antidiabéticos (ver secção 4.4);

### Metformina

A metformina deve ser utilizada com precaução: risco de acidose láctica induzida por uma possível insuficiência renal funcional associada à HCTZ.

### Colestiramina e resinas do colestipol

A absorção de HCTZ diminui na presença de resinas de troca aniónica.

### Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides

Os AINEs (isto é, ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, inibidores da COX-2 e AINEs não seletivos) podem reduzir os efeitos diurético, natriurético e anti-hipertensor dos diuréticos tiazídicos e o efeito anti-hipertensor dos antagonistas dos recetores da angiotensina II. Em alguns doentes com compromisso da função renal (por exemplo, doentes desidratados ou doentes idosos com compromisso da função renal), a administração concomitante de antagonistas dos recetores da angiotensina II e agentes que inibem a ciclo-oxigenase pode resultar na posterior deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, a qual é geralmente reversível. Deste modo, a referida associação deverá ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes deverão ser adequadamente hidratados e recomenda-se a monitorização da função renal no início e periodicamente durante a terapêutica combinada.

Num estudo clínico, a administração concomitante de telmisartan e ramipril conduziu a um aumento da  $AUC_{0-24}$  e  $C_{max}$  do ramipril e ramiprilato até 2,5 vezes. A relevância clínica desta observação não é conhecida.

### Aminas vasopressoras (como, por exemplo, noradrenalina)

O efeito das aminas vasopressoras pode ser atenuado.

### Relaxantes não despolarizantes do músculo esquelético (como, por exemplo, tubocurarina)

O efeito dos relaxantes não despolarizantes do músculo esquelético pode ser potenciado pela HCTZ.

### Fármacos utilizados na terapêutica da gota (por exemplo, probenecid, sulfipirazona e alopurinol)

Poderá ser necessário proceder a um ajuste posológico dos fármacos uricosúricos, dado que a HCTZ pode aumentar os níveis de ácido úrico no soro. Pode ser necessário um aumento da posologia de probenecid ou de sulfipirazona. A administração simultânea de tiazídicos pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.



### Sais de cálcio

Os diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis de cálcio no soro por redução da excreção deste mineral. Caso seja necessário prescrever suplementos de cálcio ou medicamentos poupadores de cálcio (p. ex., terapêutica com vitamina D), deverá proceder-se à monitorização dos níveis de cálcio no soro e ajustar a dose do suplemento em conformidade.

### Beta-Bloqueadores e diazoxida

O efeito hiperglicémico dos bloqueadores-beta e diazoxida pode ser potenciado pelos tiazídicos.

Agentes anticolinérgicos (por exemplo, atropina, biperideno) podem aumentar a biodisponibilidade dos diuréticos tiazídicos por diminuição da motilidade gastrointestinal e do ritmo de esvaziamento gástrico.

### Amantidina

Os tiazídicos podem aumentar o risco de efeitos adversos causados pela amantidina.

### Agentes citotóxicos (por exemplo, ciclofosfamida, metotrexato)

Os tiazídicos podem diminuir a excreção renal de medicamentos citotóxicos e potenciar os seus efeitos mielossupressivos.

Com base nas suas propriedades farmacológicas, pode-se esperar que os seguintes medicamentos potenciem os efeitos hipotensivos de todos os antihipertensores incluindo o telmisartan: Baclofeno, amifostina.

Adicionalmente, a hipotensão ortostática pode ser agravada pelo álcool, barbituratos, narcóticos ou antidepressivos.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

A administração de antagonistas dos recetores da angiotensina II não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de antagonistas dos recetores da angiotensina II é contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

Não existem dados suficientes sobre a utilização de telmisartan/HCTZ em mulheres grávidas. Estudos efetuados em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECAs durante o 1º trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos recetores da angiotensina II, os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar, a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a antagonistas dos recetores da angiotensina II durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3.). No caso de a exposição a antagonistas dos recetores da angiotensina II ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio. Lactentes cujas mães estiveram

expostas a antagonistas dos recetores da angiotensina II devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

A experiência com a HCTZ durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes. A hidroclorotiazida atravessa a placenta. Com base no mecanismo de ação farmacológica da HCTZ, o seu uso durante o segundo e terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais como icterícia, perturbação do equilíbrio eletrolítico e trombocitopenia.

A hidroclorotiazida não deve ser utilizada para o edema gestacional, hipertensão gestacional ou pré-eclampsia devido ao risco de diminuição do volume plasmático e hipoperfusão placentária, sem efeito benéfico no curso da doença.

A hidroclorotiazida não deve ser usada para a hipertensão essencial em mulheres grávidas, exceto em situações raras nas quais não pode ser utilizado nenhum outro tratamento.

#### Amamentação

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de telmisartan/HCTZ durante o aleitamento, a terapêutica com telmisartan/HCTZ não está recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante o aleitamento esteja melhor estabelecido, particularmente em recém nascidos ou prematuros.

A hidroclorotiazida é excretada no leite materno em pequenas quantidades. As tiazidas em doses elevadas, causando diurese intensa, podem inibir a produção de leite. A utilização de telmisartan/HCTZ durante a amamentação não é recomendada. Se o telmisartan/HCTZ for utilizado durante a amamentação, as doses devem ser mantidas tão baixas quanto possível.

#### Fertilidade

Em estudos pré-clínicos, não foram observados quaisquer efeitos do telmisartan e da HCTZ na fertilidade de machos e fêmeas.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

MicardisPlus pode ter influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Ocasionalmente, podem ocorrer tonturas ou sonolência durante a toma de telmisartan/HCTZ.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequentemente notificada é tonturas. Raramente pode ocorrer angioedema grave ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

A incidência global de reações adversas notificadas com telmisartan/HCTZ foi comparável à descrita com telmisartan em monoterapia em estudos clínicos aleatórios controlados envolvendo 1.471 doentes, randomizados para receber telmisartan e HCTZ (835) ou telmisartan em monoterapia (636). A incidência de reações adversas relacionados com a dose não foi estabelecida e não se demonstrou qualquer correlação entre estes e o sexo, a idade ou a raça dos doentes.

#### Lista em forma tabelar das reações adversas

As reações adversas notificadas em todos os ensaios clínicos e que ocorrem mais frequentemente ( $p \leq 0,05$ ) em doentes tratados com telmisartan mais HCTZ do que com placebo encontram-se descritas na tabela seguinte de acordo com as classes de sistemas de órgãos. As reações adversas esperadas com cada um dos componentes administrado individualmente mas que não foram observadas em ensaios clínicos podem ocorrer durante o tratamento com telmisartan/HCTZ.

As reações adversas foram organizadas em classes de frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros

( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Infeções e infestações	
Raros:	Bronquite, faringite, sinusite
Doenças do sistema imunitário	
Raros:	Exacerbação ou ativação de lúpus eritematoso sistêmico <sup>1</sup>
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Pouco frequentes:	Hipocaliemia
Raros:	Hiperuricemia, hiponatremia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Pouco frequentes:	Ansiedade
Raros:	Depressão
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes:	Tonturas
Pouco frequentes:	Síncope, parestesia
Raros:	Insónia, perturbação do sono
Afeções oculares	
Raros:	Alteração da visão, visão turva
Afeções do ouvido e do labirinto	
Pouco frequentes:	Vertigens
Cardiopatias	
Pouco frequentes:	Taquicardia, arritmias
Vasculopatias	
Pouco frequentes	Hipotensão, hipotensão ortostática
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes:	Dispneia
Raros:	Dificuldade respiratória (incluindo pneumonite e edema pulmonar)
Doenças gastrointestinais	
Pouco frequentes:	Diarreia, xerostomia, flatulência
Raros:	Dor abdominal, obstipação, dispepsia, vômito, gastrite
Afeções hepatobiliares	
Raros:	Alteração da função hepática/perturbação hepática <sup>2</sup>
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Raros:	Angioedema (também com resultado fatal), eritema, prurido, erupção cutânea, hiperidrose, urticária

Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e do osso

Pouco frequentes:

Dor nas costas, espasmos musculares, mialgia

Raros:

Artralgia, câibras musculares, dor nos membros

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes:

Disfunção erétil

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequentes:

Dor no peito

Raros:

Doença gripal, dor

Exames complementares de diagnóstico

Pouco frequentes:

Aumento do ácido úrico sérico

Raros:

Aumento da creatinina sérica, aumento da creatinina fosfoquinase sérica, aumento das enzimas hepáticas

1: Com base na experiência pós-comercialização

2: Para descrições adicionais, ver subsecção “Descrição das reações adversas selecionadas”

#### *Informação adicional sobre os constituintes individuais*

As reações adversas previamente notificadas com cada um dos componentes individuais poderão ser potenciais reações adversas de MicardisPlus, mesmo não tendo sido observados em estudos clínicos.

#### Telmisartan:

As reações adversas ocorreram com frequência similar em doentes tratados com telmisartan e com placebo.

A incidência global de reações adversas notificadas com telmisartan (41,4%) foi geralmente comparável ao placebo (43,9%) em ensaios controlados com placebo. As seguintes reações adversas listadas abaixo, foram recolhidas através de ensaios clínicos em doentes tratados com telmisartan para a hipertensão ou doentes com 50 anos ou mais com elevado risco de acontecimentos cardiovasculares.

Infeções e infestações

Pouco frequentes:

Infeção do trato respiratório superior, infeção do trato urinário incluindo cistite

Raros:

Sepsis incluindo resultado fatal<sup>3</sup>

Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequentes:

Anemia

Raros:

Eosinofilia, trombocitopenia

Doenças do sistema imunitário

Raros:

Hipersensibilidade, reações anafiláticas

Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes:

Hipercaliemia

Raros:

Hipoglicemia (em doentes diabéticos)

Cardiopatias

Pouco frequentes:

Bradycardia

Doenças do sistema nervoso

Raros:

Sonolência

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes:	Tosse
Muito raros:	Doença pulmonar intersticial <sup>3</sup>
Doenças gastrointestinais	
Raros:	Desconforto gástrico
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Raros:	Eczema, erupção causada pelo fármaco, erupção cutânea tóxica
Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e do osso:	
Raros:	Artroses, dor nos tendões
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes:	Compromisso renal (incluindo insuficiência renal aguda)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes:	Astenia
Exames complementares de diagnóstico	
Raros:	Diminuição da hemoglobina

3: Para descrições adicionais, ver subsecção “Descrição das reações adversas selecionadas”

#### Hidroclorotiazida:

A hidroclorotiazida pode causar ou exacerbar hipovolemia, o que pode conduzir a um desequilíbrio eletrolítico (ver secção 4.4).

As reações adversas de frequência desconhecida notificadas com o uso de hidroclorotiazida em monoterapia incluem:

Infeções e infestações	
Desconhecido:	Sialoadenite
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)	
Desconhecido:	Cancro da pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular)
Doenças do sangue e sistema linfático	
Raros:	Trombocitopenia (por vezes com púrpura)
Desconhecido:	Anemia aplástica, anemia hemolítica, insuficiência da medula óssea, leucopenia, neutropenia, agranulocitose
Doenças do sistema imunitário	
Desconhecido:	Reações anafiláticas, hipersensibilidade
Doenças endócrinas	
Desconhecido:	Controlo inadequado da diabetes mellitus

Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes:	Hipomagnesemia
Raros:	Hipercalcemia
Muito raros:	Alcalose hipocloremica
Desconhecido:	Anorexia, diminuição do apetite, desequilíbrio eletrólito, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipovolemia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Desconhecido:	Agitação psicomotora
Doenças do sistema nervoso	
Raros:	Cefaleias
Desconhecido:	Tontura ligeira
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito raros:	Síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS) (ver secção 4.4)
Afeções oculares	
Desconhecido:	Xantopsia, miopia aguda, glaucoma agudo de ângulo fechado, efusão coroidal
Vasculopatias	
Desconhecido:	Vasculite necrosante
Doenças gastrointestinais	
Frequentes:	Náuseas
Desconhecido:	Pancreatite, desconforto gástrico
Afeções hepatobiliares	
Desconhecido:	Icterícia hepatocelular, icterícia colestática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	
Desconhecido:	Síndrome de Lúpus, reações de fotossensibilidade, vasculite cutânea, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme
Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e do osso	
Desconhecido:	Fraqueza
Doenças renais e urinárias	
Desconhecido:	Nefrite intersticial, disfunção renal, glicosúria
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Desconhecido:	Pirexia
Exames complementares de diagnóstico	
Desconhecido:	Aumento dos triglicéridos

## Descrição das reações adversas selecionadas

### Alteração da função hepática/perturbação hepática

A maior parte dos casos de alteração da função hepática/perturbação hepática resultantes da experiência pós-comercialização ocorreram em doentes Japoneses. Os doentes Japoneses são mais suscetíveis de sofrer estas reações adversas.

### Sepsis

No ensaio PROFESS, foi observada uma incidência de sepsis aumentada com o telmisartan, comparativamente ao placebo. O acontecimento pode tratar-se de um resultado ocasional ou estar relacionado com um mecanismo atualmente desconhecido (ver secção 5.1).

### Doença pulmonar intersticial

Foram notificados, a partir de experiência pós-comercialização, casos de doença pulmonar intersticial em associação temporária com a toma de telmisartan. Não foi, no entanto, estabelecida uma relação causal.

### Cancro da pele não-melanoma

Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa (ver também secções 4.4 e 5.1).

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

Dispõe-se de informação limitada relativa à sobredosagem com telmisartan no homem. O grau de remoção de HCTZ por hemodiálise não se encontra estabelecido.

### Sintomas

As manifestações mais proeminentes de uma sobredosagem com telmisartan consistem em hipotensão e taquicardia; também foram notificadas bradicardia, vertigem, vômitos, aumento da creatinina sérica e insuficiência renal aguda. A sobredosagem com HCTZ é associada à depleção eletrolítica (hipocaliemia, hipocloremia) e hipovolemia, decorrentes de uma diurese excessiva. Os sinais e sintomas mais frequentes de sobredosagem consistem em náuseas e sonolência. A hipocaliemia poderá induzir espasmos musculares e/ou agravamento de arritmias cardíacas associadas à administração concomitante de glicósidos digitálicos ou de alguns medicamentos antiarrítmicos.

### Tratamento

O telmisartan não é removido por hemodiálise. O doente deverá ser objeto de uma monitorização rigorosa e a terapêutica deverá ser sintomática e de suporte. A abordagem depende do período de tempo desde a ingestão e da gravidade dos sintomas. Entre as medidas sugeridas incluem-se a indução do vômito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem. Os eletrólitos séricos e os níveis de creatinina deverão ser monitorizados com frequência. Se ocorrer hipotensão, o doente deverá ser deitado em decúbito dorsal, procedendo-se à administração rápida de suplementos de sal e volume.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antagonistas dos recetores da angiotensina II e diuréticos, código ATC: C09DA07.

MicardisPlus é uma combinação entre um antagonista dos recetores da angiotensina II, telmisartan, e um diurético tiazídico, hidroclorotiazida. A combinação destas substâncias apresenta um efeito anti-hipertensor aditivo, proporcionando uma redução dos níveis da pressão arterial em maior grau do que qualquer dos componentes em monoterapia. MicardisPlus em toma única diária induz reduções eficazes e suaves dos níveis de pressão arterial ao longo do intervalo posológico terapêutico.

#### Mecanismo de ação

Telmisartan é um antagonista eficaz e específico dos recetores da angiotensina II subtipo 1 por via oral. Telmisartan desloca a angiotensina II com elevada afinidade do seu local de ligação ao recetor do subtipo AT<sub>1</sub>, que é responsável pelas ações conhecidas da angiotensina II. Telmisartan não apresenta nenhuma atividade agonista parcial sobre o recetor AT<sub>1</sub>. Telmisartan liga-se seletivamente ao recetor AT<sub>1</sub>. A ligação é prolongada. Telmisartan não revela afinidade para outros recetores, incluindo o AT<sub>2</sub> e outros recetores AT menos caracterizados. O papel funcional destes recetores não é conhecido, nem o efeito da sua possível sobrestimulação pela angiotensina II, cujos níveis são aumentados por telmisartan. Os níveis plasmáticos da aldosterona são diminuídos por telmisartan. Telmisartan não inibe a renina plasmática humana nem bloqueia os canais iónicos. Telmisartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quinase II), a enzima que também degrada a bradiquinina. Assim, não se espera que potencie os efeitos adversos mediados pela bradiquinina.

Uma dose de 80 mg de telmisartan administrada a voluntários saudáveis inibe quase completamente o aumento da pressão arterial provocado pela angiotensina II. O efeito inibitório mantém-se durante 24 horas e ainda se pode medir até às 48 horas.

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico. O mecanismo subjacente ao efeito anti-hipertensor dos diuréticos tiazídicos não se encontra completamente esclarecido. Os tiazídicos atuam sobre os mecanismos tubulares renais de reabsorção eletrolítica, aumentando diretamente a excreção de sódio e de cloreto em quantidades aproximadamente equivalentes. A ação diurética da HCTZ reduz o volume plasmático, aumenta a atividade da renina no plasma e aumenta a secreção de aldosterona, com aumentos consequentes do potássio na urina e da perda de bicarbonatos, e diminuições do potássio sérico. Presumivelmente através de um bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a administração simultânea de telmisartan tende a reverter a perda de potássio associada a estes diuréticos. Com a HCTZ, o início da diurese ocorre decorridas 2 horas, e o efeito de pico é registado decorridas cerca de 4 horas, persistindo a ação durante aproximadamente 6-12 horas.

#### Efeitos farmacodinâmicos

##### Tratamento da hipertensão essencial

Após a administração da primeira dose de telmisartan, o início da atividade anti-hipertensora ocorre gradualmente no decurso de 3 horas. A redução máxima da pressão arterial é geralmente atingida 4-8 semanas após o início do tratamento, mantendo-se durante a terapêutica prolongada. O efeito anti-hipertensor permanece ao longo de 24 horas após a administração e inclui as últimas 4 horas antes da toma seguinte, como demonstram as medições da pressão arterial efetuadas em ambulatório. Tal é confirmado por medições efetuadas no momento de efeito máximo e imediatamente antes da toma seguinte (rácios entre o vale e o pico consistentemente acima de 80%, observados após tomas de 40 mg e 80 mg de telmisartan em estudos clínicos controlados por placebo).

Em doentes com hipertensão arterial, telmisartan reduz a pressão arterial sistólica e diastólica sem afetar a taxa de pulso. A eficácia anti-hipertensora do telmisartan é comparável à de agentes representativos de outras classes de medicamentos anti-hipertensores (demonstrado em ensaios clínicos comparando telmisartan com amlodipina, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida e lisinopril).

Após interrupção abrupta da terapêutica com telmisartan, a pressão arterial volta gradualmente aos valores anteriores ao tratamento ao longo de um período de vários dias, sem sinais de hipertensão *rebound*.

Em ensaios clínicos que comparam diretamente as duas terapêuticas anti-hipertensoras, a incidência de tosse seca foi significativamente menor em doentes tratados com telmisartan do que nos tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina.



## Eficácia e segurança clínicas

### Prevenção cardiovascular

ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) comparou os efeitos do telmisartan, ramipril e da associação de telmisartan e ramipril nos *outcomes* cardiovasculares, numa população de risco para eventos cardiovasculares constituída por 25.620 doentes com idade igual ou superior a 55 anos com histórico de doença arterial coronária, acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório, doença arterial periférica ou diabetes mellitus tipo 2 com evidência de lesão em órgãos-alvo (por exemplo, retinopatia, hipertrofia ventricular esquerda, macro ou microalbuminúria).

Os doentes foram aleatorizados num dos seguintes três grupos de tratamento: telmisartan 80 mg (n = 8.542), ramipril 10 mg (n = 8.576) ou associação telmisartan 80 mg com ramipril 10 mg (n = 8.502), e foram seguidos durante um período médio de observação de 4,5 anos.

O telmisartan mostrou um efeito semelhante ao ramipril na redução do *endpoint* primário composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva. A incidência do *endpoint* primário foi semelhante nos grupos com telmisartan (16,7%) e com ramipril (16,5%). O risco relativo para o telmisartan *vs* ramipril foi de 1,01 (97,5% IC 0,93-1,10, p (não-inferioridade) = 0,0019, com uma margem de 1,13). A taxa de mortalidade por todas as causas foi de 11,6% e de 11,8% entre os doentes tratados com telmisartan e ramipril, respetivamente.

Telmisartan apresentou uma eficácia semelhante ao ramipril no *endpoint* secundário pré-especificado de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não-fatal e AVC não fatal [0,99 (97,5% IC 0,90-1,08), p (não-inferioridade) = 0,0004], o *endpoint* primário do estudo de referência HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation) que investigou o efeito do ramipril *vs* placebo.

O estudo TRANSCEND aleatorizou doentes intolerantes a IECA, em tudo o resto com critérios de inclusão semelhantes ao ONTARGET, para telmisartan 80 mg (n = 2.954) ou placebo (n = 2.972), ambos administrados adicionalmente ao tratamento padrão. O período médio de seguimento foi de 4 anos e 8 meses. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na incidência do *endpoint* primário composto (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva) [15,7% no telmisartan e 17,0% no grupo placebo, com um risco relativo de 0,92 (IC 95% 0,81-1,05, p = 0,22)]. Houve evidência de um benefício de telmisartan comparativamente ao placebo no *endpoint* secundário composto pré-especificado de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e AVC não fatal [0,87 (IC 95% 0,76-1,00, p = 0,048)]. Não houve nenhuma evidência de benefício na mortalidade cardiovascular (risco relativo de 1,03, IC 95% 0,85-1,24).

A tosse e o angioedema foram reportados menos frequentemente nos doentes tratados com telmisartan do que nos doentes tratados com ramipril, enquanto que a hipotensão foi reportada mais frequentemente com telmisartan.

A associação de telmisartan com ramipril não acrescentou benefício adicional sobre ramipril ou telmisartan isoladamente. A mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas foram numericamente superiores com a associação. Adicionalmente, verificou-se uma incidência significativamente superior de hipercaliemia, insuficiência renal, hipotensão e síncope no braço de tratamento com a associação. Por conseguinte, a utilização de uma associação de telmisartan e ramipril não é recomendada nesta população.

No ensaio “Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes”(PRoFESS), em doentes com 50 anos ou mais, que sofreram recentemente um AVC, foi observada uma incidência aumentada de sepsis com o telmisartan comparativamente ao placebo, 0,70% *vs* 0,49% [RR 1,43 (intervalo de confiança a 95%: 1,00-2,06)]; a incidência de casos de sepsis fatais foi aumentada para doentes a tomar telmisartan (0,33%) *vs* doentes a tomar placebo (0,16%) [RR 2,07 (intervalo de confiança a 95%: 1,14-3,76)]. O aumento observado na taxa de ocorrência de sepsis associada com o uso de

telmisartan pode tratar-se de um resultado ocasional ou estar relacionado com um mecanismo atualmente desconhecido.

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET (“ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial”) e VA NEPHRON-D (“The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes”)) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. Para informação mais detalhada, consulte acima a informação sob o título "Prevenção Cardiovascular". O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética. Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE (“Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

Estudos epidemiológicos mostraram que a terapêutica prolongada com HCTZ reduz o risco de mortalidade e morbidade cardiovascular.

Os efeitos da combinação de dose fixa telmisartan/hidroclorotiazida na mortalidade e morbidade cardiovasculares são presentemente desconhecidos.

Cancro da pele não-melanoma:

Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos, observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa. Um estudo incluiu uma população constituída por 71 533 casos de BCC e por 8 629 casos de SCC, em 1 430 833 e 172 462 controlos, respetivamente, da população em estudo. Uma utilização elevada de HCTZ ( $\geq 50\,000$  mg cumulativos) foi associada a uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 1,29 (95 % IC: 1,23-1,35) para BCC e 3,98 (95 % IC: 3,68-4,31) para SCC. Observou-se uma clara relação da resposta à dose cumulativa para BCC e SCC. Outro estudo revelou uma possível associação entre o carcinoma espinocelular (SCC) do lábio e a exposição à HCTZ: 633 casos de SCC do lábio foram identificados em 63 067 controlos da população, com base numa estratégia de amostragem em função do risco (*risk-set sampling strategy*). Foi demonstrada uma associação dose-resposta com uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 2,1 (95 % IC: 1,7-2,6), aumentando OR para 3,9 (95 % IC: 3,0-4,9) para uma utilização elevada (25 000 mg HCTZ) e para OR de 7,7 (95 % IC: 5,7-10,5) para a dose cumulativa mais elevada (aprox. 100 000 mg HCTZ) (ver também secção 4.4).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com MicardisPlus em todos os subgrupos da população pediátrica na hipertensão (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A administração concomitante de HCTZ e telmisartan em voluntários saudáveis não parece exercer qualquer efeito sobre a farmacocinética individual de cada fármaco.

### Absorção

Telmisartan: Após administração por via oral, as concentrações de pico de telmisartan são atingidas num período entre 30 minutos e 1,5 h depois da toma. A biodisponibilidade absoluta de telmisartan a 40 mg e 160 mg foi de 42% e 58%, respetivamente. Os alimentos reduzem ligeiramente a biodisponibilidade de telmisartan, com uma redução da área debaixo da curva de tempo-concentração plasmática (AUC) de cerca de 6% com o comprimido de 40 mg e de aproximadamente 19% após uma dose de 160 mg. Decorridas 3 horas após a administração, as concentrações plasmáticas são semelhantes, independentemente de telmisartan ser administrado em jejum ou com os alimentos. Não se prevê que a discreta redução da AUC provoque uma redução da eficácia terapêutica. Telmisartan não sofre uma acumulação significativa no plasma após administração repetida.

Hidroclorotiazida: Após administração por via oral da combinação de dose fixa, as concentrações de pico da HCTZ são atingidas num período entre 1-3 horas depois da toma. Com base na excreção renal cumulativa de HCTZ, a sua biodisponibilidade absoluta foi de aproximadamente 60%.

### Distribuição

Telmisartan liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (> 99,5%), principalmente à albumina e à glicoproteína ácida alfa-1. O volume de distribuição médio aparente de equilíbrio de telmisartan é de aproximadamente 500 litros, indicando ligação tecidual adicional.

Hidroclorotiazida apresenta uma ligação de 68% às proteínas plasmáticas, e o seu volume de distribuição aparente é de 0,83-1,14 l/kg.

### Biotransformação

Telmisartan: Telmisartan é metabolizado por conjugação, dando origem a um acil-glucoronido farmacologicamente inativo. O glucoronido do composto principal é o único metabolito identificado no homem. Após administração de uma dose única de telmisartan marcado com <sup>14</sup>C, o glucoronido representa aproximadamente 11% da radioatividade medida no plasma. As isoenzimas do citocromo P450 não se encontram envolvidas no metabolismo de telmisartan.

Hidroclorotiazida: Hidroclorotiazida não é metabolizada no homem.

### Eliminação

Telmisartan: Após administração de telmisartan marcado com <sup>14</sup>C por via intravenosa ou oral, a maior parte da dose administrada (> 97%) foi eliminada nas fezes por excreção biliar. Só se detetaram quantidades mínimas na urina. A depuração plasmática total de telmisartan após administração por via oral foi > 1.500 ml/min. A semivida de eliminação terminal foi > 20 horas.

A hidroclorotiazida é excretada quase completamente como fármaco inalterado na urina. Cerca de 60% da dose oral é eliminada decorridas 48 horas. A depuração renal é de aproximadamente 250 a 300 ml/min. A semivida de eliminação terminal de hidroclorotiazida é de 10–15 horas.

### Linearidade/não linearidade

Telmisartan: a farmacocinética de telmisartan administrado por via oral é não linear com doses que variam entre 20–160 mg com aumentos mais do que proporcionais das concentrações plasmáticas ( $C_{máx}$  e AUC) com doses crescentes.

A hidroclorotiazida exhibe uma farmacocinética linear.

### Farmacocinética em populações específicas

#### Idosos

A farmacocinética do telmisartan não difere entre o idoso e os doentes com menos de 65 anos de idade.

#### Género

As concentrações plasmáticas de telmisartan são habitualmente 2-3 vezes mais elevadas na mulher do que no homem. Todavia, nos ensaios clínicos realizados não se registou qualquer aumento

significativo da resposta da pressão arterial ou da incidência de hipotensão ortostática na mulher. Não é necessário proceder a qualquer ajuste posológico. Observou-se uma tendência para concentrações plasmáticas mais elevadas de HCTZ na mulher do que no homem. Não se considera que tal apresente significado clínico.

#### Compromisso renal

A excreção renal não contribui para a depuração de telmisartan. Com base na modesta experiência obtida em doentes apresentando compromisso renal ligeiro a moderado (depuração de creatinina de 30–60 ml/min, média de cerca de 50 ml/min), não se torna necessário proceder a nenhum ajuste posológico em doentes com diminuição da função renal. Telmisartan não é removido do sangue por hemodiálise. Em doentes com perturbação da função renal, a taxa de eliminação da HCTZ diminui. Num estudo típico efetuado com doentes apresentando uma depuração de creatinina média de 90 ml/min, a semivida de eliminação da HCTZ aumentou. Em doentes funcionalmente anéfricos, a semivida de eliminação é de cerca de 34 horas.

#### Compromisso hepático

Estudos farmacocinéticos efetuados em doentes com compromisso hepático demonstraram um aumento da biodisponibilidade absoluta até perto de 100%. A semivida de eliminação não se altera em doentes com compromisso hepático.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Em estudos de segurança pré-clínica efetuados com a administração simultânea de telmisartan e HCTZ em ratos e cães normotensos, as doses que produziram uma exposição comparável à conferida pelo intervalo terapêutico clínico não se associaram a quaisquer resultados adicionais que não tivessem sido já observados com a administração de qualquer das substâncias em monoterapia. Não se registaram quaisquer resultados toxicológicos relevantes para o uso terapêutico no homem.

Os resultados toxicológicos já conhecidos com base nos estudos pré-clínicos efetuados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina e com antagonistas dos recetores da angiotensina II foram os seguintes: uma redução dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito), alterações da hemodinâmica renal (aumento da ureia nitrogenada e creatinina), aumento da atividade da renina plasmática, hipertrofia/hiperplasia das células justaglomerulares e lesão da mucosa gástrica. Foi possível prevenir/melhorar as lesões gástricas com suplementos orais salinos e alojamento em grupo dos animais. No cão, foi observada dilatação e atrofia dos túbulos renais. Considera-se que estes resultados se devem à atividade farmacológica de telmisartan.

Não foi encontrada uma evidência clara de efeito teratogénico, no entanto, com doses tóxicas de telmisartan, foram observados efeitos no desenvolvimento pós-natal da descendência, tais como baixo peso corporal e atraso na abertura do olho.

Telmisartan não mostrou qualquer sinal de mutagenicidade e de atividade clastogénica significativa em estudos efetuados *in vitro*, nem qualquer evidência de carcinogenicidade em ratos e ratinhos. Os estudos efetuados com HCTZ mostraram sinais equívocos a favor de um efeito genotóxico ou carcinogénico nalguns modelos experimentais. Todavia, a ampla experiência humana disponível no que diz respeito à HCTZ não mostra uma associação entre a sua administração e um aumento da incidência de neoplasias.

Relativamente ao potencial fetotóxico da combinação telmisartan/hidroclorotiazida, ver secção 4.6.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Lactose mono-hidratada,  
Estearato de magnésio,  
Amido de milho,  
Meglumina,  
Celulose microcristalina,

Povidona (K25),  
Óxido de ferro vermelho (E172),  
Hidróxido de sódio,  
Carboximetilamido sódico (Tipo A),  
Sorbitol (E420).

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de temperatura de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

*Blisters* de alumínio/alumínio (PA/Alu/PVC/Al ou PA/PA/Al/PVC/Al). Cada *blister* contém 7 ou 10 comprimidos.

Dimensões da embalagem:

- *Blister* com 14, 28, 56, 84 ou 98 comprimidos ou
- *Blisters* destacáveis para dose unitária com 28 x 1, 30 x 1 ou 90 x 1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

MicardisPlus deve ser mantido no *blister* selado devido às propriedades higroscópicas dos comprimidos. Os comprimidos devem ser retirados do *blister* pouco antes da administração. Ocasionalmente, verificou-se a separação da camada exterior da camada interior do *blister* entre os *blisters*. Não é necessário tomar-se qualquer ação caso tal aconteça.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg, comprimidos  
EU/1/02/213/001-005, 011, 013-014

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg, comprimidos  
EU/1/02/213/006-010, 012, 015-016

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 19 de abril de 2002

Data da última renovação: 23 de abril de 2007

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

MicardisPlus 80 mg/25 mg, comprimidos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 80 mg de telmisartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

### Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido contém 99 mg de lactose mono-hidratada equivalente a 94 mg de lactose anidra.  
Cada comprimido contém 338 mg de sorbitol (E420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimido de duas camadas e forma oblonga, de cor amarela e branca, de 6,2 mm, gravado com o logotipo da empresa e o código 'H9'.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão arterial essencial.

Como combinação de dose fixa (80 mg telmisartan/25 mg hidroclorotiazida [HCTZ]), MicardisPlus é indicado em adultos cuja pressão arterial não é controlada adequadamente com MicardisPlus 80 mg/12,5 mg (80 mg de telmisartan/12,5 mg de HCTZ) ou adultos que tenham sido estabilizados previamente com telmisartan e HCTZ administrados em separado.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A combinação de dose fixa deverá ser administrada em doentes cuja pressão arterial não é controlada adequadamente com telmisartan em monoterapia. Em casos individuais, poder-se-á recomendar o acerto da dose de cada um dos componentes antes de se alterar o tratamento para a combinação de dose fixa. Quando clinicamente adequado, poder-se-á considerar uma passagem direta da monoterapia para a combinação fixa.

- MicardisPlus 80 mg/25 mg pode ser administrado uma vez por dia em doentes cuja pressão arterial não é adequadamente controlada com Micardis 80 mg/12,5 mg ou em doentes que tenham sido estabilizados previamente com telmisartan e HCTZ administrados em separado.

MicardisPlus está também disponível nas doses de 40 mg/12,5 mg e 80 mg/12,5 mg.

#### *Idosos*

Não é necessário proceder a qualquer ajuste de dose.

#### *Compromisso renal*

Aconselha-se uma monitorização periódica da função renal (ver secção 4.4).

### *Compromisso hepático*

Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado, a posologia não deverá ultrapassar MicardisPlus 40 mg/12,5 mg uma vez por dia. A combinação de dose fixa é contraindicada em doentes que apresentem compromisso hepático grave. Os tiazídicos deverão ser usados com precaução em doentes com função hepática comprometida (ver secção 4.4).

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia da combinação de dose fixa em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Os comprimidos da combinação de dose fixa são para administração oral uma vez por dia e devem ser tomados com líquido, com ou sem alimentos.

### *Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento*

MicardisPlus deve ser mantido no *blister* fechado devido às propriedades higroscópicas dos comprimidos. Os comprimidos devem ser retirados do *blister* pouco antes da administração (ver secção 6.6).

## **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hipersensibilidade a outras substâncias derivadas das sulfonamidas (a HCTZ é uma substância derivada das sulfonamidas).
- Segundo e terceiros trimestres de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).
- Colestase e perturbações obstrutivas biliares.
- Afeção hepática grave.
- Compromisso renal grave (depuração de creatinina < 30 ml/min).
- Hipocaliemia refractária, hipercalcemia.

O uso concomitante de telmisartan/HCTZ com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.5 e 5.1).

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Gravidez

Os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com antagonistas dos recetores da angiotensina II seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar, o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3. e 4.6.).

### Afeção hepática

O telmisartan/HCTZ não pode ser administrado a doentes com colestase, doenças obstrutivas biliares ou afeção hepática grave (ver secção 4.3), uma vez que o telmisartan sofre eliminação predominantemente biliar. Poderá prever-se uma diminuição da depuração hepática do telmisartan nestes doentes.

Adicionalmente, o telmisartan/HCTZ deverá ser usado com precaução em doentes com função hepática deficiente ou doença hepática progressiva, dado que alterações discretas do equilíbrio hidroelectrolítico poderão precipitar um coma hepático. Não se dispõe de qualquer experiência clínica com telmisartan/HCTZ em doentes que apresentem afeção hepática.



### Hipertensão renovascular

Existe um aumento do risco para o desenvolvimento de hipotensão grave e compromisso renal quando se procede ao tratamento de doentes com estenose bilateral das artérias renais ou com estenose da artéria que irriga um rim único funcionante com fármacos que influenciam o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

### Compromisso renal e transplante renal

O telmisartan/HCTZ não pode ser usado em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina < 30 ml/min) (ver secção 4.3). Não se dispõe de qualquer experiência relativa à administração de telmisartan/HCTZ em doentes com transplante renal recente. A experiência de que se dispõe com telmisartan/HCTZ em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado é modesta, pelo que se recomenda a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio, creatinina e ácido úrico. Em doentes com perturbações da função renal, poderá ocorrer azotemia associada aos diuréticos tiazídicos.

### Hipovolemia intravascular

Poderá desenvolver-se hipotensão sintomática, especialmente depois da primeira toma, em doentes com depleção de sódio e/ou de volume decorrente de uma terapêutica diurética vigorosa, restrição de sal na dieta, diarreia ou vômitos. Estas situações deverão ser corrigidas antes da administração de telmisartan/HCTZ.

### Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial. Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

### Outras situações com estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Nos doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (como, por exemplo, doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose da artéria renal), a terapêutica com medicamentos que influenciam este sistema foi associada a hipotensão aguda, hiperazotemia, oligúria ou, raramente, insuficiência renal aguda (ver secção 4.8).

### Aldosteronismo primário

Os doentes que apresentam aldosteronismo primário não respondem habitualmente a medicamentos anti-hipertensores que atuam por inibição do sistema renina-angiotensina. Por conseguinte, não se recomenda a utilização de telmisartan/HCTZ.

### Estenose da válvula aórtica e mitral, miocardiopatia hipertrófica obstrutiva

À semelhança do que sucede com outros vasodilatadores, está indicada precaução especial em doentes que apresentam estenose aórtica ou mitral ou miocardiopatia hipertrófica obstrutiva.

### Efeitos metabólicos e endócrinos

A terapêutica com tiazídicos pode diminuir a tolerância à glucose, mas pode ocorrer hipoglicemia em doentes diabéticos tratados com insulina ou terapêutica antidiabética e tratamento com telmisartan. Assim, nestes doentes, deve ser considerada a monitorização da glucose sanguínea; ajuste de dose da insulina ou dos antidiabéticos pode ser necessário, quando indicado. A diabetes mellitus oculta poderá tornar-se manifesta durante a terapêutica com tiazídicos.

Um aumento dos níveis de colesterol e de triglicéridos foi associado à terapêutica com diuréticos tiazídicos; todavia, com a posologia de 12,5 mg, presente no medicamento, foram notificados apenas efeitos mínimos ou nulos.

Nalguns doentes submetidos a terapêutica com tiazídicos poderá ocorrer hiperuricemia ou precipitação de crises de gota.

#### Desequilíbrio eletrolítico

À semelhança do que sucede com qualquer doente submetido a terapêutica com diuréticos, deverá efetuar-se uma determinação periódica dos níveis dos eletrólitos no soro.

Os tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem provocar desequilíbrio hidroeletrólítico (incluindo hipocaliemia, hiponatremia, e alcalose hipoclorémica). Os sinais de aviso de desequilíbrio hidroeletrólítico consistem em xerostomia, sede, astenia, letargia, sonolência, agitação, mialgias ou câibras, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e perturbações gastrintestinais tais como náuseas ou vômitos (ver secção 4.8).

#### - Hipocaliemia

Embora se possa desenvolver hipocaliemia com a administração de diuréticos tiazídicos, a terapêutica simultânea com telmisartan pode reduzir a hipocaliemia induzida pelos diuréticos. O risco de hipocaliemia é maior em doentes com cirrose hepática, em doentes com diurese abundante, em doentes com ingestão oral inadequada de eletrólitos e em doentes submetidos concomitantemente a terapêutica com corticoides ou hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (ver secção 4.5).

#### - Hipercaliemia

Reciprocamente, e devido ao antagonismo dos recetores da angiotensina II (AT<sub>1</sub>) pelo constituinte telmisartan do medicamento, poderá ocorrer hipercaliemia. Embora não tenham sido documentados casos de hipercaliemia clinicamente significativa com telmisartan/HCTZ, entre os fatores de risco para o desenvolvimento de hipercaliemia incluem-se insuficiência renal e/ou insuficiência cardíaca e diabetes mellitus. Deverá usar-se de precaução quando se proceder à administração simultânea de telmisartan/HCTZ e diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio (ver secção 4.5).

#### - Hiponatremia e alcalose hipoclorémica

Não existem quaisquer dados que indiquem que o telmisartan/HCTZ reduza ou previna a hiponatremia induzida pelos diuréticos. O défice de cloretos é habitualmente discreto e, na maior parte dos casos, não exige tratamento.

#### - Hipercalcemia

Os tiazídicos podem reduzir a excreção de cálcio na urina e provocar um aumento discreto e intermitente dos níveis séricos de cálcio na ausência de doenças conhecidas do metabolismo do cálcio. Uma hipercalcemia marcada pode ser sinal de hiperparatiroidismo oculto. Deverá proceder-se à suspensão da terapêutica com tiazídicos antes de se efetuarem análises para avaliação da função da paratiroide.

#### - Hipomagnesemia

Comprovou-se que os tiazídicos aumentam a excreção de magnésio na urina, o que pode provocar hipomagnesemia (ver secção 4.5.).

#### Diferenças étnicas

Como com outros antagonistas dos recetores da angiotensina II, o telmisartan é aparentemente menos eficaz na redução da pressão arterial em doentes de raça negra do que em não negros, possivelmente devido à maior prevalência de baixos níveis de renina na população negra hipertensa.

#### Outros

À semelhança do que sucede com qualquer agente anti-hipertensor, a redução excessiva da pressão arterial em doentes com cardiopatia isquémica ou com doença cardiovascular isquémica poderá provocar um enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

## Geral

As reações de hipersensibilidade à HCTZ podem ocorrer em doentes com ou sem antecedentes de alergia ou de asma brônquica, mas são mais prováveis em doentes com este tipo de história.

Foram notificados casos de exacerbação ou ativação de lúpus eritematoso sistémico com o uso de diuréticos tiazídicos, incluindo a HCTZ.

Têm sido notificados casos de reações de fotosensibilidade com os diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se a reação de fotosensibilidade ocorrer durante o tratamento, é recomendada a paragem do tratamento. Se a readministração do diurético for considerada necessária, é recomendada a proteção das áreas expostas ao sol ou raios UVA artificiais.

## Efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma agudo de ângulo fechado

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, pode causar uma reação idiossincrática que resulta em efusão coroidal com perda do campo visual, miopia aguda transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem uma diminuição aguda da acuidade visual ou dor ocular e tipicamente ocorrem horas ou semanas após o início do tratamento. Quando não tratado, o glaucoma agudo de ângulo fechado pode levar a perda permanente da visão. O tratamento primário consiste em descontinuar a hidroclorotiazida o mais rapidamente possível. Poderá ser necessário considerar tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular não for controlada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado podem incluir história de alergia às sulfonamidas ou à penicilina.

## Cancro da pele não-melanoma

Em dois estudos epidemiológicos baseados no registo nacional de cancro da Dinamarca foi observado um aumento do risco de cancro da pele não-melanoma (NMSC) [carcinoma basocelular (BCC) e carcinoma espinocelular (SCC)] com uma dose cumulativa crescente de exposição à HCTZ. A atividade fotossensibilizadora da HCTZ pode atuar como mecanismo para o NMSC.

Os doentes em tratamento com HCTZ devem ser informados do risco de NMSC e aconselhados a observar regularmente a sua pele. Quaisquer novas lesões da pele suspeitas devem ser imediatamente comunicadas ao médico. Os doentes devem ser aconselhados a tomar medidas preventivas tais como limitação da exposição à luz solar e à radiação ultravioleta e, em caso de exposição, a utilização de proteção adequada com vista a minimizar o risco de cancro da pele. As lesões cutâneas suspeitas devem ser rapidamente examinadas, nomeadamente através de exames histológicos de biópsias. A utilização de HCTZ também poderá ter que ser reavaliada em doentes com antecedentes de NMSC (ver também secção 4.8).

## Toxicidade respiratória aguda

Foram notificados casos muito raros graves de toxicidade respiratória aguda, incluindo síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS), após a toma de hidroclorotiazida. O edema pulmonar desenvolve-se tipicamente no espaço de minutos ou horas após a toma de hidroclorotiazida. No início, os sintomas incluem dispneia, febre, deterioração pulmonar e hipotensão. Em caso de suspeita de diagnóstico de ARDS, MicardisPlus deve ser retirado e deve ser administrado o tratamento adequado. A hidroclorotiazida não deve ser administrada a doentes que tenham apresentado anteriormente ARDS após a toma de hidroclorotiazida.

## Lactose

Cada comprimido contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

## Sorbitol

MicardisPlus 80 mg/25 mg comprimidos contém 338 mg de sorbitol em cada comprimido. Os doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF) não devem tomar este medicamento.

Cada comprimido contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

### Lítio

Foram notificados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio com inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Também foram notificados casos raros com os antagonistas dos recetores da angiotensina II (incluindo o telmisartan/HCTZ). A administração concomitante de lítio e telmisartan/HCTZ não é recomendada (ver secção 4.4). No caso de esta associação ser considerada essencial, aconselha-se a monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio durante a administração concomitante.

Medicamentos associados a perda de potássio e hipocaliemia (como, por exemplo, outros diuréticos caluréticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, ácido salicílico e derivados)

Se estes fármacos forem prescritos com a combinação telmisartan-HCTZ, é aconselhável proceder-se à monitorização dos níveis séricos de potássio. Estes fármacos podem potenciar o efeito da HCTZ no potássio sérico (ver secção 4.4.).

Medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio ou induzir hipercaliemia (como, por exemplo, IECAs, diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio, ciclosporina ou outros fármacos como a heparina de sódio)

Se estes fármacos forem prescritos com a associação telmisartan-HCTZ, recomenda-se a monitorização dos níveis de potássio no soro. Com base na experiência obtida com outros medicamentos que bloqueiam o sistema renina-angiotensina, o uso concomitante dos medicamentos acima mencionados pode conduzir a um aumento do potássio sérico pelo que, não é recomendado (ver secção 4.4.).

### Medicamentos influenciados pelos distúrbios de potássio sérico

Recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e ECG quando se procede à administração de telmisartan/HCTZ com medicamentos influenciados por distúrbios do potássio sérico (por exemplo, glicósidos digitálicos, antiarrítmicos) e os seguintes medicamentos indutores de *torsade de pointes* (que incluem alguns antiarrítmicos), quando a hipocaliemia é um fator predisponente a *torsade de pointes*:

- Antiarrítmicos classe Ia (por exemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- Antiarrítmicos classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- alguns antipsicóticos (por exemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciememazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol).
- Outros: (por exemplo, bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina IV, halofantrine, mizolastine, pentamidina, esparfloxacina, terfenadina, vincamina IV.)

### Glicósidos digitálicos

A hipomagnesemia ou a hipocaliemia induzida por fármacos tiazídicos favorece o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas por digitálicos (ver secção 4.4.).

### Digoxina

Quando o telmisartan foi coadministrado com digoxina, foram observados aumentos médios no pico de concentração plasmática (49%) e na concentração mínima (20%) de digoxina. Ao iniciar, ajustar e suspender o telmisartan, devem ser monitorizados os níveis de digoxina de modo a manter os níveis dentro da janela terapêutica.

### Outros agentes anti-hipertensivos

Telmisartan pode aumentar os efeitos hipotensores de outros agentes anti-hipertensores.

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais

como hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

#### Medicamentos antidiabéticos (agentes orais e insulina)

Poderá ser necessário proceder a um ajuste posológico dos medicamentos antidiabéticos (ver secção 4.4);

#### Metformina

A metformina deve ser utilizada com precaução: risco de acidose láctica induzida por possível insuficiência renal funcional associada à HCTZ.

#### Colestiramina e resinas do colestipol

A absorção de HCTZ diminui na presença de resinas de troca aniónica.

#### Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides

Os AINEs (isto é, ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, inibidores da COX-2 e AINEs não seletivos) podem reduzir os efeitos diurético, natriurético e anti-hipertensor dos diuréticos tiazídicos e o efeito anti-hipertensor dos antagonistas dos recetores da angiotensina II. Em alguns doentes com compromisso da função renal (por exemplo, doentes desidratados ou doentes idosos com compromisso da função renal), a administração concomitante de antagonistas dos recetores da angiotensina II e agentes que inibem a ciclo-oxigenase pode resultar na posterior deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, a qual é geralmente reversível. Deste modo, a referida associação deverá ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes deverão ser adequadamente hidratados e recomenda-se a monitorização da função renal no início e periodicamente durante a terapêutica combinada.

Num estudo clínico, a administração concomitante de telmisartan e ramipril conduziu a um aumento da AUC<sub>0-24</sub> e C<sub>max</sub> do ramipril e ramiprilato até 2,5 vezes. A relevância clínica desta observação não é conhecida.

#### Aminas vasopressoras (como, por exemplo, noradrenalina)

O efeito das aminas vasopressoras pode ser atenuado.

#### Relaxantes não despolarizantes do músculo esquelético (como, por exemplo, tubocurarina)

O efeito dos relaxantes não despolarizantes do músculo esquelético pode ser potenciado pela HCTZ.

#### Fármacos utilizados na terapêutica da gota (por exemplo, probenecid, sulfipirazona e alopurinol)

Poderá ser necessário proceder a um ajuste posológico dos fármacos uricosúricos, dado que a HCTZ pode aumentar os níveis de ácido úrico no soro. Pode ser necessário um aumento da posologia de probenecid ou de sulfipirazona. A administração simultânea de tiazídicos pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

#### Sais de cálcio

Os diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis de cálcio no soro por redução da excreção deste mineral. Caso seja necessário prescrever suplementos de cálcio ou medicamentos poupadores de cálcio (p. ex., terapêutica com vitamina D), deverá proceder-se à monitorização dos níveis de cálcio no soro e ajustar a dose do suplemento em conformidade.

#### Beta-Bloqueadores e diazoxida

O efeito hiperglicémico dos bloqueadores-beta e diazoxida pode ser potenciado pelos tiazídicos.

Agentes anticolinérgicos (por exemplo, atropina, biperideno) podem aumentar a biodisponibilidade dos diuréticos tiazídicos por diminuição da motilidade gastrointestinal e do ritmo de esvaziamento gástrico.

#### Amantidina

Os tiazídicos podem aumentar o risco de efeitos adversos causados pela amantidina.

Agentes citotóxicos (por exemplo, ciclofosfamida, metotrexato)

Os tiazídicos podem diminuir a excreção renal de medicamentos citotóxicos e potenciar os seus efeitos mielosupressivos.

Com base nas suas propriedades farmacológicas, pode-se esperar que os seguintes medicamentos potenciem os efeitos hipotensivos de todos os antihipertensores incluindo o telmisartan: Baclofeno, amifostina.

Adicionalmente, a hipotensão ortostática pode ser agravada pelo álcool, barbituratos, narcóticos ou antidepressivos.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

A administração de antagonistas dos recetores da angiotensina II não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de antagonistas dos recetores da angiotensina II é contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

Não existem dados suficientes sobre a utilização de telmisartan/HCTZ em mulheres grávidas. Estudos efetuados em animais demonstraram toxicidade reproductiva (ver secção 5.3).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECAs durante o 1º trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos recetores da angiotensina II, os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar, a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição a antagonistas dos recetores da angiotensina II durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3.). No caso de a exposição a antagonistas dos recetores da angiotensina II ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio. Lactentes cujas mães estiveram expostas a antagonistas dos recetores da angiotensina II devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

A experiência com a HCTZ durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes. A hidroclorotiazida atravessa a placenta. Com base no mecanismo de ação farmacológica da HCTZ, o seu uso durante o segundo e terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais como icterícia, perturbação do equilíbrio eletrolítico e trombocitopenia.

A hidroclorotiazida não deve ser utilizada para o edema gestacional, hipertensão gestacional ou pré-eclampsia devido ao risco de diminuição do volume plasmático e hipoperfusão placentária, sem efeito benéfico no curso da doença.

A hidroclorotiazida não deve ser usada para a hipertensão essencial em mulheres grávidas, exceto em situações raras nas quais não pode ser utilizado nenhum outro tratamento.

### Amamentação

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de telmisartan/HCTZ durante o aleitamento, a terapêutica com telmisartan/HCTZ não está recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante o aleitamento esteja melhor estabelecido, particularmente em recém nascidos ou prematuros.

A hidroclorotiazida é excretada no leite materno em pequenas quantidades. As tiazidas em doses elevadas, causando diurese intensa, podem inibir a produção de leite. A utilização de telmisartan/HCTZ durante a amamentação não é recomendada. Se o telmisartan/HCTZ for utilizado durante a amamentação, as doses devem ser mantidas tão baixas quanto possível.

### Fertilidade

Em estudos pré-clínicos, não foram observados quaisquer efeitos do telmisartan e da HCTZ na fertilidade de machos e fêmeas.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

MicardisPlus pode ter influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Ocasionalmente, podem ocorrer tonturas ou sonolência durante a toma de telmisartan/HCTZ.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequentemente notificada são tonturas. Raramente pode ocorrer angioedema grave ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ).

A incidência global de reações adversas notificados com MicardisPlus 80 mg/25 mg foi comparável com MicardisPlus 80 mg/12.5 mg. A incidência de reações adversas relacionadas com a dose não foi estabelecida e não se demonstrou qualquer correlação entre estes e o sexo, a idade ou a raça dos doentes.

### Lista em forma tabelar das reações adversas

As reações adversas notificadas em todos os ensaios clínicos e que ocorrem mais frequentemente ( $p \leq 0.05$ ) em doentes tratados com telmisartan mais HCTZ do que com placebo encontram-se descritas na tabela seguinte de acordo com as classes de sistemas de órgãos. As reações adversas esperadas com cada um dos componentes administrado individualmente mas que não foram observadas em ensaios clínicos podem ocorrer durante o tratamento com telmisartan/HCTZ.

As reações adversas foram organizadas em classes de frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

#### Infeções e infestações

Raros:

Bronquite, faringite, sinusite

#### Doenças do sistema imunitário

Raros:

Exacerbação ou ativação de lúpus eritematoso sistémico<sup>1</sup>

#### Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes:

Hipocaliemia

Raros:

Hiperuricemia, hiponatremia

Perturbações do foro psiquiátrico	
Pouco frequentes:	Ansiedade
Raros:	Depressão
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes:	Tonturas
Pouco frequentes:	Síncope, parestesia
Raros:	Insónia, perturbação do sono
Afeções oculares	
Raros:	Alteração da visão, visão turva
Afeções do ouvido e do labirinto	
Pouco frequentes:	Vertigens
Cardiopatias	
Pouco frequentes:	Taquicardia, arritmias
Vasculopatias	
Pouco frequentes	Hipotensão, hipotensão ortostática
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes:	Dispneia
Raros:	Dificuldade respiratória (incluindo pneumonite e edema pulmonar)
Doenças gastrointestinais	
Pouco frequentes:	Diarreia, xerostomia, flatulência
Raros:	Dor abdominal, obstipação, dispepsia, vômito, gastrite
Afeções hepatobiliares	
Raros:	Alteração da função hepática/perturbação hepática <sup>2</sup>
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Raros:	Angioedema (também com resultado fatal), eritema, prurido, erupção cutânea, hiperidrose, urticária
Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e do osso	
Pouco frequentes:	Dor nas costas, espasmos musculares, mialgia
Raros:	Artralgia, câibras musculares, dor nos membros
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Pouco frequentes:	Disfunção erétil
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes:	Dor no peito
Raros:	Doença gripal, dor
Exames complementares de diagnóstico	
Pouco frequentes:	Aumento do ácido úrico sérico
Raros:	Aumento da creatinina sérica, aumento da creatinina fosfoquinase sérica, aumento das enzimas hepáticas



1: Com base na experiência pós-comercialização

2: Para descrições adicionais, ver subsecção “Descrição das reações adversas selecionadas”

### *Informação adicional sobre os constituintes individuais*

As reações adversas previamente notificadas com cada um dos componentes individuais poderão ser reações adversas potenciais de MicardisPlus, mesmo não tendo sido observados em estudos clínicos.

#### Telmisartan:

As reações adversas ocorreram com frequência similar em doentes tratados com telmisartan e com placebo.

A incidência global de reações adversas notificadas com telmisartan (41,4%) foi geralmente comparável ao placebo (43,9%) em ensaios controlados com placebo. As seguintes reações adversas listadas abaixo, foram recolhidas através de ensaios clínicos em doentes tratados com telmisartan para a hipertensão ou doentes com 50 anos ou mais com elevado risco de acontecimentos cardiovasculares.

#### Infeções e infestações

Pouco frequentes:

Infeção do trato respiratório superior, infeção do trato urinário incluindo cistites

Raros:

Sepsis incluindo resultado fatal<sup>3</sup>

#### Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequentes:

Anemia

Raros:

Eosinofilia, trombocitopenia

#### Doenças do sistema imunitário

Raros:

Hipersensibilidade, reações anafiláticas

#### Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes:

Hipercaliemia

Raros:

Hipoglicemia (em doentes diabéticos)

#### Cardiopatias

Pouco frequentes:

Bradycardia

#### Doenças do sistema nervoso

Raros:

Sonolência

#### Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes:

Tosse

Muito raros:

Doença pulmonar intersticial<sup>3</sup>

#### Doenças gastrointestinais

Raros:

Desconforto gástrico

#### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Raros:

Eczema, erupção causada pelo fármaco, erupção cutânea tóxica

#### Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e do osso:

Raros:

Artroses, dor nos tendões

Doenças renais e urinárias  
Pouco frequentes: Compromisso renal (incluindo insuficiência renal aguda)

Perturbações gerais e alterações no local de administração  
Pouco frequentes: Astenia

Exames complementares de diagnóstico  
Raros: Diminuição da hemoglobina

3: Para descrições adicionais, ver subsecção “Descrição das reações adversas selecionadas”

#### Hidroclorotiazida:

A hidroclorotiazida pode causar ou exacerbar hipovolemia, o que pode conduzir a desequilíbrio eletrolítico (ver secção 4.4).

As reações adversas de frequência desconhecida notificadas com o uso de hidroclorotiazida em monoterapia incluem:

Infeções e infestações  
Desconhecido: Sialoadenite

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)  
Desconhecido: Cancro da pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular)

Doenças do sangue e sistema linfático  
Raros: Trombocitopenia (por vezes com púrpura)  
Desconhecido: Anemia aplástica, anemia hemolítica, insuficiência da medula óssea, leucopenia, neutropenia, agranulocitose

Doenças do sistema imunitário  
Desconhecido: Reações anafiláticas, hipersensibilidade

Doenças endócrinas  
Desconhecido: Controlo inadequado da diabetes mellitus

Doenças do metabolismo e da nutrição  
Frequentes: Hipomagnesemia  
Raros: Hipercalcemia  
Muito raros: Alcalose hipocloremica  
Desconhecido: Anorexia, diminuição do apetite, desequilíbrio eletrólito, hipercolesterolemia, hiperglicemia, hipovolemia

Perturbações do foro psiquiátrico  
Desconhecido: Agitação psicomotora

Doenças do sistema nervoso  
Raros: Cefaleias  
Desconhecido: Tontura ligeira

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino  
Muito raros: Síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS) (ver secção 4.4)

Afeções oculares Desconhecido:	Xantopsia, miopia aguda, glaucoma agudo de ângulo fechado, efusão coroidal
Vasculopatias Desconhecido:	Vasculite necrosante
Doenças gastrointestinais Frequentes: Desconhecido:	Náuseas Pancreatite, desconforto gástrico
Afeções hepatobiliares Desconhecido:	Icterícia hepatocelular, ictericícia colestática
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas Desconhecido:	Síndrome de Lúpus, reações de fotossensibilidade, vasculite cutânea, necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme
Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e do osso Desconhecido:	Fraqueza
Doenças renais e urinárias Desconhecido:	Nefrite intersticial, disfunção renal, glicosúria
Perturbações gerais e alterações no local de administração Desconhecido:	Pirexia
Exames complementares de diagnóstico Desconhecido:	Aumento dos triglicéridos

#### Descrição das reações adversas selecionadas

##### Alteração da função hepática/perturbação hepática

A maior parte dos casos de alteração da função hepática/perturbação hepática resultantes da experiência pós-comercialização ocorreram em doentes Japoneses. Os doentes Japoneses são mais suscetíveis de sofrer estas reações adversas.

##### Sepsis

No ensaio PRoFESS, foi observada uma incidência de sepsis aumentada com o telmisartan, comparativamente ao placebo. O acontecimento pode tratar-se de um resultado ocasional ou estar relacionado com um mecanismo atualmente desconhecido (ver secção 5.1).

##### Doença pulmonar intersticial

Foram notificados, a partir de experiência pós-comercialização, casos de doença pulmonar intersticial em associação temporária com a toma de telmisartan. Não foi, no entanto, estabelecida uma relação causal.

##### Cancro da pele não-melanoma

Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa (ver também secções 4.4 e 5.1).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

#### **4.9 Sobredosagem**

Dispõe-se de informação limitada relativa à sobredosagem com telmisartan no homem. O grau de remoção da HCTZ por hemodiálise não se encontra estabelecido.

#### Sintomas

As manifestações mais proeminentes de uma sobredosagem com telmisartan consistem em hipotensão e taquicardia; também foram notificadas bradicardia, vertigem, vômitos, aumento da creatinina sérica e insuficiência renal aguda. A sobredosagem com HCTZ é associada à depleção eletrolítica (hipocaliemia, hipocloremia) e hipovolemia, decorrentes de uma diurese excessiva. Os sinais e sintomas mais frequentes de sobredosagem consistem em náuseas e sonolência. A hipocaliemia poderá induzir espasmos musculares e/ou agravamento de arritmias cardíacas associadas à administração concomitante de glicósidos digitálicos ou de alguns medicamentos antiarrítmicos.

#### Tratamento

O telmisartan não é removido por hemodiálise. O doente deverá ser objeto de uma monitorização rigorosa e a terapêutica deverá ser sintomática e de suporte. A abordagem depende do período de tempo desde a ingestão e da gravidade dos sintomas. Entre as medidas sugeridas incluem-se a indução do vômito e/ou lavagem gástrica. O carvão ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem. Os eletrólitos séricos e os níveis de creatinina deverão ser monitorizados com frequência. Se ocorrer hipotensão, o doente deverá ser deitado em decúbito dorsal, procedendo-se à administração rápida de suplementos de sal e volume.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Antagonistas dos recetores da angiotensina II e diuréticos, código ATC C09DA07.

MicardisPlus é uma combinação entre um antagonista dos recetores da angiotensina II, telmisartan, e um diurético tiazídico, hidroclorotiazida. A combinação destas substâncias apresenta um efeito anti-hipertensor aditivo, proporcionando uma redução dos níveis da pressão arterial em maior grau do que qualquer dos componentes em monoterapia. MicardisPlus em toma única diária induz reduções eficazes e suaves dos níveis de pressão arterial ao longo do intervalo posológico terapêutico.

#### Mecanismo de ação

Telmisartan é um antagonista eficaz e específico dos recetores da angiotensina II subtipo 1 por via oral. Telmisartan desloca a angiotensina II com elevada afinidade do seu local de ligação ao recetor do subtipo AT<sub>1</sub>, que é responsável pelas ações conhecidas da angiotensina II. Telmisartan não apresenta nenhuma atividade agonista parcial sobre o recetor AT<sub>1</sub>. Telmisartan liga-se seletivamente ao recetor AT<sub>1</sub>. A ligação é prolongada. Telmisartan não revela afinidade para outros recetores, incluindo o AT<sub>2</sub> e outros recetores AT menos caracterizados. O papel funcional destes recetores não é conhecido, nem o efeito da sua possível sobrestimulação pela angiotensina II, cujos níveis são aumentados por telmisartan. Os níveis plasmáticos da aldosterona são diminuídos por telmisartan. Telmisartan não inibe a renina plasmática humana nem bloqueia os canais iónicos. Telmisartan não inibe a enzima de conversão da angiotensina (quinase II), a enzima que também degrada a bradiquinina. Assim, não se espera que potencie os efeitos adversos mediados pela bradiquinina.

Uma dose de 80 mg de telmisartan administrada a voluntários saudáveis inibe quase completamente o aumento da pressão arterial provocado pela angiotensina II. O efeito inibitório mantém-se durante 24 horas e ainda se pode medir até às 48 horas.

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico. O mecanismo subjacente ao efeito anti-hipertensor dos diuréticos tiazídicos não se encontra completamente esclarecido. Os tiazídicos atuam sobre os mecanismos tubulares renais de reabsorção eletrolítica, aumentando diretamente a excreção de sódio e de cloreto em quantidades aproximadamente equivalentes. A ação diurética da HCTZ reduz o volume plasmático, aumenta a atividade da renina no plasma e aumenta a secreção de aldosterona, com aumentos consequentes do potássio na urina e da perda de bicarbonatos, e diminuições do potássio sérico. Presumivelmente através de um bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a administração simultânea de telmisartan tende a reverter a perda de potássio associada a estes diuréticos. Com a HCTZ, o início da diurese ocorre decorridas 2 horas, e o efeito de pico é registado decorridas cerca de 4 horas, persistindo a ação durante aproximadamente 6 a 12 horas.

### Efeitos farmacodinâmicos

#### Tratamento da hipertensão essencial

Após a administração da primeira dose de telmisartan, o início da atividade anti-hipertensora ocorre gradualmente no decurso de 3 horas. A redução máxima da pressão arterial é geralmente atingida 4-8 semanas após o início do tratamento, mantendo-se durante a terapêutica prolongada. O efeito anti-hipertensor permanece ao longo de 24 horas após a administração e inclui as últimas 4 horas antes da toma seguinte, como demonstram as medições da pressão arterial efetuadas em ambulatório. Tal é confirmado por medições efetuadas no momento de efeito máximo e imediatamente antes da toma seguinte (rácios entre o vale e o pico consistentemente acima de 80%, observados após tomas de 40 mg e 80 mg de telmisartan em estudos clínicos controlados por placebo).

Em doentes com hipertensão arterial, telmisartan reduz a pressão arterial sistólica e diastólica sem afetar a taxa de pulso. A eficácia anti-hipertensora do telmisartan é comparável à de agentes representativos de outras classes de medicamentos anti-hipertensores (demonstrado em ensaios clínicos comparando telmisartan com amlodipina, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida e lisinopril).

Num ensaio clínico controlado duplamente cego (eficácia avaliada em 687 doentes), foi demonstrado um efeito significativo na diminuição da pressão arterial em 2.7/1.6 mmHg (PAS/PAD) com a combinação 80 mg/25 mg comparativamente ao tratamento continuado com a combinação 80 mg/12.5 mg, em doentes que não respondiam à combinação 80 mg/12.5 mg (diferença das médias ajustadas desde o valor basal). Num ensaio de seguimento com a combinação 80 mg/25 mg, a pressão arterial diminuiu ainda mais (resultando numa redução total de 11.5/9.9 mmHg (PAS/PAD)).

Numa análise combinada de dois ensaios clínicos semelhantes, com duração de 8 semanas, duplamente cegos, controlados por placebo *vs.* valsartan/hidroclorotiazida 160 mg/25 mg (eficácia avaliada em 2.121 doentes) foi demonstrado um efeito significativamente superior da diminuição da pressão arterial em 2.2/1.2 mmHg (PAS/PAD) (diferença das médias ajustadas desde o valor basal, respetivamente) a favor da combinação telmisartan /hidroclorotiazida 80 mg/25 mg.

Após interrupção abrupta da terapêutica com telmisartan, a pressão arterial volta gradualmente aos valores anteriores ao tratamento ao longo de um período de vários dias, sem sinais de hipertensão *rebound*.

Em ensaios clínicos que comparam diretamente as duas terapêuticas anti-hipertensoras, a incidência de tosse seca foi significativamente menor em doentes tratados com telmisartan do que nos tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina.

### Eficácia e segurança clínicas

#### Prevenção cardiovascular

ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and in *C*ombination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) comparou os efeitos do telmisartan, ramipril e da associação de telmisartan e ramipril nos *outcomes* cardiovasculares, numa população de risco para eventos cardiovasculares constituída por 25.620 doentes com idade igual ou superior a 55 anos com histórico de doença arterial coronária,

acidente vascular cerebral, acidente isquêmico transitório, doença arterial periférica ou diabetes mellitus tipo 2 com evidência de lesão em órgãos-alvo (por exemplo, retinopatia, hipertrofia ventricular esquerda, macro ou microalbuminúria).

Os doentes foram aleatorizados num dos seguintes três grupos de tratamento: telmisartan 80 mg (n = 8.542), ramipril 10 mg (n = 8.576) ou associação telmisartan 80 mg com ramipril 10 mg (n = 8.502), e foram seguidos durante um período médio de observação de 4,5 anos.

O telmisartan mostrou um efeito semelhante ao ramipril na redução do *endpoint* primário composto de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva. A incidência do *endpoint* primário foi semelhante nos grupos com telmisartan (16,7%) e com ramipril (16,5%). O risco relativo para o telmisartan vs ramipril foi de 1,01 (97,5% IC 0,93-1,10, p (não-inferioridade) = 0,0019, com uma margem de 1,13). A taxa de mortalidade por todas as causas foi de 11,6% e de 11,8% entre os doentes tratados com telmisartan e ramipril, respetivamente.

Telmisartan apresentou uma eficácia semelhante ao ramipril no *endpoint* secundário pré-especificado de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não-fatal e AVC não fatal [0,99 (97,5% IC 0,90-1,08), p (não-inferioridade) = 0,0004 ], o *endpoint* primário do estudo de referência HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation) que investigou o efeito do ramipril vs placebo.

O estudo TRANSCEND aleatorizou doentes intolerantes a IECA, em tudo o resto com critérios de inclusão semelhantes ao ONTARGET, para telmisartan 80 mg (n = 2.954) ou placebo (n = 2.972), ambos administrados adicionalmente ao tratamento padrão. O período médio de seguimento foi de 4 anos e 8 meses. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na incidência do *endpoint* primário composto (morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal ou hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva) [15,7% no telmisartan e 17,0% no grupo placebo, com um risco relativo de 0,92 (IC 95% 0,81-1,05, p = 0,22)]. Houve evidência de um benefício de telmisartan comparativamente ao placebo no *endpoint* secundário composto pré-especificado de morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e AVC não fatal [0,87 (IC 95% 0,76-1,00, p = 0,048)]. Não houve nenhuma evidência de benefício na mortalidade cardiovascular (risco relativo de 1,03, IC 95% 0,85-1,24).

A tosse e o angioedema foram reportados menos frequentemente nos doentes tratados com telmisartan do que nos doentes tratados com ramipril, enquanto que a hipotensão foi reportada mais frequentemente com telmisartan.

A associação de telmisartan com ramipril não acrescentou benefício adicional sobre ramipril ou telmisartan isoladamente. A mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas foram numericamente superiores com a associação. Adicionalmente, verificou-se uma incidência significativamente superior de hipercaliemia, insuficiência renal, hipotensão e síncope no braço de tratamento com a associação. Por conseguinte, a utilização de uma associação de telmisartan e ramipril não é recomendada nesta população.

No ensaio “Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes”(PRoFESS), em doentes com 50 anos ou mais, que sofreram recentemente um AVC, foi observada uma incidência aumentada de sepsis com o telmisartan comparativamente ao placebo, 0,70% vs 0,49% [RR 1,43 (intervalo de confiança a 95%: 1,00-2,06)]; a incidência de casos de sepsis fatais foi aumentada para doentes a tomar telmisartan (0,33%) vs doentes a tomar placebo (0,16%) [RR 2,07 (intervalo de confiança a 95%: 1,14-3,76)]. O aumento observado na taxa de ocorrência de sepsis associada com o uso de telmisartan pode tratar-se de um resultado ocasional ou estar relacionado com um mecanismo atualmente desconhecido.

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET (“ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial”) e VA NEPHRON-D (“The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes”)) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. Para informação mais detalhada, consulte acima a informação sob o título "Prevenção Cardiovascular". O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética. Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE (“Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

Estudos epidemiológicos mostraram que a terapêutica prolongada com HCTZ reduz o risco de mortalidade e morbidade cardiovascular.

Os efeitos da combinação de dose fixa telmisartan/hidroclorotiazida na mortalidade e morbidade cardiovasculares são presentemente desconhecidos.

Cancro da pele não-melanoma:

Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos, observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa. Um estudo incluiu uma população constituída por 71 533 casos de BCC e por 8 629 casos de SCC, em 1 430 833 e 172 462 controlos, respetivamente, da população em estudo. Uma utilização elevada de HCTZ ( $\geq 50\,000$  mg cumulativos) foi associada a uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 1,29 (95 % IC: 1,23-1,35) para BCC e 3,98 (95 % IC: 3,68-4,31) para SCC. Observou-se uma clara relação da resposta à dose cumulativa para BCC e SCC. Outro estudo revelou uma possível associação entre o carcinoma espinocelular (SCC) do lábio e a exposição à HCTZ: 633 casos de SCC do lábio foram identificados em 63 067 controlos da população, com base numa estratégia de amostragem em função do risco (*risk-set sampling strategy*). Foi demonstrada uma associação dose-resposta com uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 2,1 (95 % IC: 1,7-2,6), aumentando OR para 3,9 (95 % IC: 3,0-4,9) para uma utilização elevada (25 000 mg HCTZ) e para OR de 7,7 (95 % IC: 5,7-10,5) para a dose cumulativa mais elevada (aprox. 100 000 mg HCTZ) (ver também secção 4.4).

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com MicardisPlus em todos os subgrupos da população pediátrica na hipertensão (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A administração concomitante de HCTZ e telmisartan em voluntários saudáveis não parece exercer qualquer efeito sobre a farmacocinética individual de cada fármaco.

#### Absorção

Telmisartan: Após administração por via oral, as concentrações de pico de telmisartan são atingidas num período entre 30 minutos e 1,5 h depois da toma. A biodisponibilidade absoluta de telmisartan a 40 mg e 160 mg foi de 42% e 58%, respetivamente. Os alimentos reduzem ligeiramente a

biodisponibilidade de telmisartan, com uma redução da área debaixo da curva de tempo-concentração plasmática (AUC) de cerca de 6% com o comprimido de 40 mg e de aproximadamente 19% após uma dose de 160 mg. Decorridas 3 horas após a administração, as concentrações plasmáticas são semelhantes, independentemente de telmisartan ser administrado em jejum ou com os alimentos. Não se prevê que a discreta redução da AUC provoque uma redução da eficácia terapêutica. Telmisartan não sofre uma acumulação significativa no plasma após administração repetida.

Hidroclorotiazida: Após administração por via oral da combinação de dose fixa, as concentrações de pico da HCTZ são atingidas num período entre 1 e 3 horas depois da toma. Com base na excreção renal cumulativa da HCTZ, a sua biodisponibilidade absoluta foi de aproximadamente 60%.

### Distribuição

Telmisartan liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (> 99,5%), principalmente à albumina e à glicoproteína ácida alfa-1. O volume de distribuição médio aparente de equilíbrio de telmisartan é de aproximadamente 500 litros, indicando ligação tecidual adicional.

Hidroclorotiazida apresenta uma ligação de 68% às proteínas plasmáticas, e o seu volume de distribuição aparente é de 0,83-1,14 l/kg.

### Biotransformação

Telmisartan é metabolizado por conjugação, dando origem a um acil-glucoronido farmacologicamente inativo. O glucoronido do composto principal é o único metabolito identificado no homem. Após administração de uma dose única de telmisartan marcado com  $^{14}\text{C}$ , o glucoronido representa aproximadamente 11% da radioatividade medida no plasma. As isoenzimas do citocromo P450 não se encontram envolvidas no metabolismo de telmisartan.

Hidroclorotiazida não é metabolizada no homem.

### Eliminação

Telmisartan: Após administração de telmisartan marcado com  $^{14}\text{C}$  por via intravenosa ou oral, a maior parte da dose administrada (> 97%) foi eliminada nas fezes por excreção biliar. Só se detetaram quantidades mínimas na urina. A depuração plasmática total de telmisartan após administração por via oral foi > 1.500 ml/min. A semivida de eliminação terminal foi > 20 horas.

A hidroclorotiazida é excretada quase completamente como fármaco inalterado na urina. Cerca de 60% da dose oral é eliminada na forma de fármaco inalterado decorridas 48 horas. A depuração renal é de aproximadamente 250 a 300 ml/min. A semivida de eliminação terminal de hidroclorotiazida é de 10–15 horas.

### Linearidade/não linearidade

Telmisartan: a farmacocinética de telmisartan administrado por via oral é não linear com doses que variam entre 20–160 mg com aumentos mais do que proporcionais das concentrações plasmáticas ( $C_{\text{máx}}$  e AUC) com doses crescentes.

A hidroclorotiazida exhibe uma farmacocinética linear.

### Farmacocinética em populações específicas

#### Idosos

A farmacocinética do telmisartan não difere entre o idoso e os doentes com menos de 65 anos de idade.

#### Género

As concentrações plasmáticas de telmisartan são habitualmente 2-3 vezes mais elevadas na mulher do que no homem. Todavia, nos ensaios clínicos realizados não se registou qualquer aumento significativo da resposta da pressão arterial ou da incidência de hipotensão ortostática na mulher. Não é necessário proceder a qualquer ajuste posológico. Observou-se uma tendência para concentrações plasmáticas mais elevadas de HCTZ na mulher do que no homem. Não se considera que tal apresente significado clínico.

#### Compromisso renal

A excreção renal não contribui para a depuração de telmisartan. Com base na modesta experiência obtida em doentes apresentando compromisso renal ligeiro a moderado (depuração de creatinina de



30–60 ml/min, média de cerca de 50 ml/min), não se torna necessário proceder a nenhum ajuste posológico em doentes com diminuição da função renal. Telmisartan não é removido do sangue por hemodiálise. Em doentes com perturbação da função renal, a taxa de eliminação da HCTZ diminui. Num estudo típico efetuado com doentes apresentando uma depuração de creatinina média de 90 ml/min, a semivida de eliminação da HCTZ aumentou. Em doentes funcionalmente anéfricos, a semivida de eliminação é de cerca de 34 horas.

#### Afeção hepática

Estudos farmacocinéticos efetuados em doentes com afeção hepática demonstraram um aumento da biodisponibilidade absoluta até perto de 100%. A semivida de eliminação não se altera em doentes com afeção hepática.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Não foram realizados estudos pré-clínicos adicionais com a combinação de dose fixa 80 mg/25 mg. Estudos prévios de segurança pré-clínica, efetuados com a administração simultânea de telmisartan e HCTZ em ratos e cães normotensos, com doses que produziram uma exposição comparável à conferida pelo intervalo terapêutico clínico, não se associaram a quaisquer resultados adicionais que não tivessem sido já observados com a administração de qualquer das substâncias em monoterapia. Não se registaram quaisquer resultados toxicológicos relevantes para o uso terapêutico no homem.

Os resultados toxicológicos já conhecidos com base nos estudos pré-clínicos efetuados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina e com antagonistas dos recetores da angiotensina II foram os seguintes: uma redução dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito), alterações da hemodinâmica renal (aumento da ureia nitrogenada e creatinina), aumento da atividade da renina plasmática, hipertrofia/hiperplasia das células justaglomerulares e lesão da mucosa gástrica. Foi possível prevenir/melhorar as lesões gástricas com suplementos orais salinos e alojamento em grupo dos animais. No cão, foi observada dilatação e atrofia dos túbulos renais. Considera-se que estes resultados se devem à atividade farmacológica de telmisartan.

Não foi encontrada uma evidência clara de efeito teratogénico, no entanto, com doses tóxicas de telmisartan, foram observados efeitos no desenvolvimento pós-natal da descendência, tais como baixo peso corporal e atraso na abertura do olho.

Telmisartan não mostrou qualquer sinal de mutagenicidade e de atividade clastogénica significativa em estudos efetuados *in vitro*, nem qualquer evidência de carcinogenicidade em ratos e ratinhos. Os estudos efetuados com HCTZ mostraram sinais equívocos a favor de um efeito genotóxico ou carcinogénico nalguns modelos experimentais. Todavia, a ampla experiência humana disponível no que diz respeito à HCTZ não mostra uma associação entre a sua administração e um aumento da incidência de neoplasias.

Relativamente ao potencial fetotóxico da combinação telmisartan/hidroclorotiazida, ver secção 4.6.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Lactose mono-hidratada,  
Estearato de magnésio,  
Amido de milho,  
Meglumina,  
Celulose microcristalina,  
Povidona (K25),  
Óxido de ferro amarelo (E172),  
Hidróxido de sódio,  
Carboximetilamido sódico (Tipo A),  
Sorbitol (E420).

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de temperatura de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

*Blisters* de alumínio/alumínio (PA/Alu/PVC/Al ou PA/PA/Al/PVC/Al). Cada *blister* contém 7 ou 10 comprimidos.

Dimensões da embalagem:

- *Blister* com 14, 28, 56 ou 98 comprimidos ou
- *Blisters* destacáveis para dose unitária com 28 x 1, 30 x 1 ou 90 x 1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

MicardisPlus deve ser mantido no *blister* selado devido às propriedades higroscópicas dos comprimidos. Os comprimidos devem ser retirados do *blister* pouco antes da administração. Ocasionalmente, verificou-se a separação da camada exterior da camada interior do *blister* entre os *blisters*. Não é necessário tomar-se qualquer ação caso tal aconteça.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/02/213/017-023

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 19 de abril de 2002

Data da última renovação: 23 de abril de 2007

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 19441  
Grécia

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Alemanha

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Paris  
França

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado a cada três anos.

Além disso, deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos

- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da recepção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**



## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **Cartonagem**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg comprimidos  
telmisartan/hidroclorotiazida

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 40 mg de telmisartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada e sorbitol (E420).  
Consultar o folheto informativo para informações adicionais.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos  
28 comprimidos  
30 x 1 comprimidos  
56 comprimidos  
84 comprimidos  
90 x 1 comprimidos  
98 comprimidos  
28 x 1 comprimidos

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de temperatura de conservação.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/02/213/001	14 comprimidos
EU/1/02/213/002	28 comprimidos
EU/1/02/213/003	28 x 1 comprimidos
EU/1/02/213/013	30 x 1 comprimidos
EU/1/02/213/004	56 comprimidos
EU/1/02/213/011	84 comprimidos
EU/1/02/213/014	90 x 1 comprimidos
EU/1/02/213/005	98 comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

## **18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**Blister de 7 comprimidos**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg comprimidos  
telmisartan/hidroclorotiazida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

2ª FEIRA  
3ª FEIRA  
4ª FEIRA  
5ª FEIRA  
6ª FEIRA  
SÁBADO  
DOMINGO

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**Blister unidose com 7 ou 10 unidades ou outro**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

MicardisPlus 40 mg/12,5 mg comprimidos  
telmisartan/hidroclorotiazida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **Cartonagem**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg comprimidos  
telmisartan/hidroclorotiazida

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 80 mg de telmisartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada e sorbitol (E420).  
Consultar o folheto informativo para informações adicionais.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos  
28 comprimidos  
30 x 1 comprimidos  
56 comprimidos  
84 comprimidos  
90 x 1 comprimidos  
98 comprimidos  
28 x 1 comprimidos

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de temperatura de conservação.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/02/213/006	14 comprimidos
EU/1/02/213/007	28 comprimidos
EU/1/02/213/008	28 x 1 comprimidos
EU/1/02/213/015	30 x 1 comprimidos
EU/1/02/213/009	56 comprimidos
EU/1/02/213/012	84 comprimidos
EU/1/02/213/016	90 x 1 comprimidos
EU/1/02/213/010	98 comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

## **18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**Blister de 7 comprimidos**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg comprimidos  
telmisartan/hidroclorotiazida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

2ª FEIRA  
3ª FEIRA  
4ª FEIRA  
5ª FEIRA  
6ª FEIRA  
SÁBADO  
DOMINGO

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**Blister unidose com 7 ou 10 unidades ou outro**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

MicardisPlus 80 mg/12,5 mg comprimidos  
telmisartan/hidroclorotiazida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **Cartonagem**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

MicardisPlus 80 mg/25 mg comprimidos  
telmisartan/hidroclorotiazida

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 80 mg de telmisartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada e sorbitol (E420).  
Consultar o folheto informativo para informações adicionais.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos  
28 comprimidos  
30 x 1 comprimidos  
56 comprimidos  
90 x 1 comprimidos  
98 comprimidos  
28 x 1 comprimidos

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de temperatura de conservação.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/02/213/017	14 comprimidos
EU/1/02/213/018	28 comprimidos
EU/1/02/213/019	28 x 1 comprimidos
EU/1/02/213/020	30 x 1 comprimidos
EU/1/02/213/021	56 comprimidos
EU/1/02/213/022	90 x 1 comprimidos
EU/1/02/213/023	98 comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

MicardisPlus 80 mg/25 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**Blister de 7 comprimidos**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

MicardisPlus 80 mg/25 mg comprimidos  
telmisartan/hidroclorotiazida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

2ª FEIRA  
3ª FEIRA  
4ª FEIRA  
5ª FEIRA  
6ª FEIRA  
SÁBADO  
DOMINGO

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**Blister unidose com 7 ou 10 unidades ou outro**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

MicardisPlus 80 mg/25 mg comprimidos  
telmisartan/hidroclorotiazida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**



## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### MicardisPlus 40 mg/12,5 mg comprimidos telmisartan/hidroclorotiazida

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é MicardisPlus e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar MicardisPlus
3. Como tomar MicardisPlus
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar MicardisPlus
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é MicardisPlus e para que é utilizado**

MicardisPlus é uma combinação de duas substâncias ativas, telmisartan e hidroclorotiazida, num comprimido. Estas duas substâncias ajudam a controlar a pressão arterial elevada.

- O telmisartan pertence a um grupo de fármacos conhecidos como antagonistas dos recetores da angiotensina II. A angiotensina II é uma substância produzida pelo organismo, que contrai os vasos sanguíneos aumentando assim a sua pressão arterial. O telmisartan bloqueia este efeito da angiotensina II, provocando um relaxamento dos vasos sanguíneos e diminuindo consequentemente a sua pressão arterial.
- A hidroclorotiazida pertence a um grupo de fármacos denominados diuréticos tiazídicos que induzem um aumento do seu débito urinário, levando a uma redução da sua pressão arterial.

A pressão arterial elevada, se não for tratada, pode danificar os vasos sanguíneos em vários órgãos, o que pode por vezes causar ataques cardíacos, insuficiência cardíaca ou renal, acidentes vasculares cerebrais ou cegueira. Habitualmente não existem sintomas de pressão arterial elevada antes de ocorrerem danos. Assim, é importante medir regularmente a pressão arterial para verificar se esta se encontra dentro dos valores normais.

**MicardisPlus é utilizado para** tratar a pressão arterial elevada (hipertensão essencial) em adultos que não têm a pressão arterial suficientemente controlada com o telmisartan usado em monoterapia.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar MicardisPlus**

##### **Não tome MicardisPlus**

- se tem alergia ao telmisartan ou a qualquer um dos outros componentes deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia à hidroclorotiazida ou a qualquer outro medicamento derivado das sulfonamidas.
- se tiver mais do que três meses de gravidez. (Também é preferível não tomar MicardisPlus no início da gravidez – ver secção Gravidez).

- se tem problemas hepáticos graves, tais como colestase ou obstrução biliar (problemas relacionados com a drenagem da bÍlis do fÍgado e vesÍcula biliar), ou qualquer outra doença hepática grave.
- se tem uma doença renal grave.
- se o seu mÉdico determinar que tem baixos nÍveis de potÁssio ou elevados nÍveis de cÁlcio no sangue que não melhoram com tratamento.
- se tem diabetes ou função renal diminuída e se estÁ a ser tratado com um medicamento que contém aliscireno para diminuir a pressão arterial.

Se alguma das situações acima se aplica ao seu caso, informe o seu mÉdico ou farmacÊutico antes de tomar MicardisPlus.

### **AdvertÊncias e precauções**

Fale com o seu mÉdico antes de tomar MicardisPlus se sofre ou sofreu de alguma das seguintes condições ou doenças:

- Pressão arterial baixa (hipotensão), que pode ocorrer se estiver desidratado (perda excessiva de água corporal) ou se tiver deficiÊncia em sais devido a terapÊutica com diurÊticos (comprimidos diurÊticos), dieta pobre em sal, diarreia, vmitos ou hemodiálise.
- Doença renal ou transplante renal.
- Estenose da artÉria renal (contração dos vasos sanguÍneos de um ou de ambos os rins).
- Doença do fÍgado.
- Problemas cardÍacos.
- Diabetes.
- Gota.
- NÍveis de aldosterona aumentados (retenção de água e sal no organismo acompanhada por desequilÍbrio de vÁrios minerais no sangue).
- LÚpus eritematoso sistÊmico (também denominado “lÚpus” ou “LES”), uma doença em que o sistema imunitÁrio ataca o próprio corpo.
- A substÂncia ativa hidroclorotiazida pode causar uma reação não usual, que leva a uma diminuição da visão e dor ocular. Estes podem ser sintomas de acumulação de lÍquido na camada vascular do olho (efusão coroidal) ou um aumento da pressão no seu olho e podem acontecer horas ou semanas após tomar MicardisPlus. Se não for tratada, pode levar a dano permanente da visão.
- Caso tenha tido cancro da pele ou se desenvolver uma lesão cutÂnea inesperada durante o tratamento. O tratamento com hidroclorotiazida, no caso particular da utilização de doses elevadas a longo prazo, pode aumentar o risco de alguns tipos de cancro da pele e do lÁbio (cancro da pele não-melanoma). Proteja a sua pele contra a exposição solar e a radiação ultravioleta, enquanto estiver a tomar MicardisPlus.

Fale com o seu mÉdico antes de tomar MicardisPlus:

- se estÁ a tomar algum dos seguintes medicamentos para tratar a pressão arterial elevada:
  - um inibidor da ECA (por exemplo enalapril, lisinopril, ramipril), em particular se tiver problemas nos rins relacionados com diabetes.
  - aliscireno.
 O seu mÉdico pode verificar a sua função renal, pressão arterial e a quantidade de eletrólitos (por exemplo, o potÁssio) no seu sangue em intervalos regulares. Ver também a informação sob o tÍtulo “Não tome MicardisPlus”.
- se estiver a tomar digoxina.
- se já teve problemas respiratórios ou pulmonares (incluindo inflamação ou lÍquido nos pulmões) após a toma de hidroclorotiazida. Se desenvolver qualquer falta de ar grave ou dificuldade em respirar após tomar MicardisPlus, procure assistÊncia mÉdica imediatamente.

Deve informar o seu mÉdico se pensa que estÁ (ou pode vir a estar) grÁvida. MicardisPlus não estÁ recomendado no inÍcio da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mÊs de gravidez, uma vez

que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura (ver secção Gravidez).

O tratamento com hidroclorotiazida pode causar um desequilíbrio eletrolítico no seu corpo. Os sintomas típicos do desequilíbrio de fluidos ou eletrólitos incluem secura da boca, fraqueza, letargia, sonolência, agitação, dores ou câibras musculares, náuseas (má disposição), vômitos, cansaço muscular e uma frequência cardíaca rápida e anómala (superior a 100 batimentos por minuto). Caso sinta qualquer destes sintomas deverá comunicá-lo ao seu médico.

Deve também informar o seu médico, se sentir um aumento da sensibilidade cutânea ao sol, com sintomas de queimadura solar (tais como vermelhidão, comichão, inchaço, formação de bolhas) que ocorram mais rapidamente do que o normal.

Em caso de cirurgia ou anestesia, deverá informar o seu médico que se encontra a tomar MicardisPlus.

MicardisPlus pode ser menos eficaz na diminuição da tensão arterial em doentes de raça negra.

### **Crianças e adolescentes**

Não é recomendada a utilização de MicardisPlus em crianças e adolescentes menores de 18 anos.

### **Outros medicamentos e MicardisPlus**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. O seu médico pode ter de alterar a dose desses medicamentos ou tomar outras precauções. Nalguns casos, pode ter de parar de tomar um dos medicamentos. Isto aplica-se principalmente aos medicamentos indicados abaixo, tomados simultaneamente com MicardisPlus:

- Medicamentos que contenham lítio para tratar alguns tipos de depressão.
- Medicamentos associados a baixa concentração de potássio no sangue (hipocaliemia), tais como outros diuréticos ('comprimidos diuréticos'), laxantes (por exemplo, óleo de rícino), corticosteroides (por exemplo, prednisona), ACTH (uma hormona), anfotericina (um medicamento antifúngico), carbenoxolona (utilizado para tratar úlceras bucais), penicilina G sódica (um antibiótico), e ácido salicílico e derivados.
- Medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio no sangue, tais como, diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos salinos contendo potássio, inibidores da ECA, ciclosporina (um medicamento imunossupressor) e outros medicamentos, tais como heparina sódica (um anticoagulante).
- Medicamentos que sejam afetados por alterações dos níveis de potássio no sangue, tais como medicamentos para o coração (por exemplo, digoxina) ou medicamentos para controlar o ritmo do seu coração (por exemplo, quinidina, disopiramida, amiodarona, sotalol), medicamentos utilizados para distúrbios mentais (por exemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina) e outros medicamentos tais como certos antibióticos (por exemplo, esparfloxacina, pentamidina) ou determinados medicamentos utilizados para tratar reações alérgicas (por exemplo, terfenadina)..
- Medicamentos para o tratamento da diabetes (insulinas ou agentes orais tais como metformina).
- Colestiramina e colestipol, medicamentos utilizados para reduzir os níveis de gordura no sangue.
- Medicamentos para aumentar a pressão arterial, tais como noradrenalina.
- Relaxantes musculares como a tubocurarina.
- Suplementos de cálcio e/ou suplementos de vitamina D.
- Medicamentos anticolinérgicos (medicamentos utilizados para tratar uma variedade de doenças tais como cólicas gastrointestinais, espasmos da bexiga, asma, enjoo de movimento, espasmos musculares, doença de Parkinson e como auxiliar em anestesia) tais como atropina e biperideno.
- Amantadina (medicamento usado para tratar a doença de Parkinson, também utilizado para tratar ou prevenir algumas doenças causadas por vírus).
- Outros medicamentos utilizados para tratar a pressão arterial elevada, corticosteróides, analgésicos (tais como os medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)), medicamentos para o tratamento do cancro, gota ou artrite.

- Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome MicardisPlus” e “Advertências e precauções”).
- Digoxina.

MicardisPlus pode aumentar o efeito redutor da pressão arterial de outros medicamentos utilizados para baixar a pressão arterial ou de medicamentos com potencial de redução da pressão arterial (por exemplo, baclofeno, amifostina). Ademais, a pressão arterial baixa pode ser agravada pelo álcool, barbitúricos, narcóticos ou antidepressivos. Pode perceber isto como tonturas ao levantar-se. Deve consultar o seu médico, se precisa de ajustar a dose dos outros medicamentos, enquanto estiver a tomar MicardisPlus.

O efeito do MicardisPlus pode ser reduzido se estiver a tomar AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, por exemplo, aspirina ou ibuprofeno).

### **MicardisPlus com alimentos e álcool**

MicardisPlus pode ser tomado com ou sem alimentos.

Evite o consumo de álcool antes de falar com o seu médico. O álcool pode provocar uma descida maior da pressão arterial e/ou aumentar o risco de ficar com tonturas ou com sensação de desmaio.

### **Gravidez e amamentação**

#### Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente aconselha-la-a a interromper MicardisPlus antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de MicardisPlus. MicardisPlus não está recomendado durante a gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

#### Amamentação

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. MicardisPlus não está recomendado em mães a amamentar; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Algumas pessoas referem tonturas ou cansaço quando tomam MicardisPlus. Se se sentir tonto ou cansado, não conduza ou utilize máquinas.

### **MicardisPlus contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **MicardisPlus contém açúcar do leite (lactose)**

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

### **MicardisPlus contém sorbitol**

Este medicamento contém 169 mg de sorbitol em cada comprimido.

## **3. Como tomar MicardisPlus**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de um comprimido por dia. Tente tomar o comprimido sempre à mesma hora. Pode tomar MicardisPlus com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos com um pouco de água ou outra bebida não-alcoólica. É importante que tome MicardisPlus todos os dias, até indicação em contrário por parte do seu médico.

Se o seu fígado não estiver a trabalhar adequadamente, a dose habitual não deve exceder os 40 mg/12,5 mg uma vez ao dia.

#### **Se tomar mais MicardisPlus do que deveria**

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos pode sentir diminuição da pressão arterial e batimento cardíaco acelerado. Também foram notificados batimento cardíaco lento, tonturas, vômitos e diminuição da função renal, incluindo insuficiência renal. Devido à hidroclorotiazida também podem ocorrer diminuição acentuada da pressão arterial e diminuição dos níveis de potássio no sangue, o que pode resultar em náuseas, sonolência e câibras musculares, e/ou batimentos cardíacos irregulares associados ao uso concomitante com outros medicamentos, tais como os digitálicos ou certos tratamentos antiarrítmicos. Contacte o seu médico ou farmacêutico, ou as urgências do hospital mais próximo imediatamente.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar MicardisPlus**

Caso se esqueça de tomar uma dose, não se preocupe. Tome-a logo que se lembre e mantenha o regime de tratamento como anteriormente. Se não tomar o seu comprimido durante um dia, tome a sua dose normal, no dia seguinte. *Não tome* um comprimido a dobrar para compensar doses individuais que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

#### **Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves e necessitar de atenção médica imediata:**

Deve procurar imediatamente o seu médico se apresentar qualquer um dos seguintes sintomas:

Sepsis\* (muitas vezes designada “envenenamento sanguíneo”), é uma infeção grave que desencadeia uma resposta generalizada do sistema inflamatório, rápido inchaço da pele e mucosas (angioedema), formação de bolhas e descamação da camada superior da pele (necrólise epidérmica tóxica); estes efeitos são raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas) ou de frequência desconhecida (necrólise epidérmica tóxica), mas são extremamente graves e os doentes devem parar de tomar o medicamento e procurar o seu médico imediatamente. Se estes efeitos não forem tratados, podem ser fatais. A incidência aumentada de sepsis foi observada apenas com telmisartan, no entanto não pode ser excluída relativamente ao MicardisPlus.

#### **Efeitos indesejáveis possíveis de MicardisPlus:**

##### **Os efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)**

Tonturas

##### **Os efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)**

Diminuição dos níveis de potássio no sangue, ansiedade, desmaio (síncope), sensação de formigueiro, sensação de picadas de agulhas (parestesia), sensação de “cabeça à roda” (vertigens), batimento cardíaco acelerado (taquicardia), alterações do ritmo cardíaco, tensão arterial baixa, uma queda brusca da pressão sanguínea quando se levanta, falta de ar (dispneia), diarreia, boca seca, flatulência (libertação de gases), dor nas costas, espasmos musculares, dores musculares, disfunção erétil (incapacidade de obter ou manter uma ereção), dor no peito, aumento dos níveis de ácido úrico no sangue.

**Os efeitos indesejáveis raros podem incluir (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)**

Inflamação do pulmão (bronquite), ativação ou agravamento de lúpus eritematoso sistêmico (uma doença em que o sistema imunitário ataca o próprio corpo, o que causa dor nas articulações, erupção na pele e febre); dor de garganta, sinusite (inflamação dos seios perinasais), sensação de tristeza (depressão); dificuldade em adormecer (insónia), visão alterada, dificuldade em respirar, dor abdominal, prisão de ventre, inchaço abdominal (dispepsia), sentir-se doente (vómitos), inflamação do estômago (gastrite), alteração da função hepática (os doentes japoneses são mais suscetíveis de sofrer este efeito secundário), vermelhidão na pele (eritema), reações alérgicas, tais como comichão ou erupção cutânea, aumento da sudação, urticária, dor nas articulações (artralgia) e dor nas extremidades, câibras musculares, doença do tipo gripal, dor, níveis baixos de sódio, aumento dos níveis de creatinina, enzimas hepáticas ou creatinina fosfoquinase no sangue.

As reações adversas notificadas com cada um dos constituintes individuais podem constituir potenciais reações adversas de MicardisPlus, mesmo que não tenham sido observadas em ensaios clínicos com este medicamento.

**Telmisartan**

Em doentes a tomar telmisartan isolado, foram comunicados os seguintes efeitos indesejáveis:

**Os efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)**

Infeção do trato respiratório superior (p. ex.: garganta inflamada, sinusite, constipação), infeções do trato urinário, deficiência em células vermelhas do sangue (anemia), níveis elevados de potássio, batimento cardíaco lento (bradicardia), tosse, compromisso renal incluindo insuficiência renal aguda, fraqueza.

**Os efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)**

Contagem de plaquetas baixa (trombocitopenia), aumento de algumas células brancas do sangue (eosinofilia), reações alérgicas graves (ex.: hipersensibilidade, reação anafilática, erupção cutânea causada pelo medicamento), níveis baixos de açúcar no sangue (em doentes diabéticos), sonolência, mal-estar no estômago, eczema (uma alteração da pele), artroses, inflamação dos tendões, diminuição da hemoglobina (uma proteína sanguínea).

**Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)**

Cicatrização progressiva do tecido pulmonar (doença pulmonar intersticial)\*\*

\* O acontecimento pode ter ocorrido por acaso ou pode estar relacionado com um mecanismo atualmente desconhecido.

\*\* Casos de cicatrização progressiva do tecido pulmonar foram notificados durante a toma de telmisartan. No entanto, não se sabe se o telmisartan é a causa.

**Hidroclorotiazida**

Em doentes a tomar hidroclorotiazida isolada, foram comunicados os seguintes efeitos indesejáveis:

**Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)**

Enjoos (náuseas), nível baixo de magnésio no sangue.

**Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)**

Redução no número de plaquetas no sangue, o que aumenta o risco de hemorragias ou de nódoas negras (pequenas marcas roxo-avermelhadas na pele ou noutros tecidos causadas por uma hemorragia), nível elevado de cálcio no sangue, dores de cabeça.

**Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)**

pH aumentado (distúrbio no equilíbrio ácido-base) devido a um baixo nível de cloreto no sangue, insuficiência respiratória aguda (os sinais incluem falta de ar grave, febre, fraqueza e confusão).

### **Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)**

Inflamação da glândula salivar, cancro da pele e do lábio (cancro da pele não-melanoma), diminuição do número (ou mesmo ausência) de células no sangue, incluindo contagem baixa de glóbulos vermelhos e glóbulos brancos, reações alérgicas graves (ex.: hipersensibilidade, reação anafilática), diminuição ou perda de apetite, agitação, sensação de cabeça vazia, visão turva ou amarelada, diminuição da visão e dor ocular (possíveis sinais de acumulação de líquido na camada vascular do olho (efusão coroidal) ou miopia aguda ou glaucoma agudo de ângulo fechado), inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite necrosante), inflamação do pâncreas, mal-estar no estômago, coloração amarela da pele ou olhos (icterícia), síndrome tipo lúpus (uma situação que mimetiza uma doença chamada lúpus eritematoso sistémico em que o sistema imunitário ataca o próprio corpo); alterações cutâneas, tais como inflamação dos vasos sanguíneos na pele, aumento da sensibilidade à luz solar, erupção na pele, vermelhidão da pele, formação de bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre (possíveis sinais de eritema multiforme), fraqueza, inflamação dos rins ou compromisso da função renal, glucose na urina (glicosúria), febre, compromisso do equilíbrio eletrolítico, níveis elevados de colesterol no sangue, diminuição do volume sanguíneo, aumento dos níveis de glucose no sangue, dificuldade em controlar os níveis de glucose no sangue/urina em doentes com diagnóstico de diabetes mellitus, ou gordura no sangue.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar MicardisPlus**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de temperatura de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Retire o seu comprimido de MicardisPlus do *blister* apenas imediatamente antes da toma.

Ocasionalmente, a camada exterior do *blister* separa-se da camada interior entre os *blisters*. Não precisa de tomar qualquer ação caso tal aconteça.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de MicardisPlus**

- As substâncias ativas são o telmisartan e a hidroclorotiazida. Cada comprimido contém 40 mg de telmisartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, estearato de magnésio, amido de milho, meglumina, celulose microcristalina, povidona K25, óxido de ferro vermelho (E 172), hidróxido de sódio, carboximetilamido sódico (Tipo A), sorbitol (E420).

### **Qual o aspeto de MicardisPlus e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos de MicardisPlus 40 mg/12,5 mg são vermelhos e brancos, oblongos, com duas camadas, marcados com o logotipo da empresa e com o número de código ‘H4’.

MicardisPlus está disponível em embalagens de *blisters* contendo 14, 28, 56, 84 ou 98 comprimidos, ou em embalagens de *blisters* unidose contendo 28 x 1, 30 x 1 ou 90 x 1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

**Fabricante**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

e

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member  
S.A.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 19441  
Grécia

e

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Alemanha

e

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Paris  
França



Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 / 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 8900

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena – Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 3022800

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími/Tel: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: ++370 5 2595942

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### MicardisPlus 80 mg/12,5 mg comprimidos telmisartan/hidroclorotiazida

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto:

1. O que é MicardisPlus e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar MicardisPlus
3. Como tomar MicardisPlus
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar MicardisPlus
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é MicardisPlus e para que é utilizado

MicardisPlus é uma combinação de duas substâncias ativas, telmisartan e hidroclorotiazida, num comprimido. Estas duas substâncias ajudam a controlar a pressão arterial elevada.

- O telmisartan pertence a um grupo de fármacos conhecidos como antagonistas dos recetores da angiotensina II. A angiotensina II é uma substância produzida pelo organismo, que contrai os vasos sanguíneos aumentando assim a sua pressão arterial. O telmisartan bloqueia este efeito da angiotensina II, provocando um relaxamento dos vasos sanguíneos e diminuindo consequentemente a sua pressão arterial.
- A hidroclorotiazida pertence a um grupo de fármacos denominados diuréticos tiazídicos que induzem um aumento do seu débito urinário, levando a uma redução da sua pressão arterial.

A pressão arterial elevada, se não for tratada, pode danificar os vasos sanguíneos em vários órgãos, o que pode por vezes causar ataques cardíacos, insuficiências cardíaca ou renal, acidentes vasculares cerebrais ou cegueira. Habitualmente não existem sintomas de pressão arterial elevada antes de ocorrerem danos. Assim, é importante medir regularmente a pressão arterial para verificar se esta se encontra dentro dos valores normais.

**MicardisPlus é utilizado para** tratar a pressão arterial elevada (hipertensão essencial) em adultos que não têm a pressão arterial suficientemente controlada com o telmisartan usado em monoterapia.

#### 2. O que precisa de saber antes de tomar MicardisPlus

##### **Não tome MicardisPlus**

- se tem alergia ao telmisartan ou a qualquer um dos outros componentes deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia à hidroclorotiazida ou a qualquer outro medicamento derivado das sulfonamidas.
- se tiver mais do que três meses de gravidez. (Também é preferível não tomar MicardisPlus no início da gravidez – ver secção Gravidez).

- se tem problemas hepáticos graves, tais como colestase ou obstrução biliar (problemas relacionados com a drenagem da bÍlis do fÍgado e vesÍcula biliar), ou qualquer outra doença hepática grave.
- se tem uma doença renal grave.
- se o seu mÉdico determinar que tem baixos nÍveis de potÁssio ou elevados nÍveis de cÁlcio no sangue que não melhoram com tratamento.
- se tem diabetes ou função renal diminuída e se estÁ a ser tratado com um medicamento que contém aliscireno para diminuir a pressão arterial.

Se alguma das situações acima se aplica ao seu caso, informe o seu mÉdico ou farmacÊutico antes de tomar MicardisPlus.

### **AdvertÊncias e precauções**

Fale com o seu mÉdico antes de tomar MicardisPlus se sofre ou sofreu de alguma das seguintes condições ou doenças:

- Pressão arterial baixa (hipotensão), que pode ocorrer se estiver desidratado (perda excessiva de água corporal) ou se tiver deficiÊncia em sais devido a terapÊutica com diurÊticos (comprimidos diurÊticos), dieta pobre em sal, diarreia, vmitos ou hemodiálise.
- Doença renal ou transplante renal.
- Estenose da artÉria renal (contração dos vasos sanguÍneos de um ou de ambos os rins).
- Doença do fÍgado.
- Problemas cardÍacos.
- Diabetes.
- Gota.
- NÍveis de aldosterona aumentados (retenção de água e sal no organismo acompanhada por desequilÍbrio de vários minerais no sangue).
- LÚpus eritematoso sistÊmico (também denominado “lÚpus” ou “LES”), uma doença em que o sistema imunitário ataca o próprio corpo.
- A substância ativa hidroclorotiazida pode causar uma reação não usual, que leva a uma diminuição da visão e dor ocular. Estes podem ser sintomas de acumulação de lÍquido na camada vascular do olho (efusão coroidal) ou um aumento da pressão no seu olho e podem acontecer horas ou semanas após tomar MicardisPlus. Se não for tratada, pode levar a dano permanente da visão.
- Caso tenha tido cancro da pele ou se desenvolver uma lesão cutânea inesperada durante o tratamento. O tratamento com hidroclorotiazida, no caso particular da utilização de doses elevadas a longo prazo, pode aumentar o risco de alguns tipos de cancro da pele e do lábio (cancro da pele não-melanoma). Proteja a sua pele contra a exposição solar e a radiação ultravioleta, enquanto estiver a tomar MicardisPlus.

Fale com o seu mÉdico antes de tomar MicardisPlus:

- se estÁ a tomar algum dos seguintes medicamentos para tratar a pressão arterial elevada:
  - um inibidor da ECA (por exemplo enalapril, lisinopril, ramipril), em particular se tiver problemas nos rins relacionados com diabetes.
  - aliscireno.

O seu mÉdico pode verificar a sua função renal, pressão arterial e a quantidade de eletrólitos (por exemplo, o potÁssio) no seu sangue em intervalos regulares. Ver também a informação sob o tÍtulo “Não tome MicardisPlus”.- se estiver a tomar digoxina.

- se já teve problemas respiratórios ou pulmonares (incluindo inflamação ou lÍquido nos pulmões) após a toma de hidroclorotiazida. Se desenvolver qualquer falta de ar grave ou dificuldade em respirar após tomar MicardisPlus, procure assistÊncia mÉdica imediatamente.

Deve informar o seu mÉdico se pensa que estÁ (ou pode vir a estar) grávida. MicardisPlus não está recomendado no inÍcio da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mÊs de gravidez, uma vez

que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura (ver secção Gravidez).

O tratamento com hidroclorotiazida pode causar um desequilíbrio eletrolítico no seu corpo. Os sintomas típicos do desequilíbrio de fluidos ou eletrólitos incluem secura da boca, fraqueza, letargia, sonolência, agitação, dores ou câibras musculares, náuseas (má disposição), vômitos, cansaço muscular e uma frequência cardíaca rápida e anómala (superior a 100 batimentos por minuto). Caso sinta qualquer destes sintomas deverá comunicá-lo ao seu médico.

Deve também informar o seu médico, se sentir um aumento da sensibilidade cutânea ao sol, com sintomas de queimadura solar (tais como vermelhidão, comichão, inchaço, formação de bolhas) que ocorram mais rapidamente do que o normal.

Em caso de cirurgia ou anestesia, deverá informar o seu médico que se encontra a tomar MicardisPlus.

MicardisPlus pode ser menos eficaz na diminuição da tensão arterial em doentes de raça negra.

### **Crianças e adolescentes**

Não é recomendada a utilização de MicardisPlus em crianças e adolescentes menores de 18 anos.

### **Outros medicamentos e MicardisPlus**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. O seu médico pode ter de alterar a dose desses medicamentos ou tomar outras precauções. Nalguns casos, pode ter de parar de tomar um dos medicamentos. Isto aplica-se principalmente aos medicamentos indicados abaixo, tomados simultaneamente com MicardisPlus:

- Medicamentos que contenham lítio para tratar alguns tipos de depressão.
- Medicamentos associados a baixa concentração de potássio no sangue (hipocaliemia), tais como outros diuréticos ('comprimidos diuréticos'), laxantes (por exemplo, óleo de rícino), corticosteroides (por exemplo, prednisona), ACTH (uma hormona), anfotericina (um medicamento antifúngico), carbenoxolona (utilizado para tratar úlceras bucais), penicilina G sódica (um antibiótico), e ácido salicílico e derivados.
- Medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio no sangue, tais como diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos salinos contendo potássio, inibidores da ECA, ciclosporina (um medicamento imunossupressor) e outros medicamentos, tais como heparina sódica (um anticoagulante).
- Medicamentos que sejam afetados por alterações dos níveis de potássio no sangue, tais como medicamentos para o coração (por exemplo, digoxina) ou medicamentos para controlar o ritmo do seu coração (por exemplo, quinidina, disopiramida, amiodarona, sotalol), medicamentos utilizados para distúrbios mentais (por exemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina) e outros medicamentos tais como certos antibióticos (por exemplo, esparfloxacina, pentamidina) ou determinados medicamentos utilizados para tratar reações alérgicas (por exemplo, terfenadina).
- Medicamentos para o tratamento da diabetes (insulinas ou agentes orais tais como metformina).
- Colestiramina e colestipol, medicamentos utilizados para reduzir os níveis de gordura no sangue.
- Medicamentos para aumentar a pressão arterial, tais como noradrenalina.
- Relaxantes musculares como a tubocurarina.
- Suplementos de cálcio e/ou suplementos de vitamina D.
- Medicamentos anticolinérgicos (medicamentos utilizados para tratar uma variedade de doenças tais como cólicas gastrointestinais, espasmos da bexiga, asma, enjoo de movimento, espasmos musculares, doença de Parkinson e como auxiliar em anestesia) tais como atropina e biperideno.
- Amantadina (medicamento usado para tratar a doença de Parkinson, também utilizado para tratar ou prevenir algumas doenças causadas por vírus).
- Outros medicamentos utilizados para tratar a pressão arterial elevada, corticosteróides, analgésicos (tais como os medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)), medicamentos para o tratamento do cancro, gota ou artrite.

- Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome MicardisPlus” e “Advertências e precauções”).
- Digoxina.

MicardisPlus pode aumentar o efeito redutor da pressão arterial de outros medicamentos utilizados para diminuir a tensão arterial ou de medicamentos com potencial de redução da pressão arterial (por exemplo, baclofeno, amifostina). Ademais, a pressão arterial baixa pode ser agravada pelo álcool, barbitúricos, narcóticos ou antidepressivos. Pode perceber isto como tonturas ao levantar-se. Deve consultar o seu médico, se precisa de ajustar a dose dos outros medicamentos, enquanto estiver a tomar MicardisPlus.

O efeito do MicardisPlus pode ser reduzido se estiver a tomar AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, por exemplo, aspirina ou ibuprofeno).

### **MicardisPlus com alimentos e álcool**

MicardisPlus pode ser tomado com ou sem alimentos.

Evite o consumo de álcool antes de falar com o seu médico. O álcool pode provocar uma descida maior da pressão arterial e/ou aumentar o risco de ficar com tonturas ou com sensação de desmaio.

### **Gravidez e amamentação**

#### Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente aconselhará-la a interromper MicardisPlus antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de MicardisPlus. MicardisPlus não está recomendado durante a gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

#### Amamentação

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. MicardisPlus não está recomendado em mães a amamentar; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Algumas pessoas referem tonturas ou cansaço quando tomam MicardisPlus. Se se sentir tonto ou cansado, não conduza ou utilize máquinas.

### **MicardisPlus contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **MicardisPlus contém açúcar do leite (lactose)**

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

### **MicardisPlus contém sorbitol**

Este medicamento contém 338 mg de sorbitol em cada comprimido. O sorbitol é uma fonte de frutose. Se o seu médico lhe disse que tem uma intolerância a alguns açúcares ou se foi diagnosticado com intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara em que a pessoa não consegue digerir a frutose, fale com o seu médico antes de tomar ou receber este medicamento.

## **3. Como tomar MicardisPlus**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico, se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de um comprimido por dia. Tente tomar o comprimido sempre à mesma hora. Pode tomar MicardisPlus com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos com um pouco de água ou outra bebida não-alcoólica. É importante que tome MicardisPlus todos os dias, até indicação em contrário por parte do seu médico.

Se o seu fígado não estiver a trabalhar adequadamente, a dose habitual não deve exceder os 40 mg/12,5 mg uma vez ao dia.

#### **Se tomar mais MicardisPlus do que deveria**

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos pode sentir diminuição da pressão arterial e batimento cardíaco acelerado. Também foram notificados batimento cardíaco lento, tonturas, vômitos e diminuição da função renal, incluindo insuficiência renal. Devido à hidroclorotiazida também podem ocorrer diminuição acentuada da pressão arterial e diminuição dos níveis de potássio no sangue, o que pode resultar em náuseas, sonolência e câibras musculares, e/ou batimentos cardíacos irregulares associados ao uso concomitante com outros medicamentos, tais como os digitálicos ou certos tratamentos antiarrítmicos. Contacte o seu médico ou farmacêutico, ou as urgências do hospital mais próximo imediatamente.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar MicardisPlus**

Caso se esqueça de tomar uma dose, não se preocupe. Tome-a logo que se lembre e mantenha o regime de tratamento como anteriormente. Se não tomar o seu comprimido durante um dia, tome a sua dose normal, no dia seguinte. **Não tome** um comprimido a dobrar para compensar doses individuais que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

#### **Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves e necessitar de atenção médica imediata:**

Deve procurar imediatamente o seu médico se apresentar qualquer um dos seguintes sintomas:

Sepsis\* (muitas vezes designada “envenenamento sanguíneo”), é uma infeção grave que desencadeia uma resposta generalizada do sistema inflamatório, rápido inchaço da pele e mucosas (angioedema), formação de bolhas e descamação da camada superior da pele (necrólise epidérmica tóxica); estes efeitos são raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas) ou de frequência desconhecida (necrólise epidérmica tóxica), mas são extremamente graves e os doentes devem parar de tomar o medicamento e procurar o seu médico imediatamente. Se estes efeitos não forem tratados, podem ser fatais. A incidência aumentada de sepsis foi observada apenas com telmisartan, no entanto não pode ser excluída relativamente ao MicardisPlus.

#### **Efeitos indesejáveis possíveis de MicardisPlus:**

##### **Os efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)**

Tonturas

##### **Os efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)**

Diminuição dos níveis de potássio no sangue, ansiedade, desmaio (síncope), sensação de formigueiro, sensação de picadas de agulhas (parestesia), sensação de “cabeça à roda” (vertigens), batimento cardíaco acelerado (taquicardia), alterações do ritmo cardíaco, tensão arterial baixa, uma queda brusca da pressão sanguínea quando se levanta, falta de ar (dispneia), diarreia, boca seca, flatulência (libertação de gases), dor nas costas, espasmos musculares, dores musculares, disfunção erétil

(incapacidade de obter ou manter uma ereção), dor no peito, aumento dos níveis de ácido úrico no sangue.

**Os efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)**

Inflamação do pulmão (bronquite), ativação ou agravamento de lúpus eritematoso sistêmico (uma doença em que o sistema imunitário ataca o próprio corpo, o que causa dor nas articulações, erupção na pele e febre); dor de garganta, sinusite (inflamação do seios perinasais), sensação de tristeza (depressão), dificuldade em adormecer (insónia), visão alterada, dificuldade em respirar, dor abdominal, prisão de ventre, inchaço abdominal (dispepsia), sentir-se doente (vómitos), inflamação do estômago (gastrite), alteração da função hepática (os doentes japoneses são mais suscetíveis de sofrer este efeito secundário), vermelhidão na pele (eritema), reações alérgicas, tais como comichão ou erupção cutânea, aumento da sudação, urticária, dor nas articulações (artralgia) e dor nas extremidades, câibras musculares, doença gripal, dor, níveis baixos de sódio, aumento dos níveis de creatinina, enzimas hepáticas ou creatinina fosfoquinase no sangue.

As reações adversas notificadas com cada um dos constituintes individuais podem constituir potenciais reações adversas de MicardisPlus, mesmo que não tenham sido observadas em ensaios clínicos com este medicamento.

**Telmisartan**

Em doentes a tomar telmisartan isolado, foram comunicados os seguintes efeitos indesejáveis:

**Os efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)**

Infeção do trato respiratório superior (p. ex.: garganta inflamada, sinusite, constipação), infeções do trato urinário, deficiência em células vermelhas do sangue (anemia), níveis elevados de potássio, batimento cardíaco lento (bradicardia), tosse, compromisso renal incluindo insuficiência renal aguda, fraqueza.

**Os efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)**

Contagem de plaquetas baixa (trombocitopenia), aumento de algumas células brancas do sangue (eosinofilia), reações alérgicas graves (ex.: hipersensibilidade, reação anafilática, erupção cutânea causada pelo medicamento), níveis baixos de açúcar no sangue (em doentes diabéticos), sonolência, mal-estar no estômago, eczema (uma alteração da pele), artroses, inflamação dos tendões, diminuição da hemoglobina (uma proteína sanguínea).

**Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)**

Cicatrização progressiva do tecido pulmonar (doença pulmonar intersticial)\*\*

\* O acontecimento pode ter ocorrido por acaso ou pode estar relacionado com um mecanismo atualmente desconhecido.

\*\* Casos de cicatrização progressiva do tecido pulmonar foram notificados durante a toma de telmisartan. No entanto, não se sabe se o telmisartan é a causa.

**Hidroclorotiazida**

Em doentes a tomar hidroclorotiazida isolada, foram comunicados os seguintes efeitos indesejáveis:

**Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)**

Enjoos (náuseas), nível baixo de magnésio no sangue.

**Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)**

Redução no número de plaquetas no sangue, o que aumenta o risco de hemorragias ou de nódoas negras (pequenas marcas roxo-avermelhadas na pele ou noutros tecidos causadas por uma hemorragia), nível elevado de cálcio no sangue, dores de cabeça.



### **Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)**

pH aumentado (distúrbio no equilíbrio ácido-base) devido a um baixo nível de cloreto no sangue, insuficiência respiratória aguda (os sinais incluem falta de ar grave, febre, fraqueza e confusão).

### **Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)**

Inflamação da glândula salivar; cancro da pele e do lábio (cancro da pele não-melanoma), diminuição do número (ou mesmo ausência) de células no sangue, incluindo contagem baixa de glóbulos vermelhos e glóbulos brancos, reações alérgicas graves (ex.: hipersensibilidade, reação anafilática), diminuição ou perda de apetite, agitação, sensação de cabeça vazia, visão turva ou amarelada, diminuição da visão e dor ocular (possíveis sinais de acumulação de líquido na camada vascular do olho (efusão coroidal) ou miopia aguda ou glaucoma agudo de ângulo fechado), inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite necrosante), inflamação do pâncreas, mal-estar no estômago, coloração amarela da pele ou olhos (icterícia), síndrome tipo lúpus (uma situação que mimetiza uma doença chamada lúpus eritematoso sistémico em que o sistema imunitário ataca o próprio corpo); alterações cutâneas, tais como inflamação dos vasos sanguíneos na pele, aumento da sensibilidade à luz solar, erupção na pele, vermelhidão da pele, formação de bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre (possíveis sinais de eritema multiforme), fraqueza, inflamação dos rins ou compromisso da função renal, glucose na urina (glicosúria), febre, compromisso do equilíbrio eletrolítico, níveis elevados de colesterol no sangue, diminuição do volume sanguíneo, aumento dos níveis de glucose no sangue, dificuldade em controlar os níveis de glucose no sangue/urina em doentes com diagnóstico de diabetes mellitus, ou gordura no sangue.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar MicardisPlus**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de temperatura de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Retire o seu comprimido de MicardisPlus do *blister* apenas imediatamente antes da toma.

Ocasionalmente, a camada exterior do *blister* separa-se da camada interior entre os *blisters*. Não precisa de tomar qualquer ação caso tal aconteça.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de MicardisPlus**

- As substâncias ativas são o telmisartan e a hidroclorotiazida. Cada comprimido contém 80 mg de telmisartan e 12,5 mg de hidroclorotiazida.
- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, estearato de magnésio, amido de milho, meglumina, celulose microcristalina, povidona K25, óxido de ferro vermelho (E 172), hidróxido de sódio, glicolato de amido de sódio (Tipo A), sorbitol (E420).

**Qual o aspeto de MicardisPlus e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos de MicardisPlus 80 mg/12,5 mg são vermelhos e brancos, oblongos, com duas camadas, marcados com o logotipo da empresa e com o número de código 'H8'.

MicardisPlus está disponível em embalagens de *blisters* contendo 14, 28, 56, 84 ou 98 comprimidos, ou em embalagens de *blisters* unidose contendo 28 x 1, 30 x 1 ou 90 x 1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

**Fabricante**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

e

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member  
S.A.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 19441  
Grécia

e

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Alemanha

e

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Paris  
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 / 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 8900

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena – Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 3022800

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími/Tel: +354 535 7000

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### MicardisPlus 80 mg/25 mg comprimidos telmisartan/hidroclorotiazida

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é MicardisPlus e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar MicardisPlus
3. Como tomar MicardisPlus
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar MicardisPlus
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é MicardisPlus e para que é utilizado**

MicardisPlus é uma combinação de duas substâncias ativas, telmisartan e hidroclorotiazida, num comprimido. Estas duas substâncias ajudam a controlar a pressão arterial elevada.

- O telmisartan pertence a um grupo de fármacos conhecidos como antagonistas dos recetores da angiotensina II. A angiotensina II é uma substância produzida pelo organismo, que contrai os vasos sanguíneos aumentando assim a sua pressão arterial. O telmisartan bloqueia este efeito da angiotensina II, provocando um relaxamento dos vasos sanguíneos e diminuindo consequentemente a sua pressão arterial.
- A hidroclorotiazida pertence a um grupo de fármacos denominados diuréticos tiazídicos que induzem um aumento do seu débito urinário, levando a uma redução da sua pressão arterial.

A pressão arterial elevada, se não for tratada, pode danificar os vasos sanguíneos em vários órgãos, o que pode por vezes causar ataques cardíacos, insuficiências cardíaca ou renal, acidentes vasculares cerebrais ou cegueira. Habitualmente não existem sintomas de pressão arterial elevada antes de ocorrerem danos. Assim, é importante medir regularmente a pressão arterial para verificar se esta se encontra dentro dos valores normais.

**MicardisPlus é utilizado para** tratar a pressão arterial elevada (hipertensão essencial) em adultos que não têm a pressão arterial adequadamente controlada com MicardisPlus 80/12,5 mg ou em doentes que tenham sido previamente estabilizados com telmisartan e hidroclorotiazida dados separadamente.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar MicardisPlus**

##### **Não tome MicardisPlus**

- se tem alergia ao telmisartan ou a qualquer um dos outros componentes deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia à hidroclorotiazida ou a qualquer outro medicamento derivado das sulfonamidas.

- se tiver mais do que três meses de gravidez. (Também é preferível não tomar MicardisPlus no início da gravidez – ver secção Gravidez).
- se tem problemas hepáticos graves, tais como colestase ou obstrução biliar (problemas relacionados com a drenagem da bÍlis do fÍgado e vesÍcula biliar), ou qualquer outra doença hepática grave.
- se tem uma doença renal grave.
- se o seu mÉdico determinar que tem baixos nÍveis de potÁssio ou elevados nÍveis de cÁlcio no sangue que não melhoram com tratamento.
- se tem diabetes ou função renal diminuída e se está a ser tratado com um medicamento que contém aliscireno para diminuir a pressão arterial.

Se alguma das situações acima se aplica ao seu caso, informe o seu mÉdico ou farmacÊutico antes de tomar MicardisPlus.

### **AdvertÊncias e precauções**

Fale com o seu mÉdico antes de tomar MicardisPlus se sofre ou sofreu de alguma das seguintes condições ou doenças:

- Pressão arterial baixa (hipotensão), que pode ocorrer se estiver desidratado (perda excessiva de água corporal) ou se tiver deficiÊncia em sais devido a terapÊutica com diurÊticos (comprimidos diurÊticos), dieta pobre em sal, diarreia, vmitos ou hemodiálise.
- Doença renal ou transplante renal.
- Estenose da artÉria renal (contração dos vasos sanguÍneos de um ou de ambos os rins).
- Doença do fÍgado.
- Problemas cardÍacos.
- Diabetes.
- Gota.
- NÍveis de aldosterona aumentados (retenção de água e sal no organismo acompanhada por desequilÍbrio de vários minerais no sangue).
- LÚpus eritematoso sistÊmico (também denominado “lÚpus” ou “LES”), uma doença em que o sistema imunitário ataca o próprio corpo.
- A substância ativa hidroclorotiazida pode causar uma reação não usual, que leva a uma diminuição da visão e dor ocular. Estes podem ser sintomas de acumulação de lÍquido na camada vascular do olho (efusão coroidal) ou um aumento da pressão no seu olho e podem acontecer horas ou semanas após tomar MicardisPlus. Se não for tratada, pode levar a dano permanente da visão.
- Caso tenha tido cancro da pele ou se desenvolver uma lesão cutânea inesperada durante o tratamento. O tratamento com hidroclorotiazida, no caso particular da utilização de doses elevadas a longo prazo, pode aumentar o risco de alguns tipos de cancro da pele e do lábio (cancro da pele não-melanoma). Proteja a sua pele contra a exposição solar e a radiação ultravioleta, enquanto estiver a tomar MicardisPlus.

Fale com o seu mÉdico antes de tomar MicardisPlus:

- se está a tomar algum dos seguintes medicamentos para tratar a pressão arterial elevada:
  - um inibidor da ECA (por exemplo enalapril, lisinopril, ramipril), em particular se tiver problemas nos rins relacionados com diabetes.
  - aliscireno.
 O seu mÉdico pode verificar a sua função renal, pressão arterial e a quantidade de eletrólitos (por exemplo, o potÁssio) no seu sangue em intervalos regulares. Ver também a informação sob o tÍtulo “Não tome MicardisPlus”.
- se estiver a tomar digoxina.
- se já teve problemas respiratórios ou pulmonares (incluindo inflamação ou lÍquido nos pulmões) após a toma de hidroclorotiazida. Se desenvolver qualquer falta de ar grave ou dificuldade em respirar após tomar MicardisPlus, procure assistÊncia mÉdica imediatamente.

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. MicardisPlus não está recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebê se utilizado a partir desta altura (ver secção Gravidez).

O tratamento com hidroclorotiazida pode causar um desequilíbrio eletrolítico no seu corpo. Os sintomas típicos do desequilíbrio de fluidos ou eletrólitos incluem secura da boca, fraqueza, letargia, sonolência, agitação, dores ou câibras musculares, náuseas (má disposição), vômitos, cansaço muscular e uma frequência cardíaca rápida e anómala (superior a 100 batimentos por minuto). Caso sinta qualquer destes sintomas deverá comunicá-lo ao seu médico.

Deve também informar o seu médico, se sentir um aumento da sensibilidade cutânea ao sol, com sintomas de queimadura solar (tais como vermelhidão, comichão, inchaço, formação de bolhas) que ocorram mais rapidamente do que o normal.

Em caso de cirurgia ou anestesia, deverá informar o seu médico que se encontra a tomar MicardisPlus.

MicardisPlus pode ser menos eficaz na diminuição da tensão arterial em doentes de raça negra.

### **Crianças e adolescentes**

Não é recomendada a utilização de MicardisPlus em crianças e adolescentes menores de 18 anos.

### **Outros medicamentos e MicardisPlus**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. O seu médico pode ter de alterar a dose desses medicamentos ou tomar outras precauções. Nalguns casos, pode ter de parar de tomar um dos medicamentos. Isto aplica-se principalmente aos medicamentos indicados abaixo, tomados simultaneamente com MicardisPlus:

- Medicamentos que contenham lítio para tratar alguns tipos de depressão.
- Medicamentos associados a baixa concentração de potássio no sangue (hipocaliemia), tais como outros diuréticos ('comprimidos diuréticos'), laxantes, (por exemplo, óleo de rícino), corticosteroides (por exemplo, prednisona), ACTH (uma hormona), anfotericina (um medicamento antifúngico), carbenoxolona (utilizado para tratar úlceras bucais), penicilina G sódica (um antibiótico), e ácido salicílico e derivados.
- Medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio no sangue, tais como, diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos salinos contendo potássio, inibidores da ECA, ciclosporina (um medicamento imunossupressor) e outros medicamentos, tais como heparina sódica (um anticoagulante).
- Medicamentos que sejam afetados por alterações dos níveis de potássio no sangue, tais como medicamentos para o coração (por exemplo, digoxina) ou medicamentos para controlar o ritmo do seu coração (por exemplo, quinidina, disopiramida, amiodarona, sotalol), medicamentos utilizados para distúrbios mentais (por exemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina) e outros medicamentos tais como certos antibióticos (por exemplo, esparfloxacina, pentamidina) ou determinados medicamentos utilizados para tratar reações alérgicas (por exemplo, terfenadina).
- Medicamentos para o tratamento da diabetes (insulinas ou agentes orais tais como metformina).
- Colestiramina e colestipol, medicamentos utilizados para reduzir os níveis de gordura no sangue.
- Medicamentos para aumentar a pressão arterial, tais como noradrenalina.
- Relaxantes musculares como a tubocurarina.
- Suplementos de cálcio e/ou suplementos de vitamina D.
- Medicamentos anticolinérgicos (medicamentos utilizados para tratar uma variedade de doenças tais como cólicas gastrointestinais, espasmos da bexiga, asma, enjoo de movimento, espasmos musculares, doença de Parkinson e como auxiliar em anestesia) tais como atropina e biperideno.
- Amantadina (medicamento usado para tratar a doença de Parkinson, também utilizado para tratar ou prevenir algumas doenças causadas por vírus).

- Outros medicamentos utilizados para tratar a pressão arterial elevada, corticosteróides, analgésicos (tais como os medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)), medicamentos para o tratamento do cancro, gota ou artrite.
- Se está a tomar um inibidor da ECA ou aliscireno (ver também informações sob os títulos “Não tome MicardisPlus” e “Advertências e precauções”).
- Digoxina.

MicardisPlus pode aumentar o efeito redutor da pressão arterial de outros medicamentos utilizados para diminuir a pressão arterial ou de medicamentos com potencial de redução da pressão arterial (por exemplo, baclofeno, amifostina). Ademais, a pressão arterial baixa pode ser agravada pelo álcool, barbitúricos, narcóticos ou antidepressivos. Pode perceber isto como tonturas ao levantar-se. Deve consultar o seu médico, se precisa de ajustar a dose dos outros medicamentos, enquanto estiver a tomar MicardisPlus.

O efeito do MicardisPlus pode ser reduzido se estiver a tomar AINEs (medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, por exemplo, aspirina ou ibuprofeno).

### **MicardisPlus com alimentos e álcool**

MicardisPlus pode ser tomado com ou sem alimentos.

Evite o consumo de álcool antes de falar com o seu médico. O álcool pode provocar uma descida maior da pressão arterial e/ou aumentar o risco de ficar com tonturas ou com sensação de desmaio.

### **Gravidez e amamentação**

#### Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente aconselhará-la a interromper MicardisPlus antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de MicardisPlus. MicardisPlus não está recomendado durante a gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

#### Amamentação

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. MicardisPlus não está recomendado em mães a amamentar; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Algumas pessoas referem tonturas ou cansaço quando tomam MicardisPlus. Se se sentir tonto ou cansado, não conduza ou utilize máquinas.

### **MicardisPlus contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **MicardisPlus contém açúcar do leite (lactose)**

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

### **MicardisPlus contém sorbitol**

Este medicamento contém 338 mg de sorbitol em cada comprimido. O sorbitol é uma fonte de frutose. Se o seu médico lhe disse que tem uma intolerância a alguns açúcares ou se foi diagnosticado com intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara em que a pessoa não consegue digerir a frutose, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.



### 3. Como tomar MicardisPlus

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de um comprimido por dia.

Tente tomar o comprimido sempre à mesma hora. Pode tomar MicardisPlus com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos com um pouco de água ou outra bebida não-alcoólica. É importante que tome MicardisPlus todos os dias, até indicação em contrário por parte do seu médico.

Se o seu fígado não estiver a trabalhar adequadamente, a dose habitual não deve exceder os 40 mg/12,5 mg uma vez ao dia.

#### **Se tomar mais MicardisPlus do que deveria**

Se tomar acidentalmente demasiados comprimidos pode sentir diminuição da pressão arterial e batimento cardíaco acelerado. Também foram notificados batimento cardíaco lento, tonturas, vômitos e diminuição da função renal, incluindo insuficiência renal. Devido à hidroclorotiazida também podem ocorrer diminuição acentuada da pressão arterial e diminuição dos níveis de potássio no sangue, o que pode resultar em náuseas, sonolência e câibras musculares, e/ou batimentos cardíacos irregulares associados ao uso concomitante com outros medicamentos, tais como os digitálicos ou certos tratamentos antiarrítmicos. Contacte o seu médico ou farmacêutico, ou as urgências do hospital mais próximo imediatamente.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar MicardisPlus**

Caso se esqueça de tomar uma dose, não se preocupe. Tome-a logo que se lembre e mantenha o regime de tratamento como anteriormente. Se não tomar o seu comprimido durante um dia, tome a sua dose normal, no dia seguinte. *Não tome* um comprimido a dobrar para compensar doses individuais que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

#### **Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves e necessitar de atenção médica imediata:**

Deve procurar imediatamente o seu médico se apresentar qualquer um dos seguintes sintomas:

Sepsis\* (muitas vezes designada “envenenamento sanguíneo”), é uma infeção grave que desencadeia uma resposta generalizada do sistema inflamatório, rápido inchaço da pele e mucosas (angioedema) formação de bolhas e descamação da camada superior da pele (necrólise epidérmica tóxica); estes efeitos são raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas) ou de frequência desconhecida (necrólise epidérmica tóxica) mas são extremamente graves e os doentes devem parar de tomar o medicamento e procurar o seu médico imediatamente. Se estes efeitos não forem tratados, podem ser fatais. A incidência aumentada de sepsis foi observada apenas com telmisartan, no entanto não pode ser excluída relativamente ao MicardisPlus.

#### **Efeitos indesejáveis possíveis de MicardisPlus:**

##### **Os efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)**

Tonturas

**Os efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)**

Diminuição dos níveis de potássio no sangue, ansiedade, desmaio (síncope), sensação de formiguelo, sensação de picadas de agulhas (parestesia), sensação de “cabeça à roda” (vertigens), batimento cardíaco acelerado (taquicardia), alterações do ritmo cardíaco, tensão arterial baixa, uma queda brusca da pressão sanguínea quando se levanta, falta de ar (dispneia), diarreia, boca seca, flatulência (libertação de gases), dor nas costas, espasmos musculares, dores musculares, disfunção erétil (incapacidade de obter ou manter uma ereção), dor no peito, aumento dos níveis de ácido úrico no sangue.

**Os efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)**

Inflamação do pulmão (bronquite), ativação ou agravamento de lúpus eritematoso sistêmico (uma doença em que o sistema imunitário ataca o próprio corpo, o que causa dor nas articulações, erupção na pele e febre); dor de garganta, sinusite (inflamação dos seios perinasais), sensação de tristeza (depressão), dificuldade em adormecer (insónia), visão alterada, dificuldade em respirar, dor abdominal, prisão de ventre, inchaço abdominal (dispepsia), sentir-se doente (vômitos), inflamação do estômago (gastrite), alteração da função hepática (doentes Japoneses são mais suscetíveis de sofrer este efeito secundário), vermelhidão na pele (eritema), reações alérgicas, tais como comichão ou erupção cutânea, aumento da sudação, urticária, dor nas articulações (artralgia) e dor nas extremidades, câibras musculares, doença do tipo gripal, dor, níveis baixos de sódio, aumento dos níveis de creatinina, enzimas hepáticas ou creatinina fosfoquinase no sangue.

As reações adversas notificadas com cada um dos constituintes individuais podem constituir potenciais reações adversas de MicardisPlus, mesmo que não tenham sido observadas em ensaios clínicos com este medicamento.

**Telmisartan**

Em doentes a tomar telmisartan isolado, foram comunicados os seguintes efeitos indesejáveis:

**Os efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)**

Infeção do trato respiratório superior (p. ex.: garganta inflamada, sinusite, constipação), infeções do trato urinário, deficiência em células vermelhas do sangue (anemia), níveis elevados de potássio, batimento cardíaco lento (bradicardia), tosse, compromisso renal incluindo insuficiência renal aguda, fraqueza.

**Os efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)**

Contagem de plaquetas baixa (trombocitopenia), aumento de algumas células brancas do sangue (eosinofilia), reações alérgicas graves (ex.: hipersensibilidade, reação anafilática, erupção cutânea causada pelo medicamento), níveis baixos de açúcar no sangue (em doentes diabéticos), sonolência, mal-estar no estômago, eczema (uma alteração da pele), artroses, inflamação dos tendões, diminuição da hemoglobina (uma proteína sanguínea).

**Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)**

Cicatrização progressiva do tecido pulmonar (doença pulmonar intersticial)\*\*

\* O acontecimento pode ter ocorrido por acaso ou pode estar relacionado com um mecanismo atualmente desconhecido.

\*\* Casos de cicatrização progressiva do tecido pulmonar foram notificados durante a toma de telmisartan. No entanto, não se sabe se o telmisartan é a causa.

**Hidroclorotiazida**

Em doentes a tomar hidroclorotiazida isolada, foram comunicados os seguintes efeitos indesejáveis:

**Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)**

Enjoos (náuseas), nível baixo de magnésio no sangue.

**Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)**

Redução no número de plaquetas no sangue, o que aumenta o risco de hemorragias ou de nódulos negros (pequenas marcas roxo-avermelhadas na pele ou noutros tecidos causadas por uma hemorragia), nível elevado de cálcio no sangue, dores de cabeça.

**Efeitos indesejáveis muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas)**

pH aumentado (distúrbio no equilíbrio ácido-base) devido a um baixo nível de cloreto no sangue, insuficiência respiratória aguda (os sinais incluem falta de ar grave, febre, fraqueza e confusão).

**Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)**

Inflamação da glândula salivar, cancro da pele e do lábio (cancro da pele não-melanoma), diminuição do número (ou mesmo ausência) de células no sangue, incluindo contagem baixa de glóbulos vermelhos e glóbulos brancos, reações alérgicas graves (ex.: hipersensibilidade, reação anafilática), diminuição ou perda de apetite, agitação, sensação de cabeça vazia, visão turva ou amarelada, diminuição da visão e dor ocular (possíveis sinais de acumulação de líquido na camada vascular do olho (efusão coroidal) ou miopia aguda ou glaucoma agudo de ângulo fechado), inflamação dos vasos sanguíneos (vasculite necrosante), inflamação do pâncreas, mal-estar no estômago, coloração amarela da pele ou olhos (icterícia), síndrome tipo lúpus (uma situação que mimetiza uma doença chamada lúpus eritematoso sistémico em que o sistema imunitário ataca o próprio corpo); alterações cutâneas, tais como inflamação dos vasos sanguíneos na pele, aumento da sensibilidade à luz solar, erupção na pele, vermelhidão da pele, formação de bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre (possíveis sinais de eritema multiforme), fraqueza, inflamação dos rins ou compromisso da função renal, glucose na urina (glicosúria), febre, compromisso do equilíbrio eletrolítico, níveis elevados de colesterol no sangue, diminuição do volume sanguíneo, aumento dos níveis de glucose no sangue, dificuldade em controlar os níveis de glucose no sangue/urina em doentes com diagnóstico de diabetes mellitus, ou gordura no sangue.

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar MicardisPlus**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer condições especiais de temperatura de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Retire o seu comprimido de MicardisPlus do *blister* apenas imediatamente antes da toma.

Ocasionalmente, a camada exterior do *blister* separa-se da camada interior entre os *blisters*. Não precisa de tomar qualquer ação caso tal aconteça.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações****Qual a composição de MicardisPlus**

- As substâncias ativas são o telmisartan e a hidroclorotiazida.

Cada comprimido contém 80 mg de telmisartan e 25 mg de hidroclorotiazida.

- Os outros componentes são lactose mono-hidratada, estearato de magnésio, amido de milho, meglumina, celulose microcristalina, povidona K25, óxido de ferro amarelo (E 172), hidróxido de sódio, glicolato de amido de sódio (Tipo A), sorbitol (E420).

#### **Qual o aspeto de MicardisPlus e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos de MicardisPlus 80 mg/25 mg são amarelos e brancos, oblongos, com duas camadas, marcados com o logotipo da empresa e com o número de código 'H9'.

MicardisPlus está disponível em embalagens de *blisters* contendo 14, 28, 56 ou 98 comprimidos, ou em embalagens de *blisters* unidose contendo 28 x 1, 30 x 1 ou 90 x 1 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

#### **Fabricante**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Alemanha

e

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member  
S.A.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 19441  
Grécia

e

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Straße 51 - 61  
59320 Ennigerloh  
Alemanha

e

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Paris  
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 / 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti Filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 8900

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena – Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 3022800

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími/Tel: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.