

BRAMICAR[®] HCT

telmisartana + hidroclorotiazida

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Comprimido

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

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BRAMICAR® HCT

telmisartana + hidroclorotiazida

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA.

APRESENTAÇÕES

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

*Embalagem fracionável

**Embalagem hospitalar

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

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

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

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

Cada comprimido de 80 mg + 25 mg contém:

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

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

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

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em humanos, uma dose de 80 mg de telmisartana inibiu quase completamente os aumentos de pressão arterial induzidos pela angiotensina II. Este efeito inibidor mantém-se durante 24 horas e pode ser detectado após 48 horas.

Telmisartana + hidroclorotiazida (HCT)

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

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

telmisartana 40 mg/HCT 12,5 mg também reduziu significativamente a PA comparado com os componentes isolados, mas de forma menos intensa².

Neste estudo de 8 semanas, duplo-cego, de grupos paralelos, placebo controlado, com dose fixa, com um desenho fatorial 4x5 (20 diferentes grupos de tratamento), um total de 818 pacientes receberam: placebo, telmisartana 20, 40, 80 ou 160 mg isolado ou em combinação com HCT 6,25, 12,5 ou 25 mg. A alteração, ajustada, na PAS e PAD para cada grupo de tratamento após 8 semanas de tratamento telmisartana 80 mg/HCT 12,5 mg foi significativamente melhor que os componentes isolados na redução da PAS e da PAD ($p < 0,01$). Para esta combinação, a redução observada na média das PAS e PAD em posição supina foi de 23,9 e 14,9 mmHg, respectivamente. Em contraste, as alterações observadas na média das PAS e PAD foram de -15,4 e -11,5 mmHg, respectivamente, com telmisartana 80 mg, de -6,9 e -4,6 mmHg, respectivamente, com HCT 12,5 mg e de -2,9 e -3,8 mmHg, respectivamente, com placebo. O tratamento com telmisartana 80 mg/HCT 12,5 mg foi equivalente para um benefício de 8,5 e 3,4 mmHg na pressão arterial, respectivamente, sobre o uso de telmisartana 80 mg isolado e de 17 e 7,6 mmHg, respectivamente, sobre o uso da HCT 12,5 mg isolada. De modo semelhante, a mais alta taxa de resposta foi alcançada com a combinação telmisartana 80 mg/HCT 12,5 mg com 79% de taxa de resposta da PAD (definida como PAD supina ≤ 90 mmHg ou uma redução ≥ 10 mmHg, com relação ao basal) e uma taxa de resposta de 85% da PAS (definida como uma redução ≥ 10 mmHg em relação ao basal). Para os pacientes recebendo placebo a taxa de resposta da PAD e da PAS foi de 29% para ambas². Além disso, a alta taxa vale-pico confirmou que o efeito anti-hipertensivo da terapia combinada foi mantida ao longo das 24 horas do intervalo de dose. Desta forma, a terapia combinada telmisartana/HCT pôde proporcionar proteção contra a elevação da PA matinal, quando a incidência de eventos cardiovasculares é maior. A combinação telmisartana 40 mg/HCT 12,5 mg foi significativamente melhor que cada um desses componentes isolados na redução da média da PAS ($p < 0,01$ para cada comparação, exceto vs. telmisartana 40 mg para PAD). Com a terapia combinada, a redução observada da média das PAS e PAD supinas foram de 18,8 e 12,6 mmHg, respectivamente. Isto se comparou com um benefício de 6,6 e 1,9 mmHg na pressão arterial, respectivamente, sobre a telmisartana 40 mg (em monoterapia) e 11,9 e 5,3 mmHg, respectivamente sobre a HCT 12,5 mg isolada. A magnitude desta resposta foi menos intensa que a resposta da combinação telmisartana 80 mg/HCT 12,5 mg. Todos os regimes de tratamento foram bem tolerados e a adição da telmisartana à HCT tendeu a melhorar as reduções relacionadas com a dose, no potássio sérico, o que está associado com a HCT em monoterapia².

Prevenção de mortalidade e lesão cardiovascular

O estudo ONTARGET¹ comparou os efeitos da telmisartana, ramipril e da combinação de telmisartana e ramipril sobre os desfechos cardiovasculares em 25.620 pacientes com idade igual ou superior a 55 anos, com história de doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, doença vascular periférica ou diabetes mellitus associada à evidências de danos a órgãos-alvo (por exemplo, retinopatia, hipertrofia ventricular esquerda, macro ou microalbuminúria), que representam uma grande parte dos pacientes com alto risco cardiovascular.

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

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

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

A telmisartana teve eficácia similar ao ramipril na redução do desfecho primário, com ocorrências similares nos braços com telmisartana (16,7%), ramipril (16,5%) e com a combinação de telmisartana e ramipril (16,3%). A razão de risco (HR) para telmisartana vs. ramipril foi de 1,01 [IC 97,5% 0,93-1,10, p (não inferioridade) = 0,0019]. Verificou-se que o efeito do tratamento persiste após correções para

diferenças na pressão arterial sistólica no basal e ao longo do tempo. Não houve diferença nos resultados do desfecho primário com base na idade, sexo, raça, terapia basal ou doença subjacente.

A telmisartana mostrou-se também similarmente eficaz ao ramipril em vários desfechos secundários pré-especificados, incluindo uma composição de morte cardiovascular, infarto não fatal do miocárdio e acidente vascular cerebral não fatal, desfecho primário no estudo de referência HOPE, que havia investigado o efeito do ramipril vs. placebo³. A razão de risco (HR) da telmisartana vs. ramipril para este desfecho no ONTARGET foi de 0,99 [IC 97,5% 0,90-1,08, p (não inferioridade) = 0.0004].

A combinação de telmisartana e ramipril não acrescentou benefício sobre a monoterapia com ramipril ou telmisartana. Além disso, houve uma incidência significativamente maior de hipercalemia, insuficiência renal, hipotensão e síncope no grupo da combinação.¹ Portanto, o uso da combinação de telmisartana e ramipril não é recomendado nesta população.

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

Referências bibliográficas

1. Yusuf S, Svaerd R, Rohr K, Hoesl C, Schumacher H. ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET).
2. McGill JB, Reilly PA. Telmisartan plus hydrochlorothiazide versus telmisartan or hydrochlorothiazide monotherapy in patients with mild to moderate hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Clin Ther. 2001;23(6):833-50.
3. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000;342(3):145-53.
4. Chen P, Chaugai S, Zhao F, Wang DW. Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. Am J Hypertens. 2015;28(12):1453-63.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Modo de ação

BRAMICAR® HCT é uma combinação de um BRA (bloqueador do receptor de angiotensina II - telmisartana) e um diurético tiazídico (hidroclorotiazida). A combinação desses princípios ativos exerce um efeito anti-hipertensivo adicional reduzindo a pressão sanguínea para um melhor nível do que o obtido com cada componente isolado.

BRAMICAR® HCT administrada uma vez ao dia, na faixa de doses terapêuticas, promove redução efetiva e gradativa na pressão arterial.

- **telmisartana:** é um bloqueador específico dos receptores da angiotensina II (tipo AT1), eficaz por via oral. A telmisartana desloca, com afinidade muito elevada, a angiotensina II de seus sítios de ligação no receptor AT1, o qual é responsável pelas ações conhecidas da angiotensina II. A telmisartana não apresenta qualquer atividade agonista parcial no receptor AT1 e liga-se seletivamente a esses receptores. Esta ligação é de longa duração.

A telmisartana não apresenta afinidade por outros receptores, incluindo o AT2 e outros receptores AT menos caracterizados. A função destes receptores não é conhecida, nem os efeitos da possível superestimulação pela angiotensina II, cujos níveis são aumentados pela telmisartana. Os níveis de aldosterona plasmática são diminuídos pela telmisartana. A telmisartana não inibe a renina plasmática humana nem bloqueia canais iônicos. A telmisartana não possui efeito inibitório sobre a ECA (quininase II), que também degrada a bradicinina. Portanto não se espera uma potencialização de efeitos adversos mediados pela bradicinina.

- **hidroclorotiazida:** é um diurético tiazídico. O mecanismo do efeito anti-hipertensivo dos diuréticos tiazídicos não está totalmente elucidado. A tiazida tem influência sobre os mecanismos tubulares renais de reabsorção de eletrólitos, aumentando diretamente a excreção de sódio e cloreto em quantidades aproximadamente equivalentes. A ação diurética da hidroclorotiazida reduz o volume plasmático, aumenta a atividade da renina plasmática, aumenta a secreção de aldosterona, com consequentes aumentos na perda de potássio e bicarbonato através da urina e diminuição de potássio sérico. Supõe-se que através do bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a coadministração de telmisartana tende a reverter a perda de potássio associada a esses diuréticos. Com hidroclorotiazida, o início da diurese ocorre em 2 horas e o efeito máximo ocorre em cerca de 4 horas, enquanto a ação persiste por aproximadamente 6 a 12 horas, o efeito anti-hipertensivo dura até 24 horas.

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

Farmacodinâmica

telmisartana: Após a administração da primeira dose de telmisartana, o início da atividade anti-hipertensiva gradualmente se torna evidente dentro de 3 horas. A redução máxima da pressão arterial é normalmente obtida 4 semanas após o início da terapêutica, mantendo-se durante o tratamento de longa duração.

O efeito anti-hipertensivo permanece constante durante 24 horas após a administração, incluindo as últimas 4 horas antes da próxima dose, como foi demonstrado por medições ambulatoriais de pressão arterial. Este fato é confirmado pelas relações vale-pico consistentemente acima de 80%, verificadas após doses de 40 e 80 mg de telmisartana em estudos clínicos controlados com placebo. Há uma aparente tendência para uma relação entre a dose e o tempo de restabelecimento da pressão arterial sistólica (PAS) basal. Com relação à pressão arterial diastólica (PAD), os dados de referência são inconsistentes.

Em pacientes hipertensos, a telmisartana reduz a pressão arterial diastólica e sistólica, sem afetar a frequência cardíaca. A eficácia anti-hipertensiva de telmisartana foi comparada a fármacos representantes de outras classes de anti-hipertensivos (em estudos clínicos comparando telmisartana com fármacos tais como anlodipino, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida, losartana, lisinopril, ramipril e valsartana).

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

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

Farmacocinética

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

• Telmisartana

Absorção

O pico de concentração de telmisartana é atingido em 0,5 a 1,5 horas após administração oral. A biodisponibilidade absoluta de 40 mg e 160 mg de telmisartana foi de 42% e 58%, respectivamente. A administração concomitante com alimentos reduz levemente a biodisponibilidade de telmisartana com a redução da área sob a curva de concentração plasmática x tempo (AUC) de cerca de 6% com o comprimido de 40 mg e cerca de 19% após a dose de 160 mg. Três horas após a administração, as concentrações plasmáticas são semelhantes, quer a telmisartana seja tomada em jejum, quer com alimentos.

Não é de se esperar que a pequena redução na AUC cause uma redução na eficácia terapêutica.

Distribuição

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

Biotransformação

Após administração intravenosa ou oral de telmisartana marcada com C¹⁴, a maior parte da dose de telmisartana administrada (> 97%) foi eliminada nas fezes via excreção biliar. Encontraram-se somente ínfimas quantidades na urina. A telmisartana é metabolizada por conjugação para a forma farmacologicamente inativa acilglucuronídeo. O glucuronídeo do composto de origem foi o único metabólito identificado em humanos. Após dose única de telmisartana marcada com C¹⁴, o glucuronídeo representa aproximadamente 11% da radioatividade medida no plasma. As isoenzimas do citocromo P450 não estão envolvidas no metabolismo de telmisartana.

Eliminação

A depuração plasmática total (CL_{tot}) é alta (aproximadamente 900mL/min em comparação ao fluxo sanguíneo hepático (cerca de 1500 mL/min)). A meia-vida de eliminação terminal foi > 20 horas. Após administração de telmisartana marcada com C¹⁴ por via intravenosa ou oral, a maior parte da dose administrada (> 97%) foi eliminada nas fezes por excreção biliar. Só foram detectadas quantidades mínimas na urina.

Linearidade

A farmacocinética de telmisartana administrada por via oral não é linear na faixa de doses situada entre 20 e 160 mg, apresentando aumentos das concentrações plasmáticas ($C_{\text{máx}}$ e AUC) maiores que os proporcionais com o aumento das doses. A telmisartana não se acumula significativamente no plasma após doses repetidas.

• Hidroclorotiazida

Absorção

Após administração oral de **BRAMICAR® HCT**, os picos de concentração de hidroclorotiazida são alcançados em aproximadamente 1,0 a 3,0 horas após a administração. Baseada na excreção renal acumulativa de hidroclorotiazida, a biodisponibilidade absoluta foi cerca de 60%.

Distribuição

A porcentagem de ligação proteica de hidroclorotiazida no plasma é de 64% e seu volume aparente de distribuição é de $0,8 \pm 0,3$ L/kg.

Biotransformação

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

Eliminação

Cerca de 60% da dose oral é eliminada como droga inalterada dentro de 48 horas. A depuração renal é cerca de 250 a 300 mL/min. A meia-vida de eliminação terminal de hidroclorotiazida situa-se entre 10 e 15 horas.

Farmacocinética em populações específicas

Diferença entre gêneros: foram observadas diferenças nas concentrações plasmáticas de telmisartana de acordo com o gênero, sendo a $C_{\text{máx}}$ e a AUC aproximadamente 3 e 2 vezes maiores, respectivamente, em mulheres em comparação com homens, sem influência relevante na eficácia. Houve uma tendência, sem relevância clínica, das concentrações plasmáticas de hidroclorotiazida serem maiores em mulheres do que em homens.

Pacientes idosos: a farmacocinética de telmisartana não difere entre pacientes mais jovens e idosos.

Insuficiência renal: concentrações plasmáticas mais baixas foram observadas em pacientes com insuficiência renal em diálise. A telmisartana liga-se fortemente às proteínas plasmáticas em indivíduos com insuficiência renal e não pode ser removida por diálise. A meia-vida de eliminação não é alterada em pacientes com insuficiência renal.

Em pacientes com função renal prejudicada, a taxa de eliminação de hidroclorotiazida é reduzida.

Em um estudo realizado em pacientes com depuração média de creatinina de 90 mL/min, a meia-vida de eliminação da hidroclorotiazida aumentou.

Em pacientes funcionalmente anéfricos, a meia-vida de eliminação é de cerca de 34 horas.

Insuficiência hepática: em estudos farmacocinéticos em pacientes com insuficiência hepática, verificou-se um aumento na biodisponibilidade absoluta de até quase 100%. A meia-vida de eliminação não se alterou em pacientes com insuficiência hepática.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer excipiente da fórmula ou a outra substância derivada de sulfonamida (hidroclorotiazida é uma substância derivada de sulfonamida);
- Lactose - Cada comprimido de **BRAMICAR® HCT** contém 201,960 mg de lactose monoidratada nas concentrações 40 mg/12,5 mg, 321,960 mg na concentração 80 mg/12,5 mg e 309,460 mg na concentração de 80 mg/25 mg. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar este medicamento;
- Colestase e distúrbios obstrutivos biliares;
- Comprometimento hepático grave, encefalopatia hepática (coma hepático), pré-coma hepático;

- Insuficiência renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min ou creatinina sérica > 1,8 mg/100 mL), anúria ou glomerulonefrite aguda;
- Hipopotassemia refratária;
- Hipercalcemia (distúrbios do metabolismo do cálcio);
- Hiponatremia refratária à terapia;
- Hipovolemia;
- Hiperuricemia sintomática/gota;
- Pacientes com condições hereditárias raras que possam ser incompatíveis com algum excipiente da fórmula (vide “Advertências e Precauções”);
- Gravidez;
- Lactação;
- Uso concomitante com alisquireno em pacientes com diabetes mellitus ou disfunção renal (taxa de filtração glomerular < 60 mL/min/1,73 m²).

BRAMICAR® HCT está classificada na categoria de risco D para gravidez.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com depleção de volume e/ou sódio

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

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

Insuficiência hepática

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

BRAMICAR® HCT deve ser administrada com precaução em pacientes com função hepática alterada ou doença hepática progressiva, uma vez que pequenas alterações nos fluidos e no balanço eletrolítico podem precipitar coma hepático. Não há experiência clínica com **BRAMICAR® HCT** em pacientes com insuficiência hepática.

Hipertensão renovascular

Há um risco aumentado de hipotensão grave e insuficiência renal quando pacientes com estenose arterial renal bilateral ou estenose da artéria renal com um único rim funcionando são tratados com medicamentos que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiência renal e transplante renal

BRAMICAR® HCT não pode ser administrada em pacientes portadores de disfunção renal grave (depuração de creatinina < 30 mL/min) (vide “Contraindicações”).

Não há experiência quanto à administração de **BRAMICAR® HCT** em pacientes com insuficiência renal grave ou com um rim transplantado recentemente.

A experiência do uso de **BRAMICAR® HCT** em pacientes com insuficiência renal leve a moderada é limitada, portanto recomenda-se a monitoração periódica dos níveis séricos de potássio, creatinina e ácido úrico.

A azotemia (hiperamonemia) associada a diuréticos tiazídicos pode ocorrer em pacientes com função renal alterada. A telmisartana não é removida do sangue por hemofiltração e não é dialisável.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, foram relatadas alterações da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) em pacientes suscetíveis, especialmente quando foram combinados medicamentos que afetam esse sistema. Portanto, o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona [por exemplo, combinando um inibidor da ECA ou o inibidor direto de renina

(alisquireno) a um BRA] não é recomendado e deve ser limitado aos casos definidos individualmente, com estrita monitoração da função renal.

Outras condições de estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona

Em pacientes cujo tônus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (por exemplo, pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, inclusive estenose da artéria renal), o tratamento com outros medicamentos que afetam este sistema, tem sido associado com hipotensão aguda, hiperazotemia (hiperamonemia), oligúria ou, raramente, insuficiência renal aguda.

Hiperaldosteronismo primário

Pacientes com hiperaldosteronismo primário geralmente não respondem a medicações anti-hipertensivas que agem inibindo o sistema renina-angiotensina. Portanto, não se recomenda o uso de **BRAMICAR® HCT**.

Estenose valvar aórtica e mitral e cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica

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

Efeitos metabólicos e endócrinos

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

O tratamento diurético com tiazídicos foi associado com um aumento nos níveis de colesterol e triglicérides.

Contudo, nenhum ou poucos efeitos adversos foram relatados na dose de 12,5 mg presente em **BRAMICAR® HCT**.

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

Desequilíbrio eletrolítico

Assim como para qualquer paciente recebendo tratamento diurético, deve-se realizar a monitoração periódica dos níveis séricos de eletrólitos em intervalos adequados.

Os tiazídicos, incluindo hidroclorotiazida, podem causar desequilíbrio hidroeletrólítico (hipopotassemia, hiponatremia e alcalose hipoclorêmica). Os sintomas característicos de desequilíbrio hídrico ou de eletrólitos são boca seca, sede, fraqueza, letargia, sonolência, inquietação, dores ou câimbras musculares, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e distúrbios gastrointestinais como náusea ou vômito.

Embora seja possível desenvolver hipopotassemia com o uso de diuréticos tiazídicos, o tratamento concomitante com telmisartana pode reduzir a hipopotassemia induzida por diuréticos. O risco de hipopotassemia é maior em pacientes portadores de cirrose hepática, em pacientes com estimulação da diurese, em pacientes que não ingerirem a quantidade adequada de eletrólitos e em pacientes que estiverem recebendo tratamento concomitante com corticosteroides ou ACTH.

Por outro lado, pode ocorrer hiperpotassemia devido ao bloqueio dos receptores da angiotensina II (AT1) do componente telmisartana de **BRAMICAR® HCT**.

Embora hiperpotassemia clinicamente significativa não tenha sido relatada com **BRAMICAR® HCT**, os fatores de risco para o desenvolvimento de hiperpotassemia incluem insuficiência renal e/ou cardíaca e diabetes mellitus. Deve-se administrar com cautela os diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio juntamente com **BRAMICAR® HCT**.

Os tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem provocar desequilíbrio eletrolítico (incluindo hipocalcemia, hiponatremia e alcalose hipoclorêmica). Os sinais de desequilíbrio eletrolítico consistem em xerostomia, sede, astenia, letargia, sonolência, agitação, mialgias ou câimbras, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e perturbações gastrintestinais tais como náuseas ou vômitos. As tiazidas podem diminuir a excreção urinária de cálcio e causar uma elevação leve e intermitente do cálcio sérico na ausência de alterações conhecidas do metabolismo de cálcio. Hipercalcemia elevada pode evidenciar hiperparatireoidismo oculto. Deve-se interromper o uso de tiazidas antes de realizar testes de função da paratireoide.

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

Diabetes mellitus

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

Atenção: Contém lactose

A dose diária máxima recomendada de **BRAMICAR® HCT** contém 309,460 mg de lactose na concentração de 80 mg + 25 mg, 321,960 mg na concentração de 80 mg + 12,5 mg e 201,960 mg na concentração de 40 mg + 12,5 mg. Pacientes com condições hereditárias raras de intolerância à galactose (por exemplo: galactosemia) não devem tomar este medicamento.

Para a concentração de 80 mg + 25 mg:

Atenção: Contém 309,460 mg de lactose/ comprimido.

Para na concentração de 80 mg + 12,5 mg:

Atenção: Contém 321,960 mg de lactose/ comprimido.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Sódio

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

Corantes

Atenção: telmisartana + hidroclorotiazida 40/ 12,5 mg e telmisartana + hidroclorotiazida 80/12,5 mg contém o corante óxido de ferro vermelho e telmisartana + hidroclorotiazida 80/25 mg contém o corante óxido de ferro amarelo que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

Doença cardiovascular isquêmica

Como para outros agentes anti-hipertensivos, a redução excessiva da pressão arterial em pacientes portadores de cardiopatia isquêmica ou doença cardiovascular isquêmica pode resultar em infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Geral

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

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

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

Efusão coroidal, Miopia aguda e Glaucoma secundário de ângulo fechado

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, pode causar reação idiossincrásica, resultando em efusão coroidal com defeito no campo visual, miopia transitória aguda e glaucoma agudo de ângulo fechado, cujos sintomas incluem diminuição aguda da acuidade visual ou dor ocular, normalmente dentro de horas a semanas do início do tratamento. Glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado pode levar à perda permanente da visão e o tratamento primário é interromper a hidroclorotiazida o mais rápido possível; se a pressão intraocular permanecer descontrolada, tratamentos médicos ou cirúrgicos imediatos podem ser considerados. Histórico de alergia a sulfonamidas ou penicilina podem ser fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado.

Câncer de pele não melanoma

Foi observado um aumento do risco de câncer de pele não melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma de células escamosas (CCE)] com o aumento da dose cumulativa de exposição à

hidroclorotiazida em dois estudos epidemiológicos baseados no Registro Nacional de Câncer da Dinamarca (vide “Reações Adversas”). Ações fotossensibilizantes da hidroclorotiazida podem atuar como um possível mecanismo para o CPNM.

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

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

Toxicidade respiratória aguda

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

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Ainda não foram realizados estudos sobre o efeito na habilidade de dirigir e utilizar máquinas. Contudo, ao dirigir ou operar máquinas, deve-se levar em conta que durante o tratamento anti-hipertensivo podem ocasionalmente ocorrer tontura, síncope ou vertigem. Caso os pacientes apresentem esses eventos adversos, eles devem evitar tais tarefas potencialmente perigosas como dirigir ou operar máquinas.

Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas, durante todo tratamento.

Este medicamento pode causar doping.

Gravidez, Lactação e Fertilidade

Gravidez

- **telmisartana:** o tratamento com bloqueadores específicos dos receptores da angiotensina II (BRAs) não deve ser iniciado durante a gravidez. Quando a gravidez for diagnosticada, o tratamento com BRAs deve ser interrompido imediatamente e, se conveniente, deve ser iniciada terapia alternativa. O uso de BRAs não é recomendado durante o primeiro trimestre da gestação e é contraindicado no segundo e terceiro trimestres.

Estudos não clínicos com telmisartana não indicaram efeito teratogênico, mas em doses tóxicas demonstraram fetotoxicidade e risco ao desenvolvimento pós-natal da prole. Em humanos, sabe-se que a exposição aos BRAs no segundo e terceiro trimestres da gestação induz fetotoxicidade (diminuição da função renal, oligodrâmnio, retardo da ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (falência renal, hipotensão, hipercalemia).

Pacientes que planejem engravidar devem ter seu tratamento substituído por outros anti-hipertensivos alternativos, que tenham o perfil de segurança estabelecido para uso durante a gestação, a menos que o tratamento com BRAs seja absolutamente necessário.

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

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

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

Lactação

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois não se sabe se é excretado no leite humano, pode causar reações indesejáveis no bebê e pode inibir a produção de leite humano. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Estudos em animais mostraram a excreção de telmisartana no leite. As tiazidas são excretadas no leite humano e podem inibir a lactação.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

Fertilidade

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

Toxicologia

Em estudos não-clínicos de segurança realizados com a coadministração de telmisartana e hidroclorotiazida em ratos e cães normotensos, doses que produziram uma exposição comparável à do intervalo terapêutico clínico não causaram quaisquer achados adicionais que não tenham sido já observados com a administração dessas substâncias em monoterapia. Não foram observados resultados toxicológicos relevantes para a utilização terapêutica em seres humanos.

Os resultados toxicológicos, também bem conhecidos em estudos não-clínicos com inibidores da enzima de conversão da angiotensina e bloqueadores dos receptores da angiotensina II foram: redução dos parâmetros dos glóbulos vermelhos (eritrócitos, hemoglobina, hematócitos), alterações da hemodinâmica renal (aumento do nitrogênio ureico no sangue e creatinina), aumento da atividade da renina plasmática, hipertrofia/hiperplasia das células justaglomerulares e lesão da mucosa gástrica.

As lesões gástricas poderiam ser prevenidas/melhoradas através da suplementação salina oral e alojamento em grupos de animais. Em cães, foram observadas dilatação e atrofia tubular renal. Considera-se que esses resultados se devem à atividade farmacológica da telmisartana.

A telmisartana não demonstrou evidência de mutagenicidade e atividade clastogênica relevante em estudos *in vitro*, nem evidência de carcinogenicidade em ratos e camundongos. Estudos com a hidroclorotiazida demonstraram evidência equívoca de um efeito genotóxico ou carcinogênico em alguns modelos experimentais. No entanto, a vasta experiência humana com a hidroclorotiazida não demonstrou uma associação entre a sua utilização e o aumento de neoplasias.

Não há evidência clara de potencial teratogênico ou embriotóxico para telmisartana ou hidroclorotiazida administradas isoladamente ou em associação. Contudo, em doses tóxicas, os estudos não-clínicos indicaram algum potencial risco da telmisartana no desenvolvimento fetal (aumento do número de reabsorções tardias em coelhos) e para o desenvolvimento pós-natal da prole: menor peso corporal, abertura tardia do olho e maior mortalidade.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Interações relacionadas à telmisartana

Lítio

Foram relatados aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante administração concomitante de lítio com inibidores da ECA, assim como casos de interação com BRAs, incluindo telmisartana. Além disso, as tiazidas reduzem a depuração renal de lítio e, portanto, o risco de toxicidade por lítio pode ser aumentado com o uso de **BRAMICAR® HCT**. Lítio e **BRAMICAR® HCT** devem ser administrados concomitantemente somente sob supervisão médica. Recomenda-se a monitoração dos níveis séricos de lítio durante o uso concomitante.

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES)

Em pacientes com desidratação, o tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais - AINEs (por exemplo, AAS como anti-inflamatório, inibidores da COX-2 e AINEs não seletivos), está associado com um aumento do potencial para o desenvolvimento de insuficiência renal aguda. Fármacos que agem no sistema renina-angiotensina, como a telmisartana, podem ter efeitos sinérgicos. Pacientes em tratamento com AINEs e telmisartana devem ser adequadamente hidratados e ter sua função renal monitorada no início do tratamento combinado. Foi relatada uma redução do efeito de medicamentos anti-hipertensivos, como telmisartana, pela inibição de prostaglandinas vasodilatadoras durante tratamento combinado com AINEs. A coadministração de anti-inflamatórios não-esteroidais pode reduzir o efeito diurético, natriurético e anti-hipertensivo dos diuréticos tiazídicos em alguns pacientes.

Outros medicamentos Anti-hipertensivos

A telmisartana pode aumentar o efeito hipotensor de outros agentes anti-hipertensivos. A coadministração de telmisartana não resultou em interações clinicamente significativas com a varfarina, a hidroclorotiazida, a glibenclamida, o ibuprofeno, o paracetamol, a sinvastatina e o anlodipino.

Em um estudo, a coadministração de telmisartana e ramipril levou a um aumento de até 2,5 vezes na AUC₀₋₂₄ e C_{máx} de ramipril e ramiprilate. Desconhece-se a relevância clínica desta observação.

Digoxina

Durante a coadministração de telmisartana e digoxina, observou-se um aumento de 20% na mediana da concentração plasmática de digoxina (39% em um único caso), portanto deve ser considerado monitoramento dos níveis plasmáticos de digoxina.

• Interações relacionadas à hidroclorotiazida

Outros medicamentos diuréticos

Podem potencializar o efeito anti-hipertensivo da HCT. O uso concomitante de HCT e diuréticos caluréticos (por exemplo, furosemida) pode causar aumento na perda de potássio.

Outros medicamentos anti-hipertensivos

Medicamentos como guanetidina, antagonistas de cálcio, inibidores da ECA (enzima conversora de angiotensina), BRAs (bloqueadores da renina-angiotensina-aldosterona), IRDs (inibidores da recaptação de dopamina), betabloqueadores, nitratos e vasodilatadores podem potencializar o efeito anti-hipertensivo.

Álcool ou narcóticos

Podem potencializar o efeito anti-hipertensivo da HCT.

Metildopa

Pode potencializar o efeito anti-hipertensivo da HCT. Durante o uso concomitante de metildopa, têm sido relatados casos incomuns de hemólise causada pela formação de anticorpos contra a hidroclorotiazida.

Barbitúricos, fenotiazinas e antidepressivos

Podem potencializar o efeito anti-hipertensivo da HCT. O uso concomitante de diuréticos natriuréticos (como a HCT) e antidepressivos, antipsicóticos ou antiepiléticos pode causar aumento na perda de sódio.

Salicilatos

Podem reduzir o efeito anti-hipertensivo e diurético da HCT. Em pacientes tomando altas doses de salicilatos, pode ocorrer potencialização do efeito tóxico sobre o sistema nervoso central.

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)

AINEs (por exemplo, indometacina) podem reduzir o efeito anti-hipertensivo e diurético da HCT. Em pacientes desenvolvendo hipovolemia durante o tratamento com HCT, a administração concomitante de anti-inflamatórios não esteroidais pode desencadear falência renal aguda.

Agentes redutores de ácido úrico

O efeito de agentes redutores de ácido úrico pode ser atenuado com o uso concomitante com HCT. A coadministração de tiazidas (incluindo hidroclorotiazida) e alopurinol pode aumentar a frequência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

Amantadina

A coadministração de tiazidas (incluindo hidroclorotiazida) e amantadina pode aumentar o risco de reações adversas a essa substância.

Medicamentos antidiabéticos (agentes orais e insulina)

O efeito da insulina ou antidiabéticos orais pode ser atenuado com o uso concomitante com HCT. Assim, pode ser necessário ajustar a dose da insulina ou dos antidiabéticos orais. O uso concomitante com metformina pode levar à ocorrência de acidose láctica.

Aminas vasopressoras

A hidroclorotiazida pode reduzir a resposta às aminas adrenérgicas tais como norepinefrina e epinefrina.

Glicosídeos cardíacos

No tratamento concomitante com glicosídeos cardíacos, deve ser considerado que a sensibilidade miocárdica aos glicosídeos cardíacos será aumentada por qualquer hipocalcemia e/ou hipomagnesemia desenvolvidas durante a terapia com HCT, potencializando assim os efeitos e eventos adversos destes glicosídeos cardíacos.

Medicamentos associados a distúrbios do potássio sérico

O efeito de depleção de potássio da hidroclorotiazida é atenuado pelo efeito poupador de potássio da telmisartana. Contudo, supõe-se que esse efeito da hidroclorotiazida sobre o potássio sérico seja ampliado por outras drogas associadas à perda de potássio e hipopotassemia (por exemplo, outros diuréticos caluréticos, antiarrítmicos, laxantes, glicocorticoides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica, ácido salicílico e derivados). Se for necessário prescrever essas drogas com BRAMICAR® HCT, recomenda-se a monitoração dos níveis plasmáticos de potássio.

Por outro lado, baseado na experiência com o uso de outras drogas que atuam no sistema renina-angiotensina, o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos de sal contendo potássio ou outras drogas que podem aumentar os níveis séricos de potássio (por exemplo, heparina sódica) pode levar a um aumento do potássio sérico. Se for necessário prescrever essas drogas com **BRAMICAR® HCT**, recomenda-se a monitoração dos níveis plasmáticos de potássio. Recomenda-se monitoração periódica de potássio sérico quando **BRAMICAR® HCT** é administrado com drogas que são afetadas pelos distúrbios dos níveis séricos de potássio, por exemplo, glicosídeos digitálicos, agentes antiarrítmicos e drogas que são sabidamente indutoras de torsades de pointes.

Agentes citotóxicos

O uso concomitante de diuréticos tiazídicos e agentes citotóxicos (por exemplo, ciclofosfamida, fluoruracila, metotrexato) pode causar redução na excreção renal dos agentes citotóxicos. Pode-se esperar um aumento da toxicidade à medula óssea (especialmente granulocitopenia).

Agentes anticolinérgicos

A biodisponibilidade dos diuréticos tiazídicos pode ser aumentada por agentes anticolinérgicos (por exemplo, atropina, biperideno), provavelmente devido à diminuição na motilidade gastrointestinal e na taxa de esvaziamento gástrico.

Medicamentos procinéticos

Medicamentos procinéticos, tais como cisaprida, podem reduzir a biodisponibilidade dos diuréticos tiazídicos.

Lítio

Os diuréticos aumentam os níveis plasmáticos de lítio. Uma vez que a administração concomitante de HCT e lítio causa potencialização dos efeitos cardio e neurotóxicos do lítio devido à diminuição da excreção do lítio, deve-se monitorar os níveis de lítio em pacientes em tratamento com HCT e lítio. Nos pacientes em que o lítio induziu poliúria, os diuréticos podem ter um efeito antidiurético paradoxal.

Relaxantes musculares

O efeito de relaxantes musculares similares ao curare pode ser potencializado ou prolongado pela HCT. Nos casos em que HCT não pode ser descontinuada antes do uso de relaxantes musculares similares ao curare, o anestesista deve ser informado sobre o tratamento com HCT.

Resinas de troca iônicas (colestiramina ou colestipol)

O uso concomitante de colestiramina ou colestipol reduz a absorção de HCT. No entanto, a interação pode ser minimizada por uma dosagem escalonada de hidroclorotiazida e resinato, de modo que a hidroclorotiazida seja administrada ao menos 4 horas antes ou 4-6 horas após a administração do resinato.

Vitamina D

O uso concomitante de vitamina D pode reduzir a excreção de cálcio pela urina e potencializar o aumento de cálcio sérico.

Sais de cálcio

Quando coadministrado com sais de cálcio, pode ocorrer hipercalcemia devido ao aumento de recaptação de cálcio tubular.

Ciclosporina

O uso concomitante com ciclosporina pode aumentar o risco de hiperuricemia e complicações similares à gota.

Diazóxido

As tiazidas podem aumentar o efeito hiperglicêmico do diazóxido.

Betabloqueadores

Há um aumento no risco de hiperglicemia com administração concomitante de HCT e betabloqueadores.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

Atenção: Comprimido sensível à umidade. Só retirá-lo do blister quando for tomá-lo.

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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

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

Características físicas e organolépticas:

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças..

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

- **BRAMICAR® HCT 40 mg + 12,5 mg** pode ser administrada em pacientes cuja pressão arterial não foi adequadamente controlada com telmisartana 40 mg ou hidroclorotiazida.
- **BRAMICAR® HCT 80 mg + 12,5 mg** pode ser administrada em pacientes cuja pressão arterial não foi adequadamente controlada com telmisartana 80 mg.
- **BRAMICAR® HCT 80 mg + 25 mg** pode ser administrada em pacientes cuja pressão arterial não foi adequadamente controlada com **BRAMICAR® HCT 80 mg + 12,5 mg** ou pacientes que foram previamente estabilizados com telmisartana e hidroclorotiazida administrados separadamente.

A depleção de volume ou de sódio deve ser corrigida antes do início do tratamento com **BRAMICAR® HCT**.

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

Quando necessário **BRAMICAR® HCT** pode ser administrado com outra droga anti-hipertensiva.

Em pacientes com hipertensão grave, o tratamento com telmisartana em doses de até 160 mg como monoterapia e em associação com 12,5 a 25 mg de hidroclorotiazida, diariamente, foi bem tolerado e eficaz.

Insuficiência renal: ajustes de dose não são considerados necessários. Recomenda-se monitoração periódica da função renal. A telmisartana não é removida do sangue por hemofiltração e não é dialisável.

Insuficiência hepática: nos pacientes portadores de insuficiência hepática leve a moderada, A BRAMICAR® HCT deve ser administrado com precaução e não se deve exceder a dose de 40 mg uma vez ao dia para telmisartana (veja item Contraindicações). BRAMICAR® HCT é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave. Deve-se ter cautela ao utilizar tiazidas em pacientes portadores de insuficiência hepática.

Paciente idosos: não é necessário ajuste da dose. Com o aumento da idade (≥ 65 anos), deve-se estar atento à possibilidade de insuficiência renal.

Pacientes pediátricos: não se estabeleceu a segurança e a eficácia de BRAMICAR® HCT em pacientes menores de 18 anos. O uso de BRAMICAR® HCT não é recomendado em crianças e adolescentes.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A incidência total de eventos adversos relatados com BRAMICAR® HCT foi comparável à observada com telmisartana isolada em estudos controlados randomizados envolvendo 1.471 pacientes que receberam telmisartana mais hidroclorotiazida (835) ou telmisartana isolada (636). Não houve relação entre a dose e os efeitos indesejáveis e não houve correlação com sexo, idade ou raça dos pacientes.

Resumo tabulado de reações adversas

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

Reações muito comuns: ocorrem em $\geq 1/10$ dos pacientes

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

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

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

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

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

	Reações adversas	Frequência
Infecções e infestações	Sepse (incluindo desfecho fatal) ²	Rara ²
	Bronquite ¹	Rara ¹
	Faringite ¹	Rara ¹
	Sinusite ¹	Rara ¹
	Infecção do trato respiratório superior ²	Incomum ²
	Infecção do trato urinário ²	Incomum ²
	Cistite ²	Incomum ²
	Sialadenite ³	Desconhecida ³
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	Carcinoma basocelular ³	Desconhecida ³
	Carcinoma de células escamosas da pele ³	Desconhecida ³
	Carcinoma de células escamosas do lábio ³	Desconhecida ³
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Anemia ²	Incomum ²
	Trombocitopenia ^{2,3}	Rara ^{2,3}
	Púrpura trombocitopênica ³	Rara ³
	Eosinofilia ²	Rara ²
	Anemia aplástica ³	Desconhecida ³
	Anemia hemolítica ³	Muito rara ³
	Mielossupressão ³	Muito rara ³
	Leucopenia ³	Muito rara ³
	Agranulocitose ³	Muito rara ³
Distúrbios do sistema imunológico	Neutropenia ³	Desconhecida ³
	Reações anafiláticas ^{2,3}	Rara ² , Desconhecida ³
Distúrbios do metabolismo e	Hipersensibilidade ^{2,3}	Rara ² , Muito rara ³
	Hipocalcemia ^{1,3}	Incomum ¹ , Muito

nutrição		comum ³
	Hiponatremia ^{1,2,3}	Rara ^{1,2} , Comum ³
	Hiperuricemia ^{1,3}	Rara ¹ , Comum ³
	Hipercalcemia ²	Incomum ²
	Hipoglicemia (em pacientes diabéticos) ²	Rara ²
	Hipovolemia ³	Desconhecida ³
	Desequilíbrio eletrolítico ³	Desconhecida ³
	Anorexia ³	Desconhecida ³
	Diminuição do apetite ³	Comum ³
	Hiperglicemia ³	Rara ³
	Aumento de lipídios no sangue ³	Muito comum ³
	Hipomagnesemia ³	Comum ³
	Hipercalcemia ³	Rara ³
	Alcalose hipoclorêmica ³	Muito rara ³
	Controle inadequado da diabetes mellitus ³	Rara ³
Distúrbios psiquiátricos	Ansiedade ^{1,2}	Incomum ¹ , Rara ²
	Depressão ^{1,2,3}	Rara ^{1,3} , Incomum ²
	Inquietação ³	Desconhecida ³
	Insonia ^{1,2}	Rara ¹ , Incomum ²
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura ^{1,3}	Comum ¹ , Rara ³
	Síncope (desmaio) ^{1,2}	Incomum ^{1,2}
	Parestesia ^{1,3}	Incomum ¹ , Rara ³
	Alterações do sono ^{1,3}	Rara ^{1,3}
	Cefaleia ³	Rara ³
Distúrbios da visão	Deficiência visual ^{1,2,3}	Rara ^{1,2,3}
	Visão turva ¹	Rara ¹
	Glaucoma de ângulo fechado ³	Desconhecida ³
	Efusão coroidal ³	Desconhecida ³
	Xantopsia ³	Desconhecida ³
	Miopia aguda ³	Desconhecida ³
Distúrbios do ouvido e labirinto	Vertigem ^{1,2}	Incomum ^{1,2}
Distúrbios cardíacos	Arritmia ^{1,3}	Incomum ¹ , Rara ³
	Taquicardia ^{1,2}	Incomum ¹ , Rara ²
	Bradicardia ²	Incomum ²
Distúrbios vasculares	Hipotensão ^{1,2}	Incomum ^{1,2} ,
	Hipotensão ortostática ^{1,2,3}	Incomum ^{1,2} , Comum ³
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Vasculite Necrosante ³	Muito rara ³
	Dispneia ^{1,2}	Incomum ^{1,2}
	Dificuldade respiratória ^{1,3}	Rara ¹ , Muito rara ³
	Pneumonia ^{1,3}	Rara ¹ , Muito rara ³
	Edema pulmonar ^{1,3}	Rara ¹ , Muito rara ³
	Síndrome do desconforto respiratório agudo ³	Muito rara ³
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia ^{1,2,3}	Incomum ^{1,2} , Comum ³
	Boca seca ^{1,2}	Incomum ¹ , Rara ²
	Flatulência ^{1,2}	Incomum ^{1,2}
	Dor abdominal ^{1,2}	Rara ¹ , Incomum ²
	Constipação ^{1,3}	Rara ^{1,3}
	Dispepsia ^{1,2}	Rara ¹ , Incomum ²
	Vômito ^{1,2,3}	Rara ¹ , Incomum ² , Comum ³
	Gastrite ¹	Rara ¹
	Desconforto abdominal ^{2,3}	Rara ² , Rara ³
	Pancreatite ³	Muito rara ³
	Náusea ³	Comum ³
Distúrbios hepatobiliares	Função hepática anormal/ distúrbio do fígado ^{1,2}	Rara ^{1,2}

	Maioria dos casos de função hepática anormal/ distúrbio do fígado da experiência pós- comercialização com telmisartana ocorreu em pacientes no Japão, que são mais propensos a apresentar estas reações adversas	
	Icterícia ³	Rara ³
	Colestase ³	Rara ³
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Angioedema (incluindo desfecho fatal) ^{1,2}	Rara ^{1,2}
	Eritema ^{1,2}	Rara ^{1,2}
	Prurido ^{1,2}	Rara ¹ , Incomum ²
	Rash ^{1,2,3}	Rara ¹ , Incomum ² , Comum ³
	Hiperidrose ^{1,2}	Rara ¹ , Incomum ²
	Urticaria ^{1,2,3}	Rara ^{1,2} , Comum ³
	Eczema ²	Rara ²
	Farmacodermia ²	Rara ²
	Erupção cutânea tóxica ²	Rara ²
	Necrólise epidérmica tóxica ³	Muito rara ³
	Síndrome semelhante ao lúpus ³	Muito rara ³
	Lúpus eritematoso cutâneo ³	Muito rara ³
	Vasculite cutânea ³	Desconhecida ³
	Reação de fotossensibilidade ³	Rara ³
	Eritema multiforme ³	Desconhecida ³
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo	Dor nas costas ^{1,2}	Incomum ^{1,2}
	Espasmos musculares (câimbras nas pernas) ^{1,2,3}	Incomum ^{1,2} , Desconhecida ³
	Mialgia ^{1,2}	Incomum ^{1,2}
	Artralgia ^{1,2}	Rara ^{1,2}
	Dor nas extremidades (dor nas pernas) ^{1,2}	Rara ^{1,2}
	Dor no tendão (sintomas similares à tendinite) ²	Rara ²
	Fraqueza ³	Desconhecida ³
	Lúpus eritematoso sistêmico ¹ Baseado na experiência pós-comercialização.	Rara ¹
Distúrbios renais e urinários	Insuficiência renal (incluindo lesão renal aguda) ^{2,3}	Incomum ² , Desconhecida ³ Incomum ³
	Nefrite intersticial ³	Desconhecida ³
	Disfunção renal ³	Desconhecida ³
	Glicosúria ³	Rara ³
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	Disfunção erétil ^{1,3}	Incomum ¹ , Comum ³
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Dor no peito ^{1,2}	Incomum ^{1,2}
	Doença similar à gripe ^{1,2}	Rara ^{1,2}
	Dor ¹	Rara ¹
	Astenia (fraqueza) ^{2,3}	Incomum ^{2,3}
	Pirexia ³	Desconhecida ³
Investigações	Aumento do ácido úrico no sangue ^{1,2}	Incomum ¹ , Rara ²
	Aumento da creatinina no sangue ^{1,2}	Rara ¹ , Incomum ²
	Aumento das enzimas hepáticas ^{1,2}	Rara ^{1,2}
	Aumento da creatina fosfoquinase no sangue ^{1,2}	Rara ^{1,2}
	Diminuição da hemoglobina ^{1,2}	Rara ^{1,2}

1 Reações adversas da combinação de dose fixa de BRAMICAR[®] HCT

2 Reações adversas da telmisartana como monoterapia

3 Reações adversas da hidroclorotiazida como monoterapia

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

10. SUPERDOSE

As informações disponíveis referentes à superdose com BRAMICAR® HCT em humanos são limitadas. As manifestações mais proeminentes da superdose de telmisartana foram hipotensão e taquicardia, ocorrendo também bradicardia.

A superdose com hidroclorotiazida está associada com depleção eletrolítica (hipopotassemia, hipocloremia) e desidratação resultante de diurese excessiva. Os sinais e sintomas mais comuns de superdose são náuseas e sonolência. Hipopotassemia pode resultar em espasmos musculares e/ou acentuar arritmias cardíacas associadas ao uso concomitante de glicosídeos digitálicos ou certas drogas antiarrítmicas.

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

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

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

III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3569.0729

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ: 00.923.140/0001-31
Indústria brasileira

Produzido por: **EMS S/A**
Hortolândia/SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

SAC: 0800-019 19 14



Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 18/12/2024.

bula-prof-099420-SIG-v2

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/09/2018	0914141/18-3	10457 - SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	ATUALIZAÇÃO DE TEXTO CONFORME BULA PADRÃO. SUBMISSÃO ELETRÔNICA APENAS PARA DISPONIBILIZAÇÃO DO TEXTO DE BULA NO BULÁRIO ELETRÔNICO DA ANVISA.	VP / VPS	Comprimidos de 40 mg + 12,5 mg, 80 mg + 12,5 mg e 80 mg + 25 mg. Embalagem contendo com 10, 20, 30, 60, 90*, 100** e 200** comprimidos. * Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar
20/09/2018	0914188/18-0	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	N/A	N/A	N/A	N/A	I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP / VPS	Comprimidos de 40 mg + 12,5 mg, 80 mg + 12,5 mg e 80 mg + 25 mg. Embalagem contendo com 10, 20, 30, 60, 90*, 100** e 200** comprimidos. * Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar
21/01/2019	0058930/19-6	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE	VP	Comprimidos de 40 mg + 12,5 mg, 80 mg + 12,5 mg e 80 mg + 25 mg. Embalagem contendo com 10, 20, 30, 60, 90*, 100** e 200** comprimidos. * Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar

							MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?		
21/09/2020	3217086/20-6	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III - DIZERES LEGAIS	VP	Comprimidos de 40 mg + 12,5 mg, 80 mg + 12,5 mg e 80 mg + 25 mg. Embalagem contendo com 10, 20, 30, 60, 90*, 100** e 200** comprimidos. * Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar
17/12/2020	4467044/20-3	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Comprimidos de 40 mg + 12,5 mg, 80 mg + 12,5 mg e 80 mg + 25 mg. Embalagem contendo com 10, 20, 30, 60, 90*, 100** e 200** comprimidos. * Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar
20/04/2021	1517007/21-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos de 40 mg + 12,5 mg, 80 mg + 12,5 mg e 80 mg + 25 mg. Embalagem contendo com 10, 20, 30, 60, 90*, 100** e 200** comprimidos. * Embalagem fracionável ** Embalagem hospitalar
22/06/2022	4326199/22-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? III – DIZERES LEGAIS	VP	Comprimido de 40 mg + 12,5 mg, 80 mg + 12,5 mg e 80 mg + 25 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 90*, 100** ou 200** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar

							3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS III – DIZERES LEGAIS	VPS	
09/12/2022	5036661/22-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Comprimido de 40 mg + 12,5 mg, 80 mg + 12,5 mg e 80 mg + 25 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 90*, 100** ou 200** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	
31/01/2024	0122983/24-6	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VP	Comprimido de 40 mg + 12,5 mg, 80 mg + 12,5 mg e 80 mg + 25 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 90*, 100** ou 200** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar
							3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE	VPS	

							USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS		
-	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? DIZERES LEGAIS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP VPS	Comprimido de 40 mg + 12,5 mg, 80 mg + 12,5 mg e 80 mg + 25 mg. Embalagem contendo 10, 20, 30, 60, 90*, 100** ou 200** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar