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

DISPOSICIÓN N 7377

BUENOS AIRES, 28 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001721-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. representante en Argentina de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH. Ingelheim am Rhein. Alemania, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada MICARDIS / TELMISARTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 40 g; 80 g, aprobada por Certificado Nº 47.855.

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.

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

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 117 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada MICARDIS / TELMISARTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 40 g; 80 g, aprobada por Certificado Nº 47.855 y Disposición Nº 2005/99, propiedad de la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. representante en Argentina de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH. Ingelheim am Rhein. Alemania, cuyos textos constan de fojas 53 a 94.

DISPOSICIÓN Nº 7377

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2005/99 los prospectos autorizados por las fojas 53 a 66, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I 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 Nº 47.855 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-001721-11-1

DISPOSICIÓN Nº 7377

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº....7.3.7.7... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 47.855 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. representante en Argentina de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH. Ingelheim am Rhein. Alemania, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MICARDIS / TELMISARTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 40 g; 80 g.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 2005/99.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007443-98-4.-

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|---|---|---|
| Prospectos. | Anexo de Disposición N° 2511/09.- | Prospectos de fs. 53 a 94, corresponde desglosar de fs. 53 a 66.- |

El presente sólo tiene valor probatorio anexado 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 S.A. representante en Argentina de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH. Ingelheim am Rhein. Alemania, Titular del Certificado de Autorización Nº 47.855 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 28 OCT 2011, del mes de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-001721-11-1

DISPOSICIÓN Nº 7377

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

nc

----------Información al Profesional----------

**MICARDIS®**
**TELMISARTAN**
VENTA BAJO RECETA INDUSTRIA ALEMANA

**MICARDIS 40 mg**
**Cada comprimido contiene:**
Telmisartan 40 mg
en un excipiente de hidróxido sódico, polividona, meglumina, sorbitol, estearato magnésico, c.s.

**MICARDIS 80 mg**
**Cada comprimido contiene:**
Telmisartan 80 mg
en un excipiente de hidróxido sódico, polividona, meglumina, sorbitol, estearato magnésico, c.s.

**ACCION TERAPEUTICA:**
Antihipertensivo.

**INDICACIONES:**
Tratamiento de la hipertensión arterial esencial.
Prevención de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, en pacientes de 55 años de edad con riesgo elevado de enfermedad cardiovascular.

**ACCION FARMACOLOGICA:**
El telmisartan es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II, ($AT_1$) eficaz por vía oral. Telmisartan desplaza a la angiotensina II, con una afinidad muy elevada, de su lugar de unión al receptor subtipo $AT_1$, el cual es responsable de las acciones conocidas de la angiotensina II. Telmisartan no presenta ninguna actividad agonista parcial en el receptor $AT_1$. Telmisartan se une selectivamente al receptor $AT_1$ .La unión es de larga duración. Telmisartan no muestra afinidad 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 sobrestimulación por la angiotensina II cuyos niveles están aumentados por telmisartan. Los niveles plasmáticos de aldosterona son disminuidos por telmisartan. Telmisartan no inhibe la enzima convertidora de la angiotensina (quininasa II), enzima que también degrada la bradiquinina. Por lo tanto no es de esperar una potenciación de los efectos adversos mediados por la bradiquinina.
En el hombre, una dosis de 80mg de telmisartan inhibe casi completamente el aumento de la presión arterial producido por la angiotensina II. El efecto inhibidor se mantiene durante 24 horas y es todavía medible a las 48 horas.
Tratamiento de la hipertensión arterial esencial:
Después de la administración de la primera dosis de telmisartan el efecto antihipertensivo se hace evidente de manera gradual en el transcurso de 3 horas. La reducción máxima de la presión arterial se alcanza generalmente a las 4 semanas de iniciado el tratamiento y se mantiene en forma sostenida durante el tratamiento a largo plazo.
El efecto antihipertensivo permanece constante durante las 24 horas e incluye las últimas 4 horas antes de la siguiente dosis, tal como se demuestra por mediciones ambulatorias de la presión arterial. Esto fue confirmado mediante índices pico/valle por encima de 80 %, observados en estudios clínicos controlados de telmisartan vs. placebo.

Dr. Luis Hernán Ramírez
Apoderado
DNI 13.103.786

Hay una aparente tendencia a una relación de dosis a un tiempo de recuperación de la PAS basal. En este sentido los datos de la PAD son inconsistentes.
En pacientes hipertensos, telmisartan reduce tanto la presión sistólica como la diastólica, sin afectar el pulso. La eficacia antihipertensiva de telmisartan ha sido comparada con drogas antihipertensivas como amlodipino, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida, losartan, lisinopril, ramipril y valsartan.
Después de la interrupción brusca del tratamiento con telmisartan, la presión arterial retorna gradualmente a los valores pre-tratamiento durante un período de varios días, sin evidencia de hipertensión de rebote.
En diferentes estudios clínicos, el tratamiento con telmisartan se ha asociado a reducciones estadísticamente significativas del volumen del ventrículo izquierdo y del índice de masa del ventrículo izquierdo en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.
El tratamiento con telmisartan ha mostrado en ensayos clínicos (incluyendo comparadores como losartan, ramipril y valsartan) estar asociado con una reducción estadísticamente significativa en la proteinuria (incluyendo microalbuminuria y macroalbuminuria) en pacientes con hipertensión y nefropatía diabética.
La incidencia de tos seca fue significativamente menor en pacientes tratados con telmisartan vs. los tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, en estudios clínicos controlados.
Prevención de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares
En el ensayo clínico denominado **ONTARGET** (**ON**going **T**elmisartán **A**lone and in Combination with **R**amipril **G**lobal **E**ndpoint **T**rial) se compararon los efectos de telmisartan, ramipril y de la combinación de telmisartan y ramipril, sobre los resultados de eventos cardiovasculares, en 25620 pacientes de 55 años de edad o mayores, con antecedentes de enfermedad arterial coronaria, ataque cerebrovascular, enfermedad vascular periférica o diabetes mellitus acompañada de evidencia de daño de órganos terminales (por ejemplo, retinopatía, hipertrofia del ventrículo izquierdo, macroalbuminuria o microalbuminuria), los cuales representan una amplia fracción de pacientes con riesgo cardiovascular alto.
Los pacientes fueron asignados al azar a uno de los tres grupos de tratamiento siguientes: 80 mg de telmisartan (n = 8542), 10 mg de ramipril (n = 8576) o la combinación de 80 mg de telmisartan más 10 mg de ramipril (n = 8502), y recibieron seguimiento durante un lapso de observación promedio de 4,5 años. En la población estudiada hubo 73% de varones, 74% de caucásicos y 14% de asiáticos, y el 43% de los individuos tenía 65 años de edad o más. Casi el 83% de los pacientes asignados al azar presentaba hipertensión arterial: en el momento de la asignación aleatoria, el 69% de los pacientes tenía antecedente de hipertensión y un 14% adicional presentó valores de presión arterial por encima de 140/90 mm Hg. Al inicio del ensayo, el porcentaje total de pacientes con historia clínica de diabetes era 38%, y un 3% adicional presentaba niveles plasmáticos elevados de glucosa en ayunas. El tratamiento inicial incluyó la administración de ácido acetilsalicílico (76%), estatinas (62%), bloqueadores de los receptores adrenérgicos beta (57%), bloqueadores de los canales de calcio (34%), nitratos (29%) y diuréticos (28%).
La variable primaria de análisis fue una combinación de muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, ataque cerebrovascular no fatal u hospitalización debido a insuficiencia cardíaca congestiva.
La adhesión al tratamiento fue mejor con telmisartan que con ramipril o con la combinación de telmisartan y ramipril, aunque la tolerancia al tratamiento había sido previamente evaluada en la población del estudio con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. El análisis de los eventos adversos que condujeron a la interrupción permanente del tratamiento, así como el de los eventos adversos serios, demostraron que la tos y el angioedema fueron reportados con menos frecuencia en los pacientes tratados con telmisartan que en los que recibieron ramipril, mientras que la hipotensión se informó con más frecuencia entre los pacientes tratados con telmisartan.

Dr. Luis Hernán Ramírez
Apoderado
DNI 13.103.786

Telmisartan tuvo similar eficacia que ramipril para disminuir la variable primaria de análisis. La incidencia de la variable primaria de análisis fue similar en los grupos que recibieron telmisartan (16,7%), ramipril (16,5%) y la combinación de telmisartan y ramipril (16,3%). El cociente de riesgo para telmisartan vs. ramipril fue 1,01 (IC del 97,5%: 0,93; 1,10; p (no inferioridad) = 0,0019). Se determinó que el efecto del tratamiento persistió luego de correcciones según las diferencias en la presión arterial sistólica al inicio del estudio, y también con el transcurso del tiempo. No hubo ninguna diferencia en la variable primaria de análisis según la edad, el género, la raza, la medicación o las enfermedades subyacentes, al inicio del ensayo.
Además, telmisartan resultó similarmente efectivo que ramipril acorde a diversas variables secundarias de análisis preespecificadas, incluido un criterio de valoración combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y ataque cerebrovascular no fatal, que constituyó la variable primaria de análisis en el ensayo de referencia **HOPE** (The **H**eart **O**utcomes **P**revention **E**valuation Study), en el cual se investigó el efecto de ramipril en comparación con placebo. El cociente de riesgo para telmisartan vs. ramipril según este criterio de valoración, en el ensayo ONTARGET, fue 0,99 (IC del 97,5%: 0,90; 1,08; p (no inferioridad) = 0,0004).
La combinación de telmisartan con ramipril no aportó ningún beneficio adicional al uso de ramipril o telmisartan solos. Además, en el grupo que recibió tratamiento combinado hubo incidencia significativamente mayor de hiperkalemia, insuficiencia renal, hipotensión y síncope. Por lo tanto, en esa población de pacientes, no se recomienda utilizar la combinación de telmisartan con ramipril.

Población pediátrica
Los efectos sobre el descenso de la presión arterial con dos dosis de telmisartan fueron evaluados en pacientes hipertensos de 6 a <18 años (n = 76) luego de tomar 1 mg/kg (n = tratado a 30) o 2 mg/kg (n = 31 tratados) de telmisartan durante un período de tratamiento de cuatro semanas. Luego del ajuste de los efectos según grupo de edad y presión arterial sistólica basal, los valores promedio placebo-corregidos con el cambio de la presión arterial basal (objetivo primario) fueron de, 8,5 mmHg en el grupo de 2 mg/kg con terlmisartan, y de -3,6 mmHg en el grupo de 1 mg/kg con telmisartan. El ajuste de placebo-corregido con el cambio de la presión arterial diastólica basal fue de 4,5 mmHg y -4,8 mmHg en los grupos de 1 mg/kg y 2 mg/kg con telmisartan, respectivamente. El cambio fue dosis dependiente. El perfil de seguridad fue comparable al observado en adultos.

**FARMACOCINETICA:**
***Absorción:*** La absorción del telmisartan es rápida aunque la cantidad absorbida varía. La biodisponibilidad absoluta media para telmisartan es de aproximadamente el 50%. Cuando telmisartan se toma con alimentos, la reducción del área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo ($AUC_{0-\infty}$) de telmisartan varía de aproximadamente 6% (dosis de 40mg) a aproximadamente el 19% (dosis de 160mg). A las 3 horas de la administración, las concentraciones plasmáticas son similares si telmisartan se toma en ayunas o con alimento.

No es de esperar que la pequeña disminución del AUC provoque una disminución de la eficacia terapéutica.

Se observaron diferencias en las concentraciones plasmáticas con respecto al sexo (género), siendo la $C_{max}$ y la AUC aproximadamente 3 y 2 veces mayores, respectivamente, en las mujeres en comparación con los varones, sin una influencia relevante en la eficacia.

Dr. Luis Hernán Ramírez
Apoderado
DNI 13.103.786

7377 FOLIO 56 MESA DE ENTRADAS

***Distribución:*** El telmisartan se une en una alta proporción a las proteínas plasmáticas (> 99,5 %), principalmente a la albúmina y a la glicoproteína alfa-1 ácida. El volumen de distribución aparente medio en el estado de equilibrio es de aproximadamente 500 L.

***Metabolismo:*** El telmisartan se metaboliza por conjugación al glucurónico. No se ha demostrado actividad farmacológica para el conjugado.

***Eliminación:*** El telmisartan se caracteriza por una farmacocinética de biotransformación biexponencial con una vida media de eliminación terminal de más de 20 horas. La concentración plasmática máxima ($C_{max}$) y, en menor grado, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) aumentan, de forma no proporcional, con la dosis. No hay evidencia de acumulación clínicamente destacable de telmisartan cuando se toma a la dosis recomendada. Después de la administración oral (e intravenosa), telmisartan se excreta de forma casi exclusiva por las heces principalmente como compuesto inalterado. La excreción urinaria acumulativa es menor al 2% de la dosis. La depuración plasmática total ($CL_{tot}$) es elevada (aproximadamente 900 ml/min) si se compara con el flujo sanguíneo hepático (alrededor de 1.500 ml/min).

***Grupos especiales de población***
***Pacientes ancianos:*** La farmacocinética de telmisartan no difiere entre los pacientes jóvenes y los ancianos.

***Pacientes con insuficiencia renal:*** Se observaron concentraciones plasmáticas inferiores en pacientes con insuficiencia renal sometidos a diálisis. El telmisartan se une en forma elevada a las proteínas plasmáticas, por lo cual, en pacientes con insuficiencia renal no puede ser eliminado por diálisis. La vida media de eliminación no varía en pacientes con insuficiencia renal.

***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.

Población pediátrica:
La farmacocinética de dos dosis de telmisartan fue evaluada como un objetivo secundario en pacientes hipertensos (n = 57) de 6 a <18 años luego de tomar 1 mg/kg o 2 mg/kg de telmisartan durante un periodo de tratamiento de cuatro semanas. Los objetivos farmacocinéticos incluyeron la determinación del estado estacionario de telmisartán en niños y adolescentes, y la investigación de las diferencias relacionadas con la edad. Aunque el estudio fue demasiado pequeño para una evaluación significativa de la farmacocinética en niños menores de 12 años de edad, los resultados fueron consistentes con los hallazgos en adultos y en confirmar la no linealidad de telmisartan, en particular para la $C_{max}$.

## TOXICOLOGÍA

En estudios preclínicos de seguridad, dosis que producían una exposición comparable a la del rango terapéutico clínico, ocasionaron una reducción de los parámetros de la serie roja (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito) y alteraciones en la hemodinamia renal (aumento del nitrógeno ureico y de la creatinina en sangre), así como aumento del potasio sérico en animales normotensos. En perros, se observó dilatación tubular renal y atrofia. También se detectaron lesiones de la mucosa gástrica (erosión, úlceras o inflamación) en ratas y en perros. Estos defectos indeseables mediados farmacológicamente, conocidos a partir de estudios preclínicos con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y

Dr. Luis Hernán Ramírez
Apoderado
DNI 13.103.786

7377 57 FOJA DE ENTRADAS

antagonistas de la angiotensina II, se evitaron mediante la administración suplementaria de solución salina oral.

En ambas especies se observó una actividad aumentada de la renina plasmática e hipertrofia/hiperplasia de las células yuxtaglomerulares renales. Estas alteraciones, que constituyen también un efecto de clase de los inhibidores de la enzima convertidota de la angiotensina y otros antagonistas de la angiotensina II, no parecen tener significancia clínica.

Estudios en animales indicaron cierto potencial peligroso de telmisartan en el desarrollo postnatal de la descendencia: peso corporal inferior, retraso en abrir los ojos, mortalidad más elevada.

No hubo evidencia de mutagenicidad ni actividad clastogénica relevante en los estudios *in vitro*, ni evidencia de carcinogenicidad en ratas y ratones.

**DOSIFICACION. MODO DE ADMINISTRACION:**
**Tratamiento de la hipertensión arterial esencial:**
*Adultos:* La dosis recomendada es de 40 mg en una sola administración diaria.
El comprimido no debe ser fraccionado. Ingerir inmediatamente después de extraído de su envase original.
En los casos en que no se logra el requerido descenso de presión arterial, puede aumentarse la dosis de telmisartan hasta un máximo de 80 mg en una sola administración diaria.
Alternativamente, telmisartan puede administrarse en combinación con diuréticos tiazídicos, por ej. hidroclorotiazida, lo que ha demostrado tener un efecto coadyuvante en el descenso de la presión arterial.
Si se considera necesario aumentar la dosis de telmisartan ha de tenerse en cuenta que el efecto antihipertensivo máximo se alcanza generalmente en 4 a 8 semanas de iniciado el tratamiento.
En pacientes con hipertensión severa, el tratamiento con telmisartan a dosis de hasta 160 mg (solo o en combinación con hidroclorotiazida 12,5 - 25 mg) por día, resultó efectivo y bien tolerado.

**Prevención de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular**
La dosis recomendada es 80 mg, una vez por día. Se desconoce si dosis menores a 80 mg son efectivas para prevenir la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares.
Cuando se inicia el tratamiento con telmisartán para prevenir la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares, es aconsejable monitorear la presión arterial y puede ser necesario ajustar la dosis de medicamentos que la disminuyan, si corresponde.

Telmisartan puede ingerirse durante o lejos de las comidas.

**Grupos especiales**
**Pacientes con insuficiencia renal:** No se requieren cambios en la posología en caso de pacientes con insuficiencia renal, incluídos aquellos que reciben hemodiálisis. Telmisartan no se elimina de la sangre por diálisis.
**Pacientes con insuficiencia hepática:** En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, la dosis de telmisartan no debe exceder los 40 mg en una sola administración diaria.
**Pacientes ancianos:** No es necesario un ajuste de dosis.
**Pacientes pediátricos y adolescentes:**-La seguridad y eficacia en niños menores de 18 años de edad aún no ha sido establecida.

Dr. Luis Hernán Ramírez
Apoderado
DNI 13.103.786

**CONTRAINDICACIONES:**
Hipersensibilidad a alguno de los componentes de MICARDIS®.
Segundo y tercer trimestres del embarazo.
Lactancia.
Obstrucción biliar.
Patología hepática severa.
En caso de condición hereditaria rara la cual puede ser incompatible con excipientes del producto (ver "advertencias y precauciones") el uso del producto está contraindicado.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**
***Embarazo:***
Los antagonistas de los receptores de angiotensina II no deben ser iniciados durante el embarazo.
A menos que la terapia con antagonista de los receptores de la angiotensina II se considere esencial, los pacientes que planean quedar en embarazo deben ser cambiados a otra alternativa de tratamiento antihipertensivo el cual tenga establecido un perfil de seguridad para su uso en el embarazo.
Cuando se diagnostica un embarazo, el tratamiento con antagonistas de los receptores de la angiotensina II debería ser suspendido inmediatamente, y en su caso, un tratamiento alternativo debe iniciarse.
***Hipertensión renovascular:***
Se produce un aumento del riesgo de hipotensión arterial e insuficiencia renal cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de la arteria renal, o bien estenosis de la arteria de un riñón funcionante único, son tratados con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona.
***Insuficiencia renal y Transplante renal:***
Cuando MICARDIS® se administra a pacientes con insuficiencia renal se recomienda efectuar controles periódicos de los niveles plasmáticos de potasio y creatinina.
No hay experiencia con la administración de MICARDIS® a pacientes con transplante renal reciente.
***Disminución del volumen plasmático:***
En los pacientes que presentan disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio en plasma debido a tratamiento diurético intensivo, dieta restrictiva en sal, diarrea o vómitos, puede presentarse hipotensión arterial, especialmente luego de la primera dosis. Por ello, en estas condiciones, especialmente en casos de disminución del volumen plasmático o de la concentración de sodio, deben corregirse dichos trastornos antes de iniciar el tratamiento con MICARDIS®.
***Bloqueo dual del sistema renina - angiotensina -aldosterona:***
Como consecuencia de la inhibición del sistema renina - angiotensina -aldosterona se han descripto 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) a un antagonista del receptor de angiotensina II) deberá ser entonces limitado a casos individualmente definidos, con un monitoreo estrecho de la función renal.

***Otras patologías que cursan con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:***
Los pacientes en quienes el tono vascular y la función renal dependen predominantemente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (pacientes con insuficiencia cardíaca

Dr. Luis Hernán Ramírez
Apoderado
DNI 13.103.786

7377 FOLIO 39 MESA DE ENTRADAS

congestiva severa o patología renal concomitante, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con fármacos que afectan este sistema han sido asociados con hipotensión aguda, hiperazoemia, oliguria y raramente insuficiencia renal aguda.

***Aldosteronismo Primario:***

Este tipo de pacientes generalmente no responde a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por ello en este caso no se recomienda la administración de MICARDIS®.

***Estenosis de la válvula aórtica y mitral, cardiomiopatía obstructiva hipertrófica:***

En estos casos, y al igual que con otros vasodilatadores, se indica especial precaución.

***Hiperkalemia:***

Durante el tratamiento con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, podría presentarse hiperkalemia, especialmente en presencia de alteración de la función renal y/o insuficiencia cardíaca. Se recomienda efectuar, en caso de pacientes con riesgo, controles de potasemia.

En base a la experiencia con fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina, con el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal a base de potasio u otros productos medicinales que pueden producir aumento del potasio (heparina, etc.), puede presentarse un aumento en los niveles plasmáticos de potasio. Por esta razón, la administración de estos fármacos con MICARDIS® debe hacerse con prudencia.

***Alteraciones en el funcionamiento hepático:***

La mayor parte del telmisartan se elimina por la bilis, razón por la cual, los pacientes con trastornos obstructivos biliares o insuficiencia hepática grave pueden presentar un retardo en su eliminación. MICARDIS® debe ser indicado con precaución en estos pacientes.

***Sorbitol:***

Este producto contiene 338 mg de sorbitol por la máxima dosis diaria recomendada. Pacientes con condición hereditaria rara de intolerancia a la fructosa no deberían tomar este medicamento.

***Otros:***

Tal como ocurre con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los antagonistas específicos de los receptores de la angiotensina II, incluido MICARDIS® son aparentemente menos efectivos para bajar la presión arterial en pacientes de raza negra, posiblemente debido a una mayor prevalencia de bajos niveles de renina en la población hipertensa negra.

Al igual que con cualquier otro fármaco antihipertensivo, la disminución excesiva de la presión sanguínea en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular isquémica puede producir infarto de miocardio o ataque cerebrovascular.

**INTERACCIONES:**

MICARDIS® puede aumentar el efecto de otros antihipertensivos.

No se han identificado otras interacciones clínicamente significativas.

La coadministración de telmisartan no resultó en una interacción de significancia clínica con digoxina, warfarina, hidroclorotiazida, glibenclamida, ibuprofeno, paracetamol, simvastatin y amlodipina.

En pacientes a quienes se coadministró digoxina se observó un aumento del 20% del promedio de los niveles plasmáticos valle (39% en un caso), por lo cual se aconseja monitorear los niveles plasmáticos de digoxina.

En un estudio, la coadministración de telmisartan y ramipril llevaron al aumento de hasta 2,5 veces en el $AUC_{0-24}$ y $C_{máx}$ del ramipril y ramiprilato. La relevancia clínica de esta observación es aún desconocida.

Se ha reportado toxicidad y aumentos reversibles de la concentración plasmática de litio en caso de administración concomitante con inhibidores de la enzima convertidora de

Dr. Luis Hernán Ramírez
Apoderado
DNI 13.103.786

7377 60 MESA DE ENTRADAS

angiotensina. Casos también han sido reportados con antagonistas del receptor de la angiotensina II, incluyendo MICARDIS®. Por lo tanto, en caso de coadministración con litio, se aconseja monitorear los niveles plasmáticos de litio.
El tratamiento con Antiinflamatorios no Esteroideos -AINEs-, (por ejemplo el ácido acetil salicílico a régimen de dosis como antiinflamatorio, inhibidores de la COX-2 y Antiinflamatorios No Esteroides no-selectivos) puede generar insuficiencia renal aguda en pacientes con deshidratación. Compuestos que actúan sobre el Sistema Renina –Angiotensina, como telmisartan, pueden tener efectos sinérgicos.
Pacientes que reciben AINEs y MICARDIS® deben ser correctamente hidratados y se debe monitorear la función renal al iniciar el tratamiento conjunto.

Se ha reportado una reducción del efecto antihipertensivo en fármacos como telmisartan, durante el uso combinado con AINEs, por inhibición del efecto vasodilatador de las prostaglandinas.

***Fertilidad, embarazo y lactancia:***
No se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el primer trimestre de embarazo.
El uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II esta 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 uso de antagonistas de los receptores de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad en humanos (disminución de la función renal, oligohidramnios, retardo de la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperkalemia).
A 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 chequeo de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres han tomado antagonistas de los receptores de la angiotensina II deben ser monitoreados de cerca por la hipotensión.
Dado que no se sabe si MICARDIS® se excreta en la leche materna, su administración está contraindicada durante la lactancia. Estudios en animales han mostrado la excreción de telmisartan en la leche.

Fertilidad:
No se han realizado estudios sobre la fertilidad en humanos. Estudios preclinicos con MICARDIS® no han mostrado efectos sobre la fertilidad.

***Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias:*** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias. Sin embargo, al conducir vehículos o manejar maquinaria, se debe tener en cuenta que con el tratamiento antihipertensivo pueden producirse ocasionalmente mareos o somnolencia.

Dr. Luis Hernán Ramírez
Apoderado
DNI 13.103.786

**EVENTOS ADVERSOS:**
En los ensayos clínicos controlados realizados en pacientes tratados debido a hipertensión arterial, la incidencia global de eventos adversos reportados con telmisartan (41,4%) fue similar a la informada por quienes recibieron placebo (43,9%). La incidencia de eventos adversos no estuvo relacionada con la dosis y no mostró correlación con el género, edad o raza (etnia) de los pacientes.

El perfil de seguridad de MICARDIS® en pacientes tratados para prevenir la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares fue concordante con el obtenido en los pacientes hipertensos.

Las reacciones adversas medicamentosas que se mencionan a continuación, se recopilaron a partir de ensayos clínicos controlados realizados con pacientes tratados a causa de hipertensión, y de reportes poscomercialización. El listado también considera los eventos adversos serios y los eventos adversos que condujeron a interrumpir la terapia, informados en tres ensayos clínicos a largo plazo, que incluyeron 21642 pacientes tratados con telmisartan para la prevención de la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares, por encima de seis años.

Infecciones e infestaciones: sepsis, que incluyen desenlaces fatales, infecciones del tracto respiratorio superior y 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 psiquiátricos: ansiedad, insomnio y depresión
Trastornos del sistema nervioso: síncope (desvanecimiento).
Trastornos oculares: visión anormal
Trastornos del oído y del laberinto: vértigo.
Trastornos cardiacos: bradicardia, taquicardia.
Trastornos vasculares: hipotensión, hipotensión ortostática.
Trastornos respiratorios: disnea.
Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, flatulencia, malestar estomacal, vómitos.
Trastornos hepato biliares: función hepática anormal / trastornos hepáticos *.
* La mayor parte de los casos de función hepática anormal / trastornos hepáticos se produjeron pos comercialización con telmisartan, en pacientes en Japón, por ser los que tienen más probabilidades de sufrir estas reacciones adversas..
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: angioedema (con desenlace fatal), eczema, eritema, prurito, hiperhidrosis, urticaria, erupción producida por medicamentos, erupción tóxica, rash
Trastornos músculo-esquelético, tejido conectivo y tejido óseo: artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares (calambres en las piernas) o dolor en las extremidades (dolor de piernas), mialgia, dolor en los tendones (síntomas tipo tendinitis).
Trastornos renales y del tracto urinario: Insuficiencia renal incluyendo falla renal aguda
Trastornos generales: dolor torácico, síntomas tipo gripe, astenia (debilidad).

Laboratorio: descenso de la hemoglobina, aumento del ácido úrico sanguíneo, de la creatinina sanguínea, aumento de la enzimas hepáticas, aumento de la creatinina fosfoquinasa (CPK) sanguínea.

**SOBREDOSIFICACION:**
Hay información disponible limitada en relación a la sobredosificación en humanos. Las manifestaciones más prominentes de sobredosificación con telmisartan fueron hipotensión y taquicardia, también ha ocurrido bradicardia.

Dr. Luis Hernán Ramírez
Apoderado
DNI 13.103.786

7377 FOLIO 62 MESA DE ENTRADAS

En caso de hipotensión sintomática, debe instaurarse un tratamiento de soporte. El telmisartan no se elimina por hemodiálisis.
"Ante esta eventualidad concurrir al hospital 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 el producto de la humedad.
No almacenar a temperatura superior a 30° C.

**PRESENTACION:**
Envases con 28 comprimidos de 40 y 80 mg.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 47.855

Bajo licencia de:
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Elaborado en: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Alemania.
Fraccionado y empacado en: Boehringer Ingelheim do Brasil, Quimica e Farmaceutica Ltda. – Rod. Regis Bittencourt (BR 116), Km. 286 – Itapecerica da Serra –SP – Técn. resp.: Farm. Laura M. Spinosa Ramos –CRF – SP N° 6870 – CNPJ/MF N° 60.831.658/0021-10

Importado por:
**Argentina**
BOEHRINGER INGELHEIM S.A.
Av. Del Libertador 7208, Buenos Aires. Tel. (011)-4704-8333

Directora Técnica: Farm. Romina Farrú
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 47.855

**NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS**
**Fecha de última revisión:**

Dr. Luis Hernán Ramírez
Apoderado
DNI 13.103.786

----------Información al Paciente----------

**MICARDIS®**
**TELMISARTAN**
VENTA BAJO RECETA INDUSTRIA ALEMANA

**MICARDIS® 40 mg**
**Cada comprimido contiene:**
Telmisartan 40 mg
en un excipiente de hidróxido sódico, polividona, meglumina, sorbitol, estearato magnésico, c.s.

**MICARDIS® 80 mg**
**Cada comprimido contiene:**
Telmisartan 80 mg
en un excipiente de hidróxido sódico, polividona, meglumina, sorbitol, estearato magnésico, c.s.

**¿Qué contiene cada comprimido de MICARDIS®?**: Cada comprimido proporciona una dosis de 40 u 80 mg de telmisartan.

**¿Qué es y para qué se utiliza?:** MICARDIS® pertenece a un grupo de medicamentos que actúan sobre una sustancia presente en el organismo (angiotensina II) que estrecha los vasos sanguíneos, lo que en consecuencia produce un aumento de la presión arterial. MICARDIS® actúa bloqueando el efecto de esta sustancia (angiotensina II) ocasionando la relajación de los vasos sanguíneos y reduciendo de este modo, la presión arterial.
MICARDIS® comprimidos se utiliza para el tratamiento de la presión arterial elevada, también conocida como "hipertensión esencial".
MICARDIS® también se utiliza para la prevención de la morbilidad (proporción de personas que enferman en un lugar durante un periodo de tiempo determinado) y la mortalidad cardiovascular, en pacientes de 55 años de edad con riesgo elevado de enfermedad cardiovascular.

**¿Cuándo NO tomar MICARDIS®?**
- Si es alérgico o posee intolerancia al principio activo (telmisartan) o a cualquiera de los componentes restantes del comprimido, incluído condiciones hereditarias raras (ver excipientes).
- Si está cursando el segundo o tercer trimestre del embarazo
- Si está en periodo de lactancia (amamantando)
- Si padece obstrucción biliar (problema en el drenaje de la bilis desde la vesícula biliar)
- Si padece alguna enfermedad grave del hígado
- El tratamiento con MICARDIS® no debería ser iniciado en el embarazo

La seguridad y eficacia de MICARDIS® 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.

**Tenga especial cuidado con MICARDIS®**
- si presenta enfermedad del riñón o se le ha practicado un trasplante de riñón
- si presenta enfermedad del hígado

Dr. Luis Hernán Ramírez
Apoderado
DNI 13.103.786

7377 64 DE ENTRADAS

- si presenta vómitos o diarrea excesivos
- si presenta problemas de corazón
- si presenta niveles de aldosterona elevados

**Siempre debe comunicarle a su médico:**
- si se encuentra siguiendo una dieta baja en sal
- si presenta intolerancia a la fructosa
- si tiene conocimiento de poseer niveles elevados de potasio en sangre

**Tratamientos medicamentosos simultáneos:** Comuníquele 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.
- si usted se encuentra bajo tratamiento con litio, se aconseja monitorear periodocamente sus niveles plasmáticos.

**Otras precauciones:**
- es preferible no utilizar MICARDIS® 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® afecte a su capacidad para conducir o utilizar maquinaria, sin embargo durante el tratamiento, pueden aparecer ocasionalmente mareos y cansancio

**¿Cómo usar MICARDIS®?**
**Tratamiento de la hipertensión arterial**
La dosis habitual de MICARDIS® para la mayoría de los pacientes es de un comprimidos de 40mg, administrados una vez al día (esta dosis controla la presión arterial a lo largo de 24hs). En los casos en que no se logra el requerido descenso de presión arterial, puede aumentarse la dosis hasta un máximo de 80 mg en una sola administración diaria.
No obstante, su médico podrá recomendarle, de acuerdo a sus necesidades particulares, modificar esta dosis.
En pacientes con problemas de hígado la dosis diaria no debe superar los 40mg.

**Prevención de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular**
La dosis recomendada es 80 mg, una vez por día. Se desconoce si dosis menores a 80 mg son efectivas para prevenir la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares. No obstante, su médico podrá recomendarle, de acuerdo a sus necesidades particulares, modificar esta dosis, si corresponde.

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.

MICARDIS® puede tomarse junto con las comidas.

**Posibles efectos adversos:**
Al igual que todos los medicamentos, MICARDIS® puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los padezcan.
Se han descripto: sepsis, incluyendo casos fatales, infecciones urinarias (incluyendo cistitis), infecciones del tracto respiratorio superior, alteraciones de la sangre (anemia, trombocitopenia, eosinofilia), reacciones alérgicas (anafilaxia), aumento de potasio en sangre (hiperkalemia),

Dr. Luis Hernán Ramírez
Apoderado
DNI 13.103.786

7377 FOLIO 65 MESA DE ENTRADAS

hipoglucemia (en pacientes diabéticos), ansiedad, insomnio, depresión, desvanecimiento (síncope), alteraciones visuales, vértigo (falta de estabilidad por sensación de movimiento del entorno o de uno mismo), alteración en el ritmo/frecuencia cardíacos (bradicardia, taquicardia), alteración de la presión arterial (hipotensión ortostática: disminución repentina de la presión arterial al querer incorporarse), alteración de la respiración (disnea), dolor abdominal, diarrea, boca seca, ardor o acidez estomacal (dispepsia), gases (flatulencia), malestar gástrico, vómitos, alteración de la función hepática, trastornos hepáticos, acumulación de líquido (angioedema), eczema, eritema, picazón (prurito), exceso de sudoración (hiperhidrosis), urticaria (áreas de la piel roja, inflamada y que produce picazón), erupción producida por drogas, erupción tóxica, rash, dolor articular (artralgia), dolor de espalda, espasmos musculares (calambres en la piernas) o dolor en las extremidades (dolor de piernas), dolor muscular (mialgia), dolor en los tendones (síntomas similares a la tendinitis), insuficiencia renal incluyendo falla renal aguda, dolor de pecho, síntomas tipo gripe, astenia (debilidad, cansancio), alteraciones de sustancias de la sangre (descenso de la hemoglobina, aumento del ácido úrico sanguíneo, de la creatinina sanguínea, aumento de la enzimas hepáticas, aumento de la creatinina fosfoquinasa (CPK) sanguínea).
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 información disponible limitada en relación a la sobredosificación en humanos. Las manifestaciones más prominentes de sobredosificación con telmisartan fueron hipotensión y taquicardia, también ha ocurrido bradicardia.
En caso de hipotensión sintomática, debe instaurarse un tratamiento de soporte. El telmisartan no se elimina por hemodiálisis.
"Ante esta eventualidad concurrir al hospital 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 el producto de la humedad.
No almacenar a temperatura superior a 30° C.

**PRESENTACION:**
Envases con 28 comprimidos de 40 y 80 mg.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 47.855

Bajo licencia de:
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Elaborado en: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Alemania.
Fraccionado y empacado en: Boehringer Ingelheim do Brasil, Quimica e Farmaceutica Ltda. – Rod. Regis Bittencourt (BR 116), Km. 286 – Itapecerica da Serra –SP – Técn. resp.: Farm. Laura M. Spinosa Ramos –CRF – SP N° 6870 – CNPJ/MF N° 60.831.658/0021-10

Importado por:
**Argentina**
BOEHRINGER INGELHEIM S.A.
Av. Del Libertador 7208, Buenos Aires. Tel. (011)-4704-8333

Dr. Luis Hernán Ramírez
Apoderado
DNI 13.103.786

Directora Técnica: Farm. Romina Farrú
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N° 47.855

**NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS**
**Fecha de última revisión:**

Dr. Luis Hernán Ramírez
Apoderado
DNI 13.103.786