



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° **0520**

BUENOS AIRES, 17 ENE 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012290-13-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, representada en el país por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y la información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MICARDIS PLUS / TELMISARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 40 mg/12,5 mg - 80 mg/12,5 mg - 80 mg/25 mg; aprobada por Certificado N° 49.899.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y la Circular ANMAT N° 004/2013.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 0520

Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 141 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos y la información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada MICARDIS PLUS / TELMISARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 40 mg/12,5 mg - 80 mg/12,5 mg - 80 mg/25 mg; aprobada por Certificado N° 49.899 y Disposición N° 5241/01, propiedad de la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, representada en el país por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., cuyos textos constan de fojas 67 a 108, para los prospectos y de fojas 109 a 123, para la información para el paciente.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **0520**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5241/01 los prospectos autorizados por las fojas 67 a 80 y la información para el paciente autorizada por las fojas 109 a 113, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.899 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, la información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-012290-13-4

DISPOSICIÓN N° **0520**

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

js



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**0520**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.899 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, representada en el país por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MICARDIS PLUS / TELMISARTAN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 40 mg/12,5 mg - 80 mg/12,5 mg - 80 mg/25 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5241/01.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007061-01-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos, información para el paciente.-	Anexo de Disposición N° 4688/12.-	Prospectos de fs. 67 a 108, corresponde desglosar de fs. 67 a 80. Información para el paciente de fs. 109 a 123, corresponde desglosar de fs. 109 a 113.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

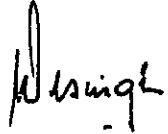


*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, representada en el país por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 49.899 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-012290-13-4

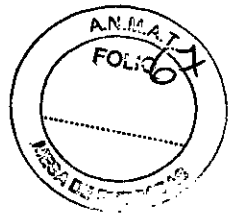
DISPOSICIÓN Nº **0520**


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

js

9

0520



PROYECTO DE PROSPECTO

ORIGINAL



-----Información al Profesional-----

**MICARDIS® PLUS
TELMISARTAN
HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos**

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ALEMANA

MICARDIS® PLUS 40 mg/12,5 mg

Cada comprimido doble capa contiene:

Capa telmisartan

Telmisartan 40 mg

en un excipiente de hidróxido sódico, polividona, meglumina, sorbitol, estearato magnésico, c.s.

Capa hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida (HCTZ) 12,5 mg

en un excipiente de lactosa, celulosa microcristalina, óxido de hierro rojo, glicolato sódico de almidón, almidón de maíz, estearato magnésico, c.s.

MICARDIS® PLUS 80 mg/12,5 mg

Cada comprimido doble capa contiene:

Capa telmisartan

Telmisartan 80 mg

en un excipiente de hidróxido sódico, polividona, meglumina, sorbitol, estearato magnésico, c.s.

Capa hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida 12,5 mg

en un excipiente de lactosa, celulosa microcristalina, óxido de hierro rojo, glicolato sódico de almidón, almidón de maíz, estearato magnésico, c.s.

MICARDIS® PLUS 80 mg / 25 mg

Cada comprimido doble capa contiene:

Capa telmisartan

Telmisartan 80 mg

en un excipiente de hidróxido sódico, polividona, meglumina, sorbitol, estearato magnésico, c.s.

Capa hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida 25 mg

en un excipiente de lactosa, celulosa microcristalina, óxido de hierro amarillo, glicolato sódico de almidón, almidón de maíz, estearato magnésico, c.s.

ACCION TERAPEUTICA:

Antihipertensivo.

CODIGO ATC: C09DA

INDICACIONES:

Tratamiento de la hipertensión esencial, en pacientes cuya presión arterial no es controlada adecuadamente con telmisartan o hidroclorotiazida en forma individual.

ACCION FARMACOLOGICA:

MICARDIS® PLUS es una combinación de telmisartan (antagonista del receptor de la angiotensina II) e hidroclorotiazida (diurético tiazídico). La combinación de estos principios activos tiene un efecto antihipertensivo aditivo, reduciendo la presión arterial en mayor grado que cada componente por separado. MICARDIS® PLUS, tomado una vez al día, reduce efectiva y permanentemente la presión arterial en todo el rango terapéutico.

Telmisartan: es un antagonista específico del receptor AT 1 de la angiotensina II, eficaz por vía oral. Telmisartan desplaza a la angiotensina II, con una afinidad muy elevada, de su lugar de unión al receptor AT 1, el cual es responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. Telmisartan no tiene actividad agonista parcial sobre el receptor AT 1. La unión de telmisartan al receptor AT 1 es prolongada. Telmisartan no muestra una afinidad destacable por otros receptores, incluyendo los AT 2 y otros receptores AT menos caracterizados. El papel funcional de estos receptores no es conocido ni tampoco el efecto de su posible sobreestimulación por la angiotensina II, cuyos niveles están aumentados por telmisartan. Los niveles plasmáticos de aldosterona disminuyen con la administración de telmisartan. Telmisartan no inhibe la renina plasmática humana ni bloquea los canales iónicos.

Telmisartan no inhibe a la enzima convertidora de angiotensina (quininasa II); por lo tanto, no es de esperar una potenciación de los efectos adversos mediados por bradiquinina.

Una dosis de 80 mg de telmisartan administrada a voluntarios sanos, inhibe casi completamente el aumento de la presión arterial producido por la angiotensina II. El efecto inhibitorio de telmisartan es mantenido por 24 horas y puede registrarse aún a las 48 horas. Luego de la primera dosis de telmisartan, la acción antihipertensiva se torna evidente dentro de las tres horas. La reducción máxima de la presión arterial generalmente se alcanza a las 4 semanas y es sostenida durante la terapia a largo plazo.

El efecto antihipertensivo persiste constante por 24 horas luego de la ingesta e incluye las últimas cuatro horas antes de la siguiente dosis, tal como se demuestra por mediciones ambulatorias de la presión arterial. Esto se ha confirmado por relaciones valle/pico consistentemente por encima de 80 %, luego de dosis de 40 y 80 mg, en estudios clínicos controlados por placebo.

En pacientes hipertensos, telmisartan reduce tanto la presión sistólica como la diastólica, sin afectar el pulso.

La eficacia antihipertensiva del telmisartan ha sido comparada con drogas antihipertensivas como la amlodipina, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida, losartan, lisinopril, ramipril y valsartan.

Luego de la interrupción abrupta del tratamiento con telmisartan, la presión sanguínea retorna a los valores previos al tratamiento luego de un período de varios días sin evidencia de hipertensión de rebote.

Prevención de morbilidad y mortalidad

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) comparó los efectos de telmisartan, ramipril y la combinación de telmisartan y ramipril sobre los resultados cardiovasculares en 25620 pacientes de 55 años o más, con antecedentes de enfermedad coronaria, infarto, enfermedad vascular periférica, o diabetes mellitus acompañado de evidencia de daño en órganos finales (ej. Retinopatía, hipertrofia del ventrículo izquierdo, macro- o microalbuminuria), que representa una amplia sección de los pacientes de alto riesgo cardiovascular.

Los pacientes fueron randomizados a uno de los siguientes tres grupos de tratamiento: telmisartan 80 mg (n=8542), ramipril 10 mg (n=8576), o la combinación de telmisartán 80 mg más ramipril 10 mg (n=8502). El tiempo de seguimiento y observación promedio fue 4.5 años. La población estudiada fue 73% masculinos, 74% caucásicos, 14% asiáticos y 43% tenían 65 años de edad o más. Aproximadamente el 83 % de los pacientes tenía hipertensión: 69% de los pacientes presentaban antecedentes de hipertensión al momento de randomización y un 14% adicionales presentaban mediciones de presión arterial superiores a 140/90mm Hg. Al inicio, el porcentaje total de pacientes con antecedentes de diabetes fue de 38% y un adicional 3% presentó niveles de glucosa plasmática en ayunas elevados. El tratamiento al inicio incluyó ácido acetil salicílico (76%), estatinas (62%), beta bloqueantes (57%), bloqueadores de los canales de calcio (34%), nitratos (29%) y diuréticos (28%).

El punto de evaluación primario fue una combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no-fatal, accidente cerebrovascular no fatal, u hospitalización por falla cardíaca congestiva.

La adherencia al tratamiento fue mejor para telmisartan que para ramipril o la combinación de telmisartan y ramipril, a pesar de que la población del estudio había sido pre-evaluada para la tolerancia al tratamiento con un inhibidor de la ECA. Los análisis de los eventos adversos que llevaron a la discontinuación permanente del tratamiento y los eventos adversos serios, mostró que la tos y el angioedema fueron reportados menos frecuentemente en pacientes tratados con telmisartan que en pacientes tratados con ramipril, mientras que hipotensión fue reportado en pacientes con telmisartan más frecuentemente.

Telmisartan presentó eficacia similar a ramipril en cuanto a la disminución del punto de evaluación primario. La incidencia del punto de evaluación primario fue similar en los grupos de telmisartan (16.7%), ramipril (16.5%) y la combinación telmisartan más ramipril (16.3%). La tasa de riesgo para telmisartan vs ramipril fue 1.01 (97.5% IC 0.93 – 1.10, p (no inferioridad) = 0.0019). Se encontró que el efecto del tratamiento persistió luego de las correcciones para las diferencias en la presión sistólica sanguínea al inicio y durante un período de tiempo. No hubo diferencia en el punto de evaluación primario basado en edad, sexo, raza, tratamientos iniciales o enfermedad pre-existente.

También se encontró que Telmisartán fue similarmente efectivo a ramipril en varios puntos de evaluación secundarios pre-especificados, incluyendo una combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, punto de evaluación primario en el estudio de referencia HOPE (the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study), que había investigado el efecto de ramipril vs placebo [128]. La tasa de riesgo de telmisartan vs ramipril para esta evaluación de punto final en ONTARGET fue 0.99 (97.5% IC 0.09 – 1.08, p (no inferioridad) = 0.0004).

Combinar telmisartan con ramipril no agregó mayor beneficio sobre ramipril o telmisartan solos. Adicionalmente hubo una incidencia significativamente mayor de hipercalemia, falla renal, hipotensión, y síncope en el grupo combinado. Por lo tanto el uso de una combinación de telmisartan y ramipril no está recomendado en esta población.

Hidroclorotiazida: es un diurético tiazídico. No se conoce a fondo el mecanismo del efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos. Las tiazidas afectan el mecanismo de reabsorción tubular de electrolitos, aumentando la excreción de sodio y cloro en cantidades aproximadamente equivalentes. Su acción diurética reduce el volumen plasmático,

incrementa la actividad de renina plasmática, aumenta la secreción de aldosterona, con el consecuente aumento de la excreción urinaria de potasio y bicarbonato, y disminución del potasio sérico. Presumiblemente a través del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la co-administración de telmisartan tiende a revertir la pérdida de potasio asociada con el diurético. Con hidroclorotiazidas, la diuresis se inicia en 2 horas y el efecto máximo se alcanza al cabo de unas 4 horas, mientras que la acción tiene una duración aproximada de 6 -12 horas.

En estudios epidemiológicos se ha demostrado que el tratamiento a largo plazo con hidroclorotiazida reduce el riesgo de morbimortalidad cardiovascular.

FARMACOCINETICA:

La administración concomitante de telmisartan e hidroclorotiazida no afecta la farmacocinética de cada droga individual.

Absorción:

Telmisartan: el pico de concentración plasmática se alcanza 0,5 - 1,5 horas luego de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta de telmisartan a dosis de 40 y 160 mg fue 42 - 58 % respectivamente. La comida reduce ligeramente la biodisponibilidad con una reducción del área bajo la curva de la concentración plasmática - tiempo (AUC) de alrededor del 6% con el comprimido de 40 mg y de alrededor del 19 % después de una dosis de 160 mg. Luego de 3 horas de la administración, las concentraciones plasmáticas son similares, tanto si telmisartan se ha ingerido junto con la comida como en ayunas. No es de esperar que la pequeña disminución de la AUC provoque una disminución de la eficacia terapéutica. La farmacocinética de telmisartan administrado por vía oral no es lineal dentro del intervalo de dosis 20 - 160 mg con aumentos más que proporcionales de las concentraciones en plasma ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) con dosis progresivamente mayores. No hay acumulación plasmática significativa luego de la administración repetida.

Hidroclorotiazida: Luego de la administración oral de MICARDIS® PLUS, las concentraciones máximas de hidroclorotiazida se alcanzan aproximadamente al cabo de 1 - 3 horas post dosis. Biodisponibilidad: En base a la excreción renal acumulativa de hidroclorotiazida la biodisponibilidad absoluta fue alrededor de 60 %.

Distribución, biotransformación y excreción:

Telmisartan: se une en un 99,5 % a las proteínas plasmáticas, principalmente albúmina y a la glicoproteína alfa-1 ácida. Su volumen aparente de distribución es de aproximadamente 500 litros, lo cual indica penetración a los tejidos.

Se elimina en las heces, por vía biliar. Se metaboliza por conjugación a una forma inactiva. Las enzimas del citocromo P450 no están involucradas en el metabolismo de telmisartan. La depuración plasmática total después de la administración oral es de más de 1500 ml/min. La vida media de eliminación terminal es de más de 20 horas.

Hidroclorotiazida: tiene 64 % de unión a proteínas plasmáticas y su volumen aparente de distribución es de 0,83 - 1,14 l/kg. No se metaboliza, y se excreta sin cambios por la orina. La depuración renal es de alrededor de 250 - 300 ml/min. La vida media de eliminación terminal es de 10 a 15 horas.

Grupos especiales de población

Pacientes ancianos: La farmacocinética de telmisartan no difiere entre los pacientes ancianos y los menores de 65 años.

Sexo (género): Las concentraciones de telmisartan son por lo general 2 - 3 veces mayores en las mujeres que en los varones. Sin embargo en ensayos clínicos no se han encontrado

0520

PROYECTO DE PROSPECTO

ORIGINAL



en mujeres elevaciones significativas de la respuesta de la presión arterial ni de la incidencia de hipotensión ortostática. No se requiere ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia renal: La excreción renal no contribuye a la depuración de telmisartan. En base a la escasa experiencia en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (depuración de creatinina 30 – 60 ml/min, media aprox. 50 ml/min) no se requiere ajuste de dosis en pacientes con función renal reducida. Telmisartan no se elimina de la sangre por hemodiálisis. En pacientes con función renal insuficiente la velocidad de eliminación de hidroclorotiazida está reducida. En un estudio realizado en pacientes con una depuración media de creatinina de 90 ml/min la vida media de eliminación de hidroclorotiazida estaba aumentada. La vida media de eliminación en pacientes funcionalmente anéfricos es de alrededor de 34 horas.

Pacientes con insuficiencia hepática: Los estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática mostraron un aumento de la biodisponibilidad absoluta hasta casi el 100%. La vida media de eliminación no varía en pacientes con insuficiencia hepática.

TOXICOLOGÍA

En estudios preclínicos de seguridad realizados con la administración conjunta de telmisartan e hidroclorotiazida en ratas y perros normotensos, dosis que producían una exposición comparable a la del rango terapéutico clínico no dieron lugar a hallazgos adicionales no observados ya con la administración única de cada una de estas sustancias. No se observaron hallazgos toxicológicos de relevancia para el uso terapéutico en humanos.

Hallazgos toxicológicos bien conocidos correspondientes a estudios preclínicos con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II fueron: una reducción de los parámetros de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito), alteraciones de la hemodinamia renal (aumento de la creatinina, y nitrógeno ureico en sangre), aumento de la actividad de la renina en plasma, hipertrofia/hiperplasia de células yuxtglomerulares y lesión de la mucosa gástrica. Las lesiones gástricas no se produjeron o mejoraron con suplementos salinos orales y alojamiento en grupo de los animales. En perros se observaron dilatación y atrofia de túbulo renales. Se considera que estos hallazgos obedecen a la actividad farmacológica de telmisartan.

Telmisartan no mostró evidencia de mutagenicidad ni actividad clastogénica relevante en los estudios *in vitro*, ni evidencia de carcinogenicidad en ratas y ratones. Estudios con hidroclorotiazida han demostrado evidencia equívoca de efecto genotóxico o carcinógeno en algunos modelos experimentales. No obstante la amplia experiencia en humanos con hidroclorotiazida no ha conseguido demostrar una asociación entre su uso y un aumento de neoplasias.

No hay evidencia de potencial teratogénico o embriogénico para telmisartan e hidroclorotiazida administrados como entidades únicas o en combinación. A niveles de dosis tóxicas, sin embargo, los estudios preclínicos indicaron algún potencial de peligro de telmisartan al desarrollo fetal (aumento del número de resorciones tardías en conejos) y al desarrollo posnatal de la descendencia: bajo peso corporal, retardo en la apertura de los ojos y mortalidad elevada.

PROYECTO DE PROSPECTO

ORIGINAL



DOSIFICACION. MODO DE ADMINISTRACION:

MICARDIS® PLUS debe ser administrado una vez al día, la dosis de telmisartan podrá ser titulada al alza antes de cambiar a MICARDIS® PLUS. El cambio directo de monoterapia a combinaciones fijas puede ser considerado.

MICARDIS® PLUS 40/12,5 mg debe ser administrado a pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con MICARDIS 40 mg o Hidroclorotiazida 12.5 mg.

MICARDIS® PLUS 80/12,5 mg o 80/25 mg debe ser administrado a pacientes cuya presión arterial no se controla adecuadamente con MICARDIS® 80 mg o hidroclorotiazida o con MICARDIS® PLUS 40/12,5 mg.

En pacientes cuya presión arterial está inadecuadamente controlada por 25 mg de Hidroclorotiazida una vez al día, puede cambiarse a MICARDIS® PLUS (Telmisartan 80 mg/Hidroclorotiazida 12.5 mg o Telmisartan 80 mg/Hidroclorotiazida 25 mg) una vez al día. MICARDIS® PLUS 80/25 debe ser administrado en pacientes cuya presión arterial no está adecuadamente controlada por MICARDIS® PLUS 80/12.5 mg o en pacientes quienes han sido previamente estabilizados con telmisartan e hidroclorotiazida dados separadamente.

El comprimido no debe ser fraccionado. Puede tomarse junto con las comidas.

Ingerir inmediatamente después de extraído de su envase original.

El efecto antihipertensivo máximo con MICARDIS® PLUS se alcanza generalmente luego de 4 a 8 semanas del inicio del tratamiento.

Si fuera necesario, puede administrarse junto con otro antihipertensivo.

Insuficiencia renal: debido al componente tiazídico, MICARDIS® PLUS no debe emplearse en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada no se considera necesario un ajuste de dosis. Se aconseja monitoreo periódico de la función renal.

Insuficiencia hepática: contraindicado en la insuficiencia hepática severa. En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada la posología no debería exceder 40/12,5 mg diariamente.

Pacientes ancianos: No se requieren cambios en la dosis.

Pacientes pediátricos y adolescentes: No se recomienda usar MICARDIS® PLUS en niños menores de 18 años de edad debido a los datos limitados que existen sobre su seguridad y eficacia

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los componentes del producto, o a cualquier derivado de sulfonamidas, como hidroclorotiazida.

Segundo y tercer trimestres del embarazo.

Lactancia.

Insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min).

Hipokalemia refractaria, hipercalcemia.

Colestasis y trastornos obstructivos biliares.

En caso de condición hereditaria rara la cual puede ser incompatible con excipientes del producto (por favor ver "advertencias y precauciones") el uso del producto está contraindicado.

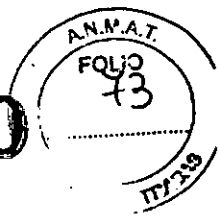
El uso concomitante de MICARDIS PLUS® con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (Índice de filtrado glomerular <60ml/min/1.73 m2).

ADVERTENCIAS:

2013 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.

Farm. Valeria Mauro
Apoderada-Directora Técnica

0520

PROYECTO DE PROSPECTO

ORIGINAL

Boehringer
Ingelheim

Embarazo: Los antagonistas del receptor de angiotensina II no se deben iniciar durante el embarazo, a menos que continuar con la terapia se considere como esencial, pacientes planeando quedar embarazadas deben cambiar a tratamientos antihipertensivos, que posean un establecido perfil de seguridad en embarazo.

Cuando se diagnostica embarazo, el tratamiento con antagonistas del receptor de angiotensina II debe suspenderse de inmediato, y de ser apropiado, deberá ser iniciada una terapia alternativa.

Insuficiencia hepática: No debe administrarse a pacientes con colestasis, trastornos biliares obstructivos o insuficiencia hepática severa, dado que telmisartan se elimina mayoritariamente por bilis. Estos pacientes podrían tener una reducción de la depuración hepática de telmisartan.

Debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático. No se dispone de experiencia clínica con MICARDIS® PLUS en pacientes con insuficiencia hepática.

Hipertensión renovascular: existe riesgo aumentado de hipotensión severa e insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis de arteria de riñón único funcionante cuando son tratados con drogas que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Insuficiencia renal y trasplante de riñón: MICARDIS® PLUS no debe ser empleado en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min). No existe experiencia con MICARDIS® PLUS en pacientes con insuficiencia renal severa o recientemente trasplantados de riñón. Existe una limitada experiencia con MICARDIS® PLUS en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, por lo que se recomienda monitoreo de los niveles séricos de potasio, creatinina y ácido úrico. En pacientes con alteración de la función renal, podría presentarse azoemia relacionada con el diurético tiazídico.

Depleción de volumen intravascular: en pacientes con disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio debido a tratamiento diurético intenso, dieta restrictiva en sal, diarrea o vómitos, puede presentarse hipotensión sintomática, especialmente luego de la primera dosis. Estas situaciones deben ser corregidas antes de la administración de MICARDIS® PLUS.

Bloqueo dual del sistema renina - angiotensina -aldosterona:

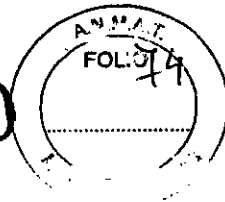
Como consecuencia de la inhibición del sistema renina - angiotensina -aldosterona se han descrito cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en individuos susceptibles, especialmente si se combinan productos medicinales que afectan este sistema. El bloqueo dual del sistema renina - angiotensina -aldosterona (por ejemplo al añadir un Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina II (IECA) o el inhibidor directo de la renina Aliskiren, a un antagonista del receptor de angiotensina II) deberá ser entonces limitado a casos individualmente definidos, con un monitoreo estrecho de la función renal. (Ver Contraindicaciones)

Otras patologías que cursan con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:

En pacientes cuyo tono vascular y función renal depende predominantemente del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ej.: pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva severa o enfermedad renal subyacente incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otras drogas que afecten el sistema se ha asociado a hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria, y raramente, insuficiencia renal aguda.

Aldosteronismo primario: Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, generalmente, a los tratamientos que actúan por inhibición del sistema renina-angiotensina. En consecuencia no se recomienda el uso de MICARDIS® PLUS.

0520



PROYECTO DE PROSPECTO

ORIGINAL

Boehringer
Ingelheim

Estenosis valvular aórtica y mitral, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva: Como sucede con otros vasodilatadores, se recomienda especial cuidado en pacientes con estenosis aórtica o mitral, o cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.

Efectos metabólicos y endócrinos: El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Los pacientes diabéticos podrían requerir ajuste de dosis de insulina o hipoglucemiantes orales. Durante el tratamiento con tiazidas puede ponerse de manifiesto una diabetes mellitus latente. Un aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos se ha asociado con el tratamiento diurético con tiazidas; sin embargo, con la dosis de 12,5 mg contenida en MICARDIS® PLUS no se han descrito efectos o éstos han sido mínimos. En algunos pacientes tratados con tiazidas puede aparecer hiperuricemia o desencadenarse una gota manifiesta.

Desequilibrio electrolítico: Los diuréticos tiazídicos pueden ser causa de disbalance de líquidos o electrolitos (hipokalemia, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica). Debe procederse a la determinación periódica de los electrolitos en suero a intervalos adecuados.

Son signos de indicio de disbalance de líquidos o de electrolitos, la sequedad de boca, sed, astenia, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos.

No obstante, el tratamiento conjunto con telmisartan podría reducir el riesgo de hipokalemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipokalemia es máximo en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis manifiesta, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes tratados simultáneamente con corticoesteroides o corticotropina (ACTH). En contraste, debido al efecto antagonista sobre los receptores de la angiotensina II (AT 1), podría ocurrir hiperkalemia. Sin bien no se ha documentado una hiperkalemia clínicamente significativa con MICARDIS® PLUS, los factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia incluyen insuficiencia renal y/o cardíaca y diabetes mellitus. Con MICARDIS® PLUS deben administrarse conjuntamente con precaución, diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal conteniendo potasio.

No existe evidencia de que MICARDIS® PLUS reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. Por lo general el déficit de cloruro es leve y no suele requerir tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio, y causar elevaciones leves e intermitentes del calcio sérico en ausencia de un desorden conocido del metabolismo de calcio. Una marcada hipercalcemia puede evidenciar un hiperparatiroidismo encubierto. La administración de tiazidas debe interrumpirse antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea. Las tiazidas también podrían provocar hipomagnesemia por aumento de su excreción urinaria.

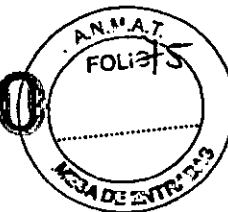
Sorbitol: La dosis máxima diaria recomendada de MICARDIS® PLUS contiene 169 mg de sorbitol en la concentración 40/12.5 mg y 338 mg de sorbitol en la concentración de 80/12.5 mg y 80/25 mg. Pacientes con condición hereditaria rara de intolerancia a la fructosa no deberían tomar este medicamento.

Diabetes mellitus:

En pacientes diabéticos con un riesgo cardiovascular adicional, por ejemplo pacientes con diabetes mellitus y enfermedad coronaria coexistente, el riesgo de infarto de miocardio fatal y de muerte súbita cardiovascular puede incrementarse con el uso de agentes para disminuir la presión arterial como bloqueadores de los receptores de angiotensina o los inhibidores de la ECA. En los pacientes con diabetes mellitus, la enfermedad coronaria puede ser asintomática y por lo tanto no estar diagnosticada. Los pacientes con diabetes mellitus deben ser sometidos a una evaluación diagnóstica apropiada, por ej. Prueba de

Fam. Valeria Mauro
Apoderada-Directora Técnica

0520

PROYECTO DE PROSPECTO

ORIGINAL



esfuerzo, para detectar y tratar la enfermedad coronaria adecuadamente antes de iniciar el tratamiento con MICARDIS® PLUS.

Lactosa: La dosis máxima diaria recomendada de MICARDIS® PLUS contiene 112 mg de lactosa en la concentración de 40/12.5 mg y 80/12.5 mg y 99 mg de lactosa en la concentración 80/25 mg. Pacientes con condición hereditaria rara de intolerancia a la galactosa por ej. galactosemia no deberían tomar este medicamento.

Otras: Como sucede con cualquier tratamiento antihipertensivo, una reducción excesiva de la presión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica podría resultar en infarto de miocardio o accidente vascular.

General: Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida en pacientes con o sin historia de hipersensibilidad o asma bronquial. Se ha reportado exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas.

Miopia aguda y glaucoma secundario de ángulo estrecho:

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática, dando lugar a miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo estrecho. Los síntomas incluyen la aparición aguda de dolor ocular y disminución de la agudeza visual que por lo general ocurren en un plazo de horas a una semana de la iniciación del medicamento. Si no se trata el glaucoma agudo de ángulo estrecho puede llevar a la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en la suspensión inmediata de la hidroclorotiazida. Puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos si la presión intraocular se mantiene descontrolada. Los factores de riesgo para el desarrollo agudo de un glaucoma de ángulo estrecho pueden incluir una historia de alergia a las sulfonamidas o a la penicilina.

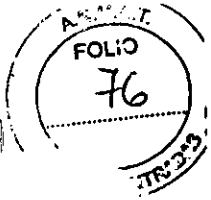
PRECAUCIONES:

Efectos metabólicos y endócrinos: El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Los pacientes diabéticos podrían requerir ajuste de dosis de insulina o hipoglucemiantes orales. Durante el tratamiento con tiazidas puede ponerse de manifiesto una diabetes mellitus latente. Un aumento de los niveles de colesterol y triglicéridos se ha asociado con el tratamiento diurético con tiazidas; sin embargo, con la dosis de 12,5 mg contenida en MICARDIS® PLUS no se han descrito efectos o éstos han sido mínimos. En algunos pacientes tratados con tiazidas puede aparecer hiperuricemia o desencadenarse una gota manifiesta.

Desequilibrio electrolítico: Los diuréticos tiazídicos pueden ser causa de desbalance de líquidos o electrolitos (hipokalemia, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica). Debe procederse a la determinación periódica de los electrolitos en suero a intervalos adecuados. Son signos de indicio de desbalance de líquidos o de electrolitos, la sequedad de boca, sed, astenia, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y trastornos gastrointestinales como náuseas y vómitos.

No obstante, el tratamiento conjunto con telmisartan podría reducir el riesgo de hipokalemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipokalemia es máximo en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis manifiesta, en pacientes que reciben una ingesta oral inadecuada de electrolitos y en pacientes tratados simultáneamente con corticoesteroides o corticotropina (ACTH). En contraste, debido al efecto antagonista sobre los receptores de la angiotensina II (AT 1), podría ocurrir hiperkalemia. Si bien no se ha documentado una hiperkalemia clínicamente significativa con MICARDIS® PLUS, los factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia incluyen insuficiencia renal y/o cardíaca y diabetes mellitus. Si se administran conjuntamente con MICARDIS® PLUS diuréticos ahorradores de potasio,

0520



PROYECTO DE PROSPECTO

ORIGINAL



suplementos de potasio o sustitutos de la sal conteniendo potasio, esto debe realizarse con precaución.

No existe evidencia de que MICARDIS® PLUS reduzca o prevenga la hiponatremia inducida por diuréticos. Por lo general el déficit de cloruro es leve y no suele requerir tratamiento. Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio, y causar elevaciones leves e intermitentes del calcio sérico en ausencia de un desorden conocido del metabolismo de calcio. Una marcada hipercalcemia puede evidenciar un hiperparatiroidismo encubierto. La administración de tiazidas debe interrumpirse antes de realizar las pruebas de la función paratiroidea. Las tiazidas también podrían provocar hipomagnesemia por aumento de su excreción urinaria.

Interacciones: ha sido reportado el incremento reversible en la concentración de litio y toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. También han sido reportados casos con antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo telmisartan. Además, la depuración de litio es reducida por las tiazidas, por lo que el riesgo de toxicidad del litio podría estar incrementado con MICARDIS® PLUS. La co-administración simultánea de MICARDIS® PLUS y litio sólo debe hacerse bajo supervisión médica. Se recomienda monitorizar los niveles de litio en pacientes tratados concomitantemente con MICARDIS® PLUS.

El tratamiento con drogas que disminuyen los niveles de potasio sérico (por ej.: otros diuréticos kaliuréticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, carbenoxolona, anfotericina, penicilina G sódica, ácido salicílico), o los aumentan (por ej.: suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio), podría provocar respectivamente, hipo o hiperkalemia. Si estas drogas van a prescribirse simultáneamente con MICARDIS® PLUS, se aconseja monitoreo de los niveles plasmáticos de potasio.

Se recomienda monitoreo periódico del nivel de potasio sérico en pacientes tratados con glucósidos digitálicos y antiarrítmicos y drogas que puedan inducir torsión de puntas.

Telmisartan podría incrementar el efecto de otros antihipertensivos.

La co-administración de telmisartan no resultó en una interacción de significancia clínica con: digoxina, warfarina, hidroclorotiazida, glibenclamida, ibuprofeno, paracetamol, simvastatina y amlodipina. Con digoxina se ha observado un incremento del 20% del promedio de los niveles plasmáticos valle (hasta 39% en un caso), con lo cual se debe considerar el monitoreo de la concentración plasmática de digoxina.

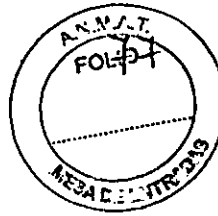
El tratamiento con antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluidos aspirina a régimen de dosis como antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos se podrían asociar a insuficiencia renal aguda en pacientes que están deshidratados. Compuestos que actúan en el sistema renina angiotensina como el telmisartan pueden tener efectos sinérgicos. La co-administración de AINEs pueden reducir la diuresis, la natriuresis y el efecto antihipertensivo de los diuréticos tiazídicos en algunos pacientes; en pacientes con deshidratación puede aumentar la posibilidad de desarrollar insuficiencia renal aguda. Pacientes que están recibiendo AINEs y MICARDIS® PLUS deben estar adecuadamente hidratados y se debe monitorear la función renal al comenzar el tratamiento conjunto. Telmisartan puede incrementar los efectos hipotensores de otros agentes antihipertensivos.

No han sido identificadas otras interacciones de significancia clínica.

En un estudio, la coadministración de telmisartan y ramipril llevaron al aumento de hasta 2,5 veces en el AUC₀₋₂₄ y C_{máx} del ramipril y ramiprilato. La relevancia clínica de esta observación es aún desconocida.

Farm. Valeria Mauro
Aporerada-Directora Técnica

0520



PROYECTO DE PROSPECTO

ORIGINAL



Drogas que podrían tener interacciones con diuréticos tiazídicos:

Alcohol, barbitúricos o narcóticos: pueden potenciar la hipotensión ortostática en caso de que ocurra.

Antidiabéticos (tanto orales como insulinas): pueden requerir un ajuste de la dosis de los mismos.

Metformina: puede haber un riesgo de acidosis láctica cuando se co-administra con hidroclorotiazida.

Colestiramina y colestipol: la absorción de hidroclorotiazida se altera en presencia de resinas de intercambio aniónico.

Glucósidos digitálicos: las tiazidas inducen hipokalemia o hipomagnesemia con lo que pueden favorecer arritmias inducidas por los digitálicos.

Aminas presoras (por ej.: noradrenalina): los efectos presores pueden disminuir.

Relajantes musculares (por ej.: tubocurarina): el efecto de los relajantes musculares se puede potenciar con la administración de hidroclorotiazida.

Tratamiento de la gota: puede ser necesario el ajuste de dosis de medicamentos uricosúricos, debido a que la hidroclorotiazida puede elevar la concentración plasmática de ácido úrico. La co-administración de tiazidas y allopurinol puede incrementar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a este último.

Sales de calcio: los diuréticos tiazídicos pueden aumentar los niveles de calcio en plasma por disminución de la excreción. Si se prescribe suplementos de calcio, los niveles plasmáticos del mismo deben ser monitoreados y se deberá ajustar la dosis en caso necesario.

Otras interacciones: el efecto hiperglucemiante de los beta-bloqueantes y diazóxido puede ser potenciado por las tiazidas.

Los anticolinérgicos (por ej.: atropina) pueden incrementar la biodisponibilidad de los diuréticos tipo tiazídicos por disminución de la motilidad intestinal y vaciamiento gástrico.

Las tiazidas pueden incrementar el riesgo de efectos adversos causados por amantadina.

Además pueden reducir la excreción renal de drogas citotóxicas (por ej.: ciclofosfamida, metotrexate), y potenciar los efectos de mielosupresión.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

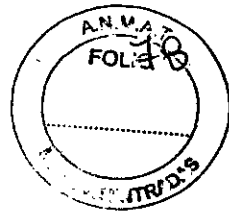
No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo y no debe iniciarse durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II, deberá interrumpirse inmediatamente y si es apropiado, deberá iniciarse una terapia alternativa. El uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Estudios preclínicos con telmisartan no indicaron efecto teratogénico, pero si mostraron fetotoxicidad.

Se sabe que la exposición a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre induce la fetotoxicidad en humanos (disminución de la función renal, oligohidramnios, retardo en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperkalemia).

Al menos que la continuación del tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II sea considerada como esencial, las pacientes que planeen quedar embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que posea un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique el embarazo, el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II debe ser detenido inmediatamente y si corresponde, se deberá comenzar con una terapia alternativa. Si hubiera habido exposición a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una ecografía de

0520

PROYECTO DE PROSPECTO

ORIGINAL

Boehringer
Ingelheim

chequeo de los riñones y cráneo. Los niños cuyas madres han tomado antagonistas de los receptores de la angiotensina II deben ser monitoreados de cerca por posible hipotensión. Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. Pueden ser causa de trastornos electrolíticos fetales y posiblemente de otras reacciones que se han producido en adultos. Se han notificado casos de trombocitopenia neonatal y de ictericia fetal o en el recién nacido a causa del tratamiento de la madre con tiazidas. Se desconoce si telmisartan pasa a la leche materna, por lo que se encuentra contraindicado en la lactancia. Estudios en animales han mostrado excreción del telmisartan en la leche. Las tiazidas aparecen en la leche y podrían inhibir la lactancia. Efectos sobre la capacidad para conducir y emplear maquinarias: No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Sin embargo, al conducir vehículos o manejar maquinaria se debe tener en cuenta que durante el tratamiento antihipertensivo ocasionalmente podrían ocurrir mareos y somnolencia.

Fertilidad:

No se han realizado estudios sobre la fertilidad en humanos.

No se observó un efecto del Telmisartán e Hidroclorotiazida en estudios preclínicos de fertilidad masculina y femenina.

REACCIONES ADVERSAS:

La incidencia general de eventos adversos reportada con MICARDIS® PLUS resultó comparable a la reportada para telmisartan solo en estudios randomizados y controlados incluyendo 1471 pacientes que recibieron telmisartan más HCTZ (835) o telmisartan (636). No se encontró relación entre efectos adversos y la dosis, ni tampoco correlación con género, edad o raza de los pacientes.

Las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos con telmisartan más HCTZ se enumeran a continuación, según órganos y sistemas involucrados. Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos con telmisartan más HCTZ pero esperadas durante el tratamiento con MICARDIS® PLUS, basado en la experiencia de telmisartan o HCTZ por separado, son detalladas a continuación:

Laboratorio: aumento de la creatinina, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la creatinina fosfoquinasa sanguínea, aumento del ácido úrico.

Trastornos cardíacos: arritmias cardíacas, taquicardia.

Trastornos del sistema nervioso: síncope, desvanecimiento, parestesias, trastornos del sueño, insomnio.

Trastornos oculares: visión anormal, visión borrosa transitoria.

Trastornos del oído y del laberinto: vértigo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: distress respiratorio (incluyendo neumonitis y edema pulmonar), disnea.

Trastornos gastrointestinales: diarrea, boca seca, flatulencia, dolor abdominal, constipación, dispepsia, vómitos, gastritis.

Trastornos hepato biliares: trastornos hepáticos, función hepática anormal. *

* La mayor parte de los casos de función hepática anormal / trastornos hepáticos se produjeron post-comercialización con telmisartan, en pacientes en Japón, por ser los que tienen más probabilidades de sufrir estas reacciones adversas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: angioedema (con desenlace fatal), eritema, prurito, rash, aumento de la transpiración, urticaria.

Trastornos músculo esqueléticos, del tejido conectivo y hueso: dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia, artralgia, dolor de piernas, calambres en las piernas.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: hipokalemia, hiponatremia, hiperuricemia

Infecciones e infestaciones: bronquitis, faringitis, sinusitis.

0520



PROYECTO DE PROSPECTO

ORIGINAL



Trastornos del sistema inmunológico: Exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico*.

* basado en la experiencia post-comercialización.

Trastornos vasculares: hipotensión (incluyendo hipotensión ortostática).

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: dolor de pecho, síntomas tipo influenza, dolor.

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas: Impotencia.

Trastornos psiquiátricos: Ansiedad, depresión.

Telmisartan:

Eventos adicionales reportados en estudios clínicos con monoterapia con telmisartan en la indicación de hipertensión o en pacientes de 50 años o mayores con alto riesgo de eventos cardiovasculares fueron los siguientes:

Infecciones e infestaciones: Sepsis, incluyendo eventos fatales, infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario (incluyendo cistitis).

Trastornos del sistema hematológico y linfático: anemia, trombocitopenia, eosinofilia.

Trastornos del sistema inmune: reacción anafiláctica, hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y la nutrición: hiperkalemia e hipoglucemia (en pacientes diabéticos).

Trastornos cardíacos: bradicardia.

Trastornos gastrointestinales: malestar gástrico.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eczema, erupción por fármacos, erupción tóxica de la piel.

Trastornos músculo esqueléticos, del tejido conectivo y hueso: artrosis, dolor de tendones (síntomas similares a la tendinitis).

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal incluyendo falla renal aguda.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: astenia (debilidad)

Laboratorio: descenso de la hemoglobina.

Hidroclorotiazida:

Los eventos adversos reportados con la monoterapia con hidroclorotiazida fueron los siguientes:

Infecciones e infestaciones: sialadenitis.

Trastornos del sistema hematológico y linfático: anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea, leucopenia, neutropenia / agranulocitosis, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune: reacciones anafilácticas, alergia.

Trastornos endocrinos: pérdida del control de la diabetes.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: causa o exacerba la depleción de volumen, desbalance electrolítico, anorexia, pérdida de apetito, hiperglucemia, hipercolesterolemia.

Trastornos psiquiátricos: nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso: mareos.

Trastornos oculares: xantopsia, miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo estrecho.

Trastornos vasculares: angeitis necrotizante (vasculitis).

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis, malestar gástrico.

Trastornos hepato biliares: ictericia (ictericia hepatocelular o colestática).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: necrólisis epidérmica tóxica, reacciones cutáneas similares al lupus eritematoso, vasculitis cutáneas, fotosensibilidad, reactivación del lupus eritematoso sistémico.

Trastornos músculo esqueléticos, del tejido conectivo y hueso: debilidad.

Trastornos renales y urinarios: nefritis intersticial, disfunción renal, glucosuria.

0520



PROYECTO DE PROSPECTO

ORIGINAL



**Boehringer
Ingelheim**

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: fiebre.
Laboratorio: aumento de los triglicéridos.

Sobredosificación

Hay disponible información limitada sobre el tratamiento de la sobredosis con este medicamento. Las manifestaciones de sobredosificación más prominentes con telmisartan son hipotensión y taquicardia; también ocurrió bradicardia.

La sobredosificación con hidroclorotiazida está asociada con depleción electrolítica (hipokalemia, hipocloremia) y deshidratación, resultado de una excesiva diuresis. El signo más común y síntoma de sobredosificación son las náuseas y somnolencia. La hipokalemia puede resultar en espasmos musculares y/o acentuación de las arritmias cardíacas asociadas con el uso concomitante de glicósidos digitálicos o ciertas drogas antiarrítmicas.

No obstante, se recomienda monitoreo estricto y tratamiento sintomático y de soporte dependiendo del tiempo desde la ingestión y severidad de los síntomas. Los electrolitos séricos y la creatinina deben ser monitoreados con frecuencia. Telmisartan no se elimina por hemodiálisis. El grado en que la hidroclorotiazida se elimina por hemodiálisis no ha sido aún establecido.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original para proteger de la humedad.
No almacenar a temperatura superior a 30° C.

PRESENTACION:

Envases con 28 comprimidos doble capa de 40/12,5 mg, 80/12,5 mg y 80/25 mg.

Bajo licencia de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Elaborado en: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Argentina

Importado por:

BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Av. del Libertador 7208, Buenos Aires – Argentina. Tel. (011)-4704-8333


Directora Técnica: Valeria Mauro, Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.899

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha última revisión:

2013 Boehringer Ingelheim, Argentina.
Todos los derechos reservados.


Farm. Valeria Mauro
Apoderada-Directora Técnica

0520

A.R.M.A.T.
Registro N° 109PROYECTO DE PROSPECTO

ORIGINAL

Boehringer
Ingelheim

-----Información al Paciente-----

¿Qué contiene cada comprimido de MICARDIS® PLUS?: Cada comprimido proporciona una dosis de 40mg/12,5mg u 80mg/12,5mg de telmisartan e hidroclorotiazida respectivamente.

¿Qué es y para qué se utiliza?: MICARDIS® PLUS es una asociación de dos principios activos, telmisartan e hidroclorotiazida en un comprimido. Ambos ayudan a controlar la presión arterial elevada.

- Telmisartan pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como antagonistas de los receptores de la angiotensina II. La angiotensina II es una sustancia presente en el organismo que estrecha los vasos sanguíneos (vasoconstricción), lo que en consecuencia produce un aumento de la presión arterial. Actúa bloqueando el efecto de esta sustancia (angiotensina II) ocasionando la relajación de los vasos sanguíneos y reduciendo de este modo, su presión arterial.
- Hidroclorotiazida pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como diuréticos tiazídicos que aumentan la eliminación de orina, produciendo una disminución de la presión arterial.

MICARDIS® PLUS se utiliza para el tratamiento de la presión arterial elevada (hipertensión arterial esencial) en pacientes cuya presión arterial no se controla suficientemente cuando se utilizan telmisartan o hidroclorotiazida por separado.

¿Cuándo NO tomar MICARDIS® PLUS?

- Si es alérgico o posee intolerancia al telmisartan o a cualquiera de los componentes restantes del comprimido (ver excipientes).
- Si es alérgico o posee intolerancia a la hidroclorotiazida o a otros medicamentos derivados de las sulfonamidas.
- Si está cursando el segundo o tercer trimestre del embarazo.
- Si está en período de lactancia (amamantando).
- El tratamiento con MICARDIS® PLUS no debería ser iniciado en el embarazo.
- Si tiene problemas graves en el hígado, como por ej. obstrucción biliar (problema en el drenaje de la bilis desde la vesícula biliar).
- Si padece alguna enfermedad grave en el riñón.
- Si su médico determina que tiene niveles bajos de potasio o niveles altos de calcio en sangre, que no mejoran con el tratamiento.
- Si esta en tratamiento y tiene diabetes mellitus o enfermedad del riñón.

Siempre debe comunicarle a su médico:

- Si padece presión arterial baja (hipotensión), que puede presentarse si está usted deshidratado (pérdida excesiva de agua corporal) o padece deficiencia de sales debido a un tratamiento con diuréticos, dieta baja en sodio, diarrea, vómitos o en tratamiento de hemodiálisis.
- Si padece enfermedad en el riñón o trasplante renal.
- Si padece estenosis de la arteria renal (estrechamiento de los vasos sanguíneos de uno o ambos riñones).
- Enfermedad del hígado.
- Problemas de corazón. ●

Farm. Valeria Mauro
Apoderada-Directora Técnica

PROYECTO DE PROSPECTO

ORIGINAL



Boehringer
Ingelheim

- Diabetes.
- Gota.
- Niveles elevados de aldosterona.
- Lupus eritematoso (enfermedad del sistema inmune).

El tratamiento con hidroclorotiazida puede causar un desequilibrio electrolítico en su cuerpo. Los síntomas característicos (del desequilibrio de líquido o electrolitos) incluyen sequedad de boca, debilidad, letargo (estado de somnolencia profunda y prolongada), inquietud, dolor o calambres musculares, náuseas y vómitos, fatiga de los músculos y un ritmo anormalmente rápido del corazón (más de 100 latidos por minuto). Si experimenta cualquiera de estos síntomas comuníquese a su médico.

Si va a ser sometido a una operación quirúrgica (cirugía) o a anestesia, debe informar que está tomando MICARDIS® PLUS.

La seguridad y eficacia de MICARDIS® PLUS no ha sido establecida aún en menores de 18 años de edad, por lo que no se recomienda su uso en esa población. Está indicado sólo para adultos.

Al igual que con todos los demás antagonistas de la angiotensina, telmisartan puede ser menos efectivo para disminuir la presión de la sangre en raza negra.

Siempre debe comunicarle a su médico si está utilizando medicamentos:

- Que contienen litio.
- Asociados con niveles bajos de potasio en sangre como por ej.: diuréticos, laxantes, corticosteroides, corticotropina (ACTH), anfotericina, penicilina G sódica, aspirina y sus derivados.
- Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal común que contienen potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina que pueden aumentar los niveles de potasio en sangre.
- Para el corazón (por ej.: digoxina, quinidina).
- Para trastornos mentales (por ej.: tioridazina, clorpromazina, levomepromazina)
- Otros utilizados para tratar la presión arterial alta, esteroides, analgésicos (por ej.: aspirina, ibuprofeno), medicamentos para el tratamiento del cáncer, gota, artritis y suplementos de vitamina D.

Tratamientos medicamentosos simultáneos: Comuníquese siempre a su médico si se encuentra utilizando o ha finalizado de utilizar recientemente otros medicamentos, inclusive los que no requieran de una receta para ser adquiridos. Su médico puede necesitar cambiar la dosis de esos otros medicamentos o tomar otras precauciones.

Otras precauciones:

- Es preferible no utilizar MICARDIS® PLUS durante los primeros tres meses del embarazo, por lo tanto, debe comunicarle a su médico si quiere quedar embarazada o si queda embarazada mientras lo está utilizando.
- No es probable que MICARDIS® PLUS afecte su capacidad para conducir o utilizar maquinaria, sin embargo durante el tratamiento, pueden aparecer ocasionalmente mareos y cansancio.
- MICARDIS® PLUS contiene lactosa y sorbitol, si usted tiene intolerancia a algunos azúcares, consulte a su médico antes de utilizar MICARDIS® PLUS.

0520

PROYECTO DE PROSPECTO ORIGINAL



¿Cómo usar MICARDIS® PLUS?

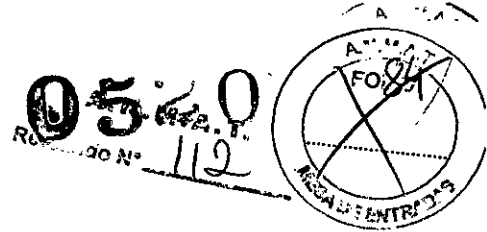
La dosis habitual de MICARDIS® PLUS es de un comprimido al día cada 24 horas. Puede tomarse junto con las comidas. En pacientes con problemas de hígado la dosis diaria no debe superar los 40mg. Si olvida tomar el medicamento, debe tomar la dosis tan pronto como lo recuerde en el mismo día. Si por el contrario, no toma su comprimido un día, tome su dosis usual al día siguiente. Nunca tome una dosis doble con el fin de compensar la dosis olvidada.

Posibles efectos adversos:

Al igual que todos los medicamentos, MICARDIS® PLUS puede tener efectos adversos, aunque solo algunas personas los padezcan. Se han descrito: alteraciones de laboratorio (aumento de la creatinina, aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la creatinina fosfoquinasa sanguínea, aumento del ácido úrico), alteración del ritmo/frecuencia cardíaco (arritmias cardíacas, taquicardia), pérdida brusca y transitoria de la conciencia, desvanecimiento, sensación de hormigueo (parestesias), trastornos del sueño, insomnio, visión anormal, visión borrosa transitoria, vértigo (falta de estabilidad por sensación de movimiento del entorno o de uno mismo), alteraciones respiratorias (incluyendo neumonitis y edema pulmonar, disnea, diarrea, boca seca, gases (flatulencias), dolor abdominal, constipación, ardor o acidez estomacal (dispepsia), vómitos, trastornos hepáticos (función hepática anormal), angioedema (hinchazón de los labios, cara lengua), trastornos de la piel (eritema, prurito, rash, aumento de la transpiración), picazón (urticaria), dolor de espalda, espasmos musculares, dolor muscular (mialgia), dolor articular (artralgia), dolor de piernas, calambres en las piernas, alteración de las sustancias de la sangre (hipokalemia, hiponatremia, hiperuricemia), infecciones (bronquitis, faringitis, sinusitis), trastornos de la presión arterial (hipotensión ortostática: disminución repentina de la presión arterial al querer incorporarse), dolor de pecho, síntomas tipo gripe, dolor, impotencia (incapacidad para obtener o mantener una erección), ansiedad, depresión.

En pacientes que toman solo telmisartan se han descrito adicionalmente: infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario (incluyendo cistitis), alteraciones de la sangre (anemia, trombocitopenia, eosinofilia), reacciones alérgicas (anafilaxia), aumento del potasio plasmático (hiperkalemia), e hipoglucemia (en pacientes diabéticos), trastornos cardíacos (bradicardia), malestar gástrico, alteraciones de piel (eczema, erupción por fármacos, erupción tóxica de la piel), dolor articular (artrosis), dolor de tendones (síntomas similares a la tendinitis), insuficiencia renal incluyendo falla renal aguda, (astenia) debilidad, alteraciones de laboratorio (descenso de la hemoglobina).

En pacientes que toman solo hidroclorotiazida se han descrito adicionalmente: inflamación de las glándulas salivales (sialadenitis), alteraciones de la sangre (anemia aplásica, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea, leucopenia, neutropenia / agranulocitosis, trombocitopenia), reacciones alérgicas (anafilaxia), pérdida del control de la diabetes (aumento de azúcar en sangre), reducción del volumen intravascular, desbalance electrolítico, pérdida de apetito, aumento de glucosa plasmática (hiperglucemia), aumento de colesterol plasmático (hipercolesterolemia), nerviosismo, mareos, visión amarilla de los objetos (xantopsia), dificultad en la visión para enfocar bien los objetos lejanos (miopía aguda) y enfermedad del ojo que cursa con dolor intenso (glaucoma agudo de ángulo estrecho), trastornos vasculares (angeitis necrotizante), trastornos gastrointestinales (inflamación del páncreas, malestar gástrico), ictericia (coloración amarilla de piel y/o de los ojos), formación de ampollas o descamación en la capa superficial de la piel (necrólisis epidérmica tóxica), reacciones cutáneas similares al lupus eritematoso, inflamación de los vasos sanguíneos en piel (vasculitis cutáneas), aumento de la sensibilidad a la luz del sol



PROYECTO DE PROSPECTO

ORIGINAL



(fotosensibilidad), reactivación del lupus eritematoso sistémico, debilidad, trastornos urinarios (nefritis intersticial, disfunción renal), aumento de glucosa en orina (glucosuria), fiebre, alteraciones de laboratorio (aumento de los triglicéridos).

Si considera que alguno de los efectos adversos que padece es grave, o si aprecia algún otro efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

SOBREDOSIFICACION:

Hay disponible información limitada sobre el tratamiento de la sobredosis con este medicamento. Las manifestaciones de sobredosificación más prominentes con telmisartan son hipotensión y taquicardia; también ocurrió bradicardia.

La sobredosificación con hidroclorotiazida está asociada con depleción electrolítica (hipokalemia, hipocloremia) y deshidratación, resultado de una excesiva diuresis. El signo más común y síntoma de sobredosificación son las náuseas y somnolencia. La hipokalemia puede resultar en espasmos musculares y/o acentuación de las arritmias cardíacas asociadas con el uso concomitante de glicósidos digitálicos o ciertas drogas antiarrítmicas. No obstante, se recomienda monitoreo estricto y tratamiento sintomático y de soporte dependiendo del tiempo desde la ingestión y severidad de los síntomas. Los electrolitos séricos y la creatinina deben ser monitoreados con frecuencia. Telmisartan no se elimina por hemodiálisis. El grado en que la hidroclorotiazida se elimina por hemodiálisis no ha sido aún establecido.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en su envase original para proteger de la humedad.
No almacenar a temperatura superior a 30° C.

PRESENTACION:

Envases con 28 comprimidos doble capa de 40/12,5 mg, 80/12,5 mg y 80/25 mg.

Bajo licencia de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Elaborado en: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Argentina:

Importado por:

BOEHRINGER INGELHEIM S.A.

Av. del Libertador 7208, Buenos Aires – Argentina. Tel. (011)-4704-8333

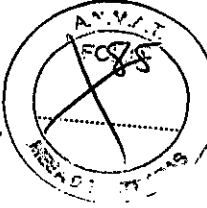
Directora Técnica: Valeria Mauro, Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.899

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"



Re: A.N.M.A.T. 052013



PROYECTO DE PROSPECTO

ORIGINAL



NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha última revisión: