

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Telhycar 80 mg+12,5 mg, comprimidos

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

### Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido contém 180.50 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Forma oblonga, biconvexa, bicamada, não revestidos, com uma camada de cor branca a esbranquiçada e uma camada mosqueada de cor rosa com a gravação "L200". Camada de cor branca a esbranquiçada pode conter cor rosa manchas. Comprimento 16,2 mm, largura 7,9 mm.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão arterial essencial.

Como combinação de dose fixa (80 mg telmisartan + 12,5 mg hidroclorotiazida), Telhycar está indicado em adultos cuja pressão arterial não é controlada adequadamente com telmisartan em monoterapia.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

Telhycar deverá ser administrado 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.

- Telhycar 80 mg+12,5 mg pode ser administrado uma vez por dia em doentes cuja pressão arterial não é adequadamente controlada com telmisartan 80 mg.

Populações Especiais:

#### 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 40 mg telmisartan/12.5 mg hidroclorotiazida uma vez por dia. Telhycar não está indicado em doentes que apresentem compromisso hepático grave. Os tiazídicos deverão ser usados com precaução em doentes com função hepática comprometida (ver secção 4.4).

### Idosos

Não é necessário proceder a qualquer ajuste de dose.

### População pediátrica

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

Este produto não está disponível na dosagem de 40 mg / 12,5 mg, no entanto, esta força pode ser acessível a partir de outros titulares de autorização de introdução no mercado.

### Modo de administração

Os comprimidos de Telhycar 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

Telhycar 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 hidroclorotiazida 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 Telhycar 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

Telhycar não deve 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, Telhycar 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 Telhycar 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

Telhycar 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 Telhycar em doentes com transplante renal recente. A experiência de que se dispõe com Telhycar 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 vómitos. Estas situações deverão ser corrigidas antes da administração de Telhycar.

### 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 Telhycar.

### 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 dosagem de 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 em Telhycar, 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 hidroeletrolítico (incluindo hipocaliemia, hiponatremia, e alcalose hipoclorémica). Os sinais de aviso de desequilíbrio hidroeletrolítico consistem em xerostomia, sede, astenia, letargia, sonolência, agitação, mialgias ou câibras, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e perturbações gastrointestinais 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 (AT1) pelo constituinte telmisartan de Telhycar, poderá ocorrer hipercaliemia. Embora não tenham sido documentados casos de hipercaliemia clinicamente significativa com Telhycar, 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 Telhycar 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 Telhycar 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.

- Hipomagneemia

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

Lactose monohidratada e sódio

Este medicamento contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose e/ou problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento. Este medicamento contém menos de que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente 'isento de sódio'.

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 hidroclorotiazida 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 hidroclorotiazida.

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, resultando 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 a hidroclorotiazida (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, Telhycar 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.

### 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 Telhycar). A administração concomitante de lítio e Telhycar 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-hidroclorotiazida, é aconselhável proceder-se à monitorização dos níveis séricos de potássio. Estes fármacos podem potenciar o efeito da hidroclorotiazida 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-hidroclorotiazida, 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 Telhycar com medicamentos influenciados por distúrbios do potássio sérico (por exemplo, glicosídeos 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.)

#### Glicosídeos 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 uma possível insuficiência renal funcional associada à hidroclorotiazida.

#### Colestiramina e resinas do colestipol

A absorção de hidroclorotiazida 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 hidroclorotiazida.

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

Poderá ser necessário proceder a um ajuste posológico dos fármacos uricosúricos, dado que hidroclorotiazida pode aumentar os níveis de ácido úrico no soro. Pode ser necessário um aumento da posologia de probenecid ou de sulfinpirazona. 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 está contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

Não existem dados suficientes sobre a utilização de Telhycar 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 hidroclorotiazida 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 hidroclorotiazida, 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 Telhycar durante o aleitamento, a terapêutica com Telhycar 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 Telhycar durante a amamentação não é recomendada. Se o Telhycar 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 hidroclorotiazida na fertilidade de machos e fêmeas.

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

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

### 4.8 Efeitos indesejáveis

#### Resumo do perfil de segurança

O efeito indesejável mais frequentemente notificado são tonturas. Raramente pode ocorrer angioedema grave ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ). A incidência global de reações adversas notificadas com Telhycar foi comparável à descrita com telmisartan em monoterapia em estudos clínicos aleatórios controlados envolvendo 1471 doentes, randomizados para receber telmisartan e hidroclorotiazida (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 estese 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 hidroclorotiazida 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 quenão foram observadas em ensaios clínicos podem ocorrer durante o tratamento com Telhycar.

As reações adversas foram organizadas em classes de frequência utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ); 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 classede frequência.

Classificação do sistema de órgãos MedDRA	Reações adversas	Frequência
Infeções e infestações	Bronquite, faringite, sinusite	Raros
Doenças do sistema imunitário	Exacerbação ou ativaçãoeritematoso lúpus sistêmico <sup>1</sup>	Raros
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocaliemia	Pouco
	Hiperuricemia, hiponatremia	Raros

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

<sup>1</sup>: Com base na experiência pós-comercialização

<sup>2</sup>: Para descrições adicionais, ver subsecção “Descrição das reações adversas seleccionadas”

#### Informação adicional sobre os constituintes individuais

As reações adversas previamente notificadas com cada um dos componentes individuais poderão ser reações adversas potenciais de Telhycar, 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.

Classificação do sistema de órgãos MedDRA	Reações adversas	Frequência
Infeções e infestações	Infeção do trato respiratório superior, infeção do trato urinário incluindo cistite	Pouco frequentes
	Sepsis incluindo resultado fatal <sup>3</sup>	Raros
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia	Pouco frequentes
	Eosinofilia, trombocitopenia	Raros
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade, reações anafiláticas	Raros
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipercaliemia	Pouco frequentes
	Hipoglicemia (em doentes diabéticos)	Raros
Cardiopatias	Bradycardia	Pouco frequentes
Doenças do sistema nervoso	Sonolência	Raros
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Pouco frequentes
	Doença pulmonar intersticial <sup>3</sup>	Muito raros
Doenças gastrointestinais	Desconforto gástrico	Raros
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Eczema, erupção causada pelo fármaco, erupção cutânea tóxica	Raros
Afeções musculoesqueléticas, dos tecidos conjuntivos e do osso	Artroses, dor nos tendões	Raros
Doenças renais e urinárias	Compromisso renal (incluindo insuficiência renal aguda)	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia	Pouco frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição da hemoglobina	Raros

<sup>3</sup>: 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 notificadas com o uso de hidroclorotiazida em monoterapia incluem:

Classificação do sistema de órgãos MedDRA	Reações adversas	Frequência
Infeções e infestações	Sialoadenite	Desconhecido
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)	Cancro da pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular)	Desconhecido
Doenças do sangue e sistema linfático	Trombocitopenia (por vezes com púrpura)	Raros

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

#### 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 diretamente ao

INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53 1749-

004 Lisboa

Tel: +351 21 7987373

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)E-

mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

## **4.9 Sobredosagem**

Dispõe-se de informação limitada relativa à sobredosagem com telmisartan no homem. O grau de remoção de hidroclorotiazida 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 hidroclorotiazida 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.

Telhycar 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. Telhycar 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 (AT<sub>1</sub>) 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 (quininase 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 hidroclorotiazida 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 hidroclorotiazida, 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.

#### Eficácia e segurança clínicas

##### 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 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.

#### 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 = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576) ou associação telmisartan 80 mg com ramipril 10 mg (n = 8502), 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=2954) ou placebo (n=2972), 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 hipercalemia, 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 hipercalemia, 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 hidroclorotiazida 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 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)<sup>5</sup>. 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).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A administração concomitante de hidroclorotiazida 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 de Telhycar, as concentrações de pico de hidroclorotiazida são atingidas num período entre 1 e 3 horas depois da toma. Com base na excreção renal cumulativa de hidroclorotiazida, 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 a 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 <sup>14</sup>C, o

glucoronídeo 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 >1500 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 exibe uma farmacocinética linear.

#### Populações Especiais:

##### 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 a 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 hidroclorotiazida na mulher do que no homem. Não se considera que tal apresente significado clínico.

#### Populações Especiais:

##### 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 de hidroclorotiazida diminui. Num estudo típico efetuado com doentes apresentando uma depuração de creatinina média de 90 ml/min, a semivida de eliminação de hidroclorotiazida aumentou. Em doentes funcionalmente anéfricos, a semivida de eliminação é de cerca de 34 horas.

##### Afeção hepática

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 hidroclorotiazida 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 hidroclorotiazida 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 hidroclorotiazida 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 (Granulac 200)

Estearato de magnésio

Meglumina

Povidona (25)

Hidróxido de sódio,

Manitol (Pearlitol SD 200)

Fumarato de estearilo de sódio

Pigmento Blend PB-24880 Rosa

Composição da mistura de pigmento 24880 rosa

Lactose Monohydrate

Óxido de ferro vermelho (E172)

### 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.

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

oPA/Al/PVC/Al

Embalagens de 14, 28, 30 ou 56 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

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

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

Swyssi AG  
14 Lyoner Strasse,  
60528 Frankfurt am Main,  
Alemanha  
Tel. +49 69 66554 162  
Email: [info@swyssi.com](mailto:info@swyssi.com)

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

Telhycar 80 mg+12.5 mg comprimidos: 5802111 (28); 5802103 (30)

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

Data da primeira autorização: 10.12.2020

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Março, 2022