

MICARDIS ANLO PROFISSIONAL

Micardis® Anlo
telmisartana
anlodipino

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 40/5 mg, 40/10 mg, 80/5 mg e 80/10 mg: embalagens com 10 e 30 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

MICARDIS ANLO 40/5 mg: cada comprimido contém 40 mg de telmisartana e 5 mg de anlodipino (equivalentes a 6,9 mg de besilato de anlodipino)

MICARDIS ANLO 40/10 mg: cada comprimido contém 40 mg de telmisartana e 10 mg de anlodipino (equivalentes a 13,9 mg de besilato de anlodipino)

MICARDIS ANLO 80/5 mg: cada comprimido contém 80 mg de telmisartana e 5 mg de anlodipino (equivalentes a 6,9 mg de besilato de anlodipino)

MICARDIS ANLO 80/10 mg: cada comprimido contém 80 mg de telmisartana e 10 mg de anlodipino (equivalentes a 13,9 mg de besilato de anlodipino)

Cada comprimido contém os excipientes: hidróxido de sódio, povidona, meglumina, sorbitol, estearato de magnésio, celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, amido de milho, dióxido de silício, mistura de pigmentos (óxido de ferro preto, óxido de ferro amarelo, laca de alumínio azul brilhante FCF), estearato de magnésio

1. INDICAÇÕES

Tratamento da hipertensão arterial essencial.

Terapia de substituição: pacientes em tratamento com telmisartana e anlodipino em comprimidos separados podem substituí-los por MICARDIS ANLO na mesma dosagem

Terapia adicional em pacientes cuja pressão arterial não é adequadamente controlada com telmisartana ou anlodipino em monoterapia.

Terapia inicial em pacientes com probabilidade de precisar de múltiplos fármacos para atingir suas metas de pressão arterial; neste caso, seu uso deve basear-se numa avaliação dos potenciais benefícios e riscos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

MICARDIS ANLO combina dois compostos anti-hipertensivos com mecanismos complementares para controlar a pressão arterial em pacientes com hipertensão essencial: um BRA (bloqueador do receptor de angiotensina II – telmisartana) e um bloqueador de canais de cálcio diidropiridínico (anlodipino). A combinação destas substâncias tem um efeito anti-hipertensivo aditivo, reduzindo a pressão arterial para um grau maior do que os fármacos sozinhos.

MICARDIS ANLO uma vez ao dia reduz a pressão arterial de forma consistente e eficaz na faixa terapêutica ao longo das 24 horas.

• telmisartana

No homem, uma dose de 80 mg de telmisartana inibiu quase completamente os aumentos de pressão arterial induzidos pela angiotensina II. Este efeito inibidor mantém-se durante 24 horas e pode ser detectado após 48 horas.

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

O efeito anti-hipertensivo permanece constante durante 24 horas após a administração, incluindo as últimas 4 horas antes da próxima dose, como foi demonstrado por medições ambulatoriais de pressão arterial. Este fato é confirmado pelas proporções vale-pico consistentemente acima de 80%, verificadas após doses de 40 e 80 mg de telmisartana em estudos clínicos controlados com placebo.

Há uma aparente tendência para uma relação entre a dose e o tempo de restabelecimento da pressão arterial sistólica (PAS) basal. Com relação à pressão arterial diastólica (PAD), os dados de referência são inconsistentes.

Em pacientes hipertensos, a telmisartana reduz a pressão arterial diastólica e sistólica, sem afetar a frequência cardíaca. A eficácia anti-hipertensiva da telmisartana foi comparada a fármacos anti-hipertensivos tais como anlodipino, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida, losartana, lisinopril, ramipril e valsartana.

MICARDIS ANLO PROFISSIONAL

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

Estudos clínicos demonstraram que o tratamento com telmisartana está associado a reduções estatisticamente significativas de massa do ventrículo esquerdo e índice de massa do ventrículo esquerdo em pacientes hipertensos portadores de Hipertrofia Ventricular Esquerda.

Estudos clínicos (incluindo comparações com losartana, ramipril e valsartana) demonstraram que o tratamento com telmisartana está associado a reduções estatisticamente significativas da proteinúria (incluindo microalbuminúria e macroalbuminúria) em pacientes com hipertensão e nefropatia diabética.

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

Prevenção de mortalidade e lesão cardiovascular

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

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

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

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

A telmisartana teve eficácia similar ao ramipril na redução do endpoint primário, com ocorrências similares nos braços com telmisartana (16,7%), ramipril (16,5%) e com a combinação de telmisartana e ramipril (16,3%). A proporção de risco para telmisartana vs. ramipril foi de 1,01 [IC 97,5% 0,93-1,10, p (não-inferioridade)=0,0019]. O efeito do tratamento mostrou persistir após correções para diferenças na pressão arterial sistólica de início e ao longo do tempo. Não houve diferença nos resultados do endpoint primário com base na idade, sexo, raça, terapia basal ou doença subjacente.

A telmisartana mostrou-se também similarmente eficaz ao ramipril em vários endpoints secundários pré-especificados, incluindo uma composição de morte cardiovascular, infarto não-fatal do miocárdio e acidente vascular cerebral não-fatal, endpoint primário no estudo de referência HOPE, que havia investigado o efeito do ramipril vs. placebo. A proporção de risco da telmisartana vs. ramipril para este endpoint no ONTARGET foi de 0,99 [IC 97,5% 0,90-1,08, p (não-inferioridade)=0,0004].

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

• anlodipino

O anlodipino é um inibidor do influxo de íons cálcio do grupo das diidropiridinas (bloqueadores lentos de canal ou antagonistas do íon cálcio) e inibe o influxo transmembrana de íons cálcio para dentro da musculatura lisa cardíaca e vascular.

O mecanismo da ação anti-hipertensiva do anlodipino é devido ao efeito relaxante direto sobre a musculatura lisa vascular, levando a reduções na resistência vascular periférica e na pressão arterial. Dados experimentais indicam que o anlodipino se liga a ambos os sítios de ligação, diidropiridínicos e não-diidropiridínicos. O anlodipino é relativamente vasoseletivo, com um efeito maior sobre a musculatura lisa vascular do que sobre a musculatura cardíaca.

MICARDIS ANLO PROFISSIONAL

Em pacientes com hipertensão, a dose única diária promove reduções clinicamente significativas da pressão arterial em ambas as posições, deitado e em pé, ao longo de um intervalo de 24 horas. Devido ao lento início de ação, hipotensão aguda não é uma característica da administração de anlodipino.

Em pacientes hipertensos com função renal normal, doses terapêuticas de anlodipino resultaram na redução da resistência vascular renal e no aumento na taxa de filtração glomerular e fluxo plasmático renal efetivo, sem alteração na fração de filtração ou proteinúria.

O anlodipino não foi associado a quaisquer efeitos metabólicos adversos ou alterações nos lipídeos plasmáticos e é adequado para uso em pacientes com asma, diabetes e gota.

Uso em pacientes com insuficiência cardíaca

Estudos hemodinâmicos e ensaios clínicos controlados baseados em exercícios em pacientes com insuficiência cardíaca NYHA Classe II-IV demonstraram que o anlodipino não leva à piora clínica, conforme medido pela tolerância a exercícios, fração de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia clínica.

Um estudo controlado por placebo (PRAISE), desenhado para avaliar pacientes com insuficiência cardíaca NYHA Classes III-IV que recebiam digoxina, diuréticos e inibidores da ECA, mostrou que o anlodipino não leva a um aumento no risco de mortalidade ou mortalidade e morbidade com insuficiência cardíaca.

Em um estudo de acompanhamento, de longa duração e controlado por placebo (PRAISE-2) de anlodipino em pacientes com insuficiência cardíaca NYHA Classes III e IV, sem sintomas clínicos ou achados objetivos, nem doença isquêmica sugerida ou subjacente, e que recebiam doses estáveis de inibidores da ECA, digitálicos e diuréticos, o anlodipino não teve efeito sobre a mortalidade cardiovascular total. Nesta mesma população, associou-se anlodipino ao aumento de relatos de edema pulmonar, apesar da diferença não significativa na piora da insuficiência cardíaca em comparação a placebo.

• MICARDIS ANLO

Em um estudo fatorial de 8 semanas, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e de grupos paralelos, 1.461 pacientes com hipertensão leve a grave (pressão arterial diastólica média na posição sentada ≥ 95 e < 110 mm Hg) foram submetidos a um período introdutório com placebo de 3-4 semanas, a fim de eliminar todas as medicações anti-hipertensivas antes da randomização para um tratamento duplo-cego ativo. O tratamento com cada uma das dosagens de MICARDIS ANLO resultou em reduções significativamente maiores da pressão arterial diastólica e sistólica e taxas de controle mais elevadas, em comparação às respectivas monoterapias.

As combinações telmisartana/anlodipino mostraram reduções dose-dependentes das pressões arteriais sistólica/diastólica (PAS/PAD) em toda faixa de dose terapêutica:

-21,8/-16,5 mm Hg com 40/5 mg
-22,1/-18,2 mm Hg com 80/5 mg
-24,7/-20,2 mm Hg com 40/10 mg
-26,4/-20,1 mm Hg com 80/10 mg

As proporções de pacientes que obtiveram uma PAD < 90 mm Hg com a combinação telmisartana/anlodipino foram:

71,6% com 40/5 mg
74,8% com 80/5 mg
82,1% com 40/10 mg
85,3% com 80/10 mg

Um subgrupo de 1.050 pacientes no estudo com desenho fatorial teve hipertensão moderada a grave (PAD ≥ 100 mm Hg). Nestes pacientes com maior probabilidade de precisar de mais de um agente anti-hipertensivo para atingir a pressão arterial ideal, as alterações médias observadas nas PAS/PAD com uma terapia combinada contendo 5 mg de anlodipino (-22,2/-17,2 mm Hg com 40/5 mg; -22,5/-19,1 mm Hg com 80/5 mg) foram comparáveis ou maiores que com 10 mg de anlodipino (-21,0/-17,6 mm Hg). Adicionalmente, a terapia combinada mostrou taxas de edema notavelmente menores (1,4% com 40/5 mg; 0,5% com 80/5 mg; 17,6% com anlodipino 10 mg).

A maior parte do efeito anti-hipertensivo foi atingida dentro de 2 semanas após o início da terapia.

O monitoramento ambulatorial automatizado da pressão arterial desenvolvido em um subgrupo de 562 pacientes confirmou os resultados verificados na clínica, com reduções nas PAS e PAD, consistentemente ao longo de todo o período de 24 horas.

Em outro estudo multicêntrico, duplo-cego, com controle-ativo, um total de 1.097 pacientes com hipertensão leve a grave, que não tinham controle adequado com anlodipino 5 mg receberam MICARDIS ANLO (40/5 mg ou 80/5 mg) ou

MICARDIS ANLO PROFISSIONAL

anlodipino em monoterapia (5 mg ou 10 mg). Após 8 semanas de tratamento, cada uma das combinações mostrou-se estatística e significativamente superiores a ambas as doses de anlodipino em monoterapia na redução das PAS e PAD:

- 13,6/-9,4 mm Hg com MICARDIS ANLO 40/5 mg
- 15,0/-10,6 mm Hg com MICARDIS ANLO 80/5 mg
- 6,2/-5,7 mm Hg com anlodipino 5 mg
- 11,1/-8,0 mm Hg com anlodipino 10 mg

As proporções de pacientes com normalização da pressão arterial (PAD de fundo na posição sentada <90 mm Hg ao final do ensaio) foram de 56,7% com MICARDIS ANLO 40/5 mg e 63,8% com MICARDIS ANLO 80/5 mg em comparação a 42,0% com anlodipino 5 mg e 56,7% com anlodipino 10 mg.

Eventos relacionados a edema (edema periférico, edema generalizado e edema) foram significativamente menos frequentes nos pacientes que receberam MICARDIS ANLO (40/5 mg ou 80/5 mg), em comparação aos pacientes que receberam anlodipino 10 mg (4,4% vs. 24,9%, respectivamente).

Em outro estudo multicêntrico, duplo-cego, com controle-ativo, um total de 947 pacientes com hipertensão leve a grave que não tinham controle adequado com anlodipino 10 mg receberam MICARDIS ANLO (40/10 mg ou 80/10 mg) ou anlodipino sozinho (10 mg). Após 8 semanas, cada um dos tratamentos combinados mostrou-se estatística e significativamente superior ao anlodipino em monoterapia na redução das PAD e PAS:

- 11,1/-9,2 mm Hg com MICARDIS ANLO 40/10 mg
- 11,3/-9,3 mm Hg com MICARDIS ANLO 80/10 mg
- 7,4/-6,5 mm Hg com anlodipino 10 mg

As proporções de pacientes com normalização da pressão arterial (PAD na posição sentada <90 mm Hg ao final do ensaio) foram de 63,7% com MICARDIS ANLO 40/10 mg e 66,5% com MICARDIS ANLO 80/10 mg em comparação a 51,1% com anlodipino 10 mg.

Em dois estudos correspondentes de acompanhamento, abertos e de longa duração desenvolvidos ao longo de outros 6 meses, o efeito de MICARDIS ANLO foi mantido por todo o período do ensaio.

Em pacientes que não tinham controle adequado com anlodipino 5 mg, pode-se obter com MICARDIS ANLO um controle da pressão arterial similar (40/5 mg) ou melhor (80/5 mg) ao anlodipino 10 mg, com significativamente menos edema.

Em pacientes com controle adequado com anlodipino 10 mg, mas que apresentaram edema inaceitável, pode-se obter controle similar da pressão arterial com MICARDIS ANLO 40/5 mg ou 80/5 mg e com menos edema.

O efeito anti-hipertensivo de MICARDIS ANLO foi similar, independentemente da idade e sexo, e em pacientes com e sem diabetes.

MICARDIS ANLO não foi estudado em qualquer outra população de pacientes a não ser hipertensos. A telmisartana foi estudada em um grande estudo de desfechos, realizado com 25.620 pacientes sob elevado risco cardiovascular (ONTARGET). O anlodipino foi estudado em pacientes com angina crônica estável, angina vasoespástica e doença arterial coronariana documentada angiograficamente.

Referências bibliográficas:

1. Kobe M, Koval S: A randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, 4x4 factorial design trial to evaluate telmisartan 20, 40 and 80 mg tablets in combination with amlodipine 2.5, 5 and 10 mg capsules after eight weeks of treatment in patients with Stage I or II hypertension, with an ABPM sub-study
2. Lang M, Eibert S, Jones R: An eight-week randomised, 4-arm, double-blind study to compare the efficacy and safety of combinations of telmisartan 40 mg + Amlodipine 5 mg versus telmisartan 80 mg + amlodipine 5 mg versus Amlodipine 5 mg monotherapy versus amlodipine 10 mg monotherapy in patients with hypertension who fail to respond adequately to treatment with amlodipine 5 mg monotherapy. Telmisartan plus Amlodipine Study in Amlodipine 5 mg Non-Responders in Hypertension: TEAMSTA-5
3. Edwards C, Rohr K, Jones R: An eight-week randomised, 3-arm, double-blind study to compare the safety and efficacy of the combination of telmisartan 40 mg + amlodipine 10 mg versus telmisartan 80 mg + amlodipine 10 mg versus amlodipine 10 mg monotherapy in patients with hypertension who fail to respond adequately to treatment with amlodipine 10 mg monotherapy. Telmisartan plus Amlodipine Study in Amlodipine 10 mg Non-Responders in Hypertension: TEAMSTA-10
4. Lang M, Parameswaran A, Jones R: An open label follow-up trial of the efficacy and safety of chronic administration of the combination of telmisartan 40 mg + amlodipine 5 mg or the combination of telmisartan 80 mg + amlodipine 5 mg tablets alone or in combination with other antihypertensive medications in patients with hypertension

MICARDIS ANLO PROFISSIONAL

5. Edwards C, Rohr K, Jones R: An open-label follow-up trial of the efficacy and safety of chronic administration of the combination of telmisartan 40 mg + Amlodipine 10 mg or the combination of telmisartan 80 mg + amlodipine 10 mg tablets alone or in combination with other antihypertensive medications in patients with hypertension (Interim analysis)
6. Meinicke T: Telmisartan and amlodipine besylate: Clinical overview (US submission)
7. Ströbele H, Schumacher H, Rohr K: Telmisartan and amlodipine besylate: Clinical overview (EU submission)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

- **telmisartana:** é um bloqueador específico dos receptores da angiotensina II (tipo AT₁), eficaz por via oral; desloca com afinidade muito elevada a angiotensina II de seus sítios de ligação no receptor AT₁, o qual é responsável pelas ações conhecidas da angiotensina II; não apresenta qualquer atividade agonista parcial no receptor AT₁ e liga-se seletivamente a esses receptores; esta ligação é de longa duração. A telmisartana não apresenta afinidade por outros receptores, incluindo AT₂ e outros receptores AT menos caracterizados. A função destes receptores não é conhecida, nem os efeitos da possível superestimulação pela angiotensina II, cujos níveis são aumentados pela telmisartana. Os níveis de aldosterona plasmática são diminuídos pela telmisartana. A telmisartana não inibe a renina plasmática humana nem bloqueia canais iônicos; não possui efeito inibitório sobre a ECA (quininase II), que também degrada a bradicinina. Portanto não se espera uma potencialização de efeitos adversos mediados pela bradicinina.
- **anlodipino:** é um inibidor do influxo de íons cálcio do grupo das diidropiridinas (bloqueadores lentos de canal ou antagonistas do íon cálcio) e inibe o influxo transmembrana de íons cálcio para dentro da musculatura lisa cardíaca e vascular; o mecanismo de sua ação anti-hipertensiva é devido ao efeito relaxante direto sobre a musculatura lisa vascular, levando a reduções na resistência vascular periférica e na pressão arterial. Dados experimentais indicam que o anlodipino se liga a ambos os sítios de ligação, diidropiridínicos e não-diidropiridínicos. O anlodipino é relativamente vaso-seletivo, com um efeito maior sobre a musculatura lisa vascular do que sobre a musculatura cardíaca.

Farmacocinética

A taxa e extensão da absorção de MICARDIS ANLO são equivalentes à biodisponibilidade da telmisartana e do anlodipino administrados em comprimidos individuais.

• telmisartana:

Absorção: é rápida, embora a quantidade absorvida varie. A biodisponibilidade absoluta média é cerca de 50%. Quando a telmisartana é administrada com alimentos, a redução na AUC varia de aproximadamente 6% (dose de 40 mg) a 19% (dose de 160 mg). Após 3 horas da administração as concentrações plasmáticas são similares, seja a telmisartana administrada em jejum ou com alimentos. Não se espera que a pequena redução na AUC cause uma redução na eficácia terapêutica.

Distribuição: liga-se amplamente às proteínas plasmáticas (>99,5%), principalmente albumina e glicoproteína ácida alfa-1. O volume de distribuição aparente médio no estado de equilíbrio (V_{ss}) é de aproximadamente 500L.

Metabolismo: é metabolizada por conjugação para o glucuronídeo do composto de origem, para o qual não foi demonstrada nenhuma atividade farmacológica.

Eliminação: é caracterizada por farmacocinética com diminuição bi-exponencial, com meia-vida de eliminação terminal >20 horas. A concentração plasmática máxima (C_{max}) e, em menor extensão a AUC, aumenta desproporcionalmente com a dose. Não há evidência de acúmulo de telmisartana clinicamente relevante. Após administração oral (e intravenosa), a telmisartana é quase exclusivamente excretada com as fezes, unicamente como composto inalterado. A excreção urinária cumulativa é <2% da dose. O *clearance* plasmático total (CL_{tot}) é elevado (cerca de 900 ml/minuto) em comparação ao fluxo sanguíneo hepático (cerca de 1.500 ml/minuto).

• anlodipino:

Absorção: após administração oral de doses terapêuticas de anlodipino sozinho, os picos de concentração plasmática são atingidos em 6-12 horas. A biodisponibilidade absoluta calculada foi entre 64% e 80% e não é afetada pela ingestão de alimentos.

Distribuição: o volume de distribuição é de aproximadamente 21L/kg. Estudos in vitro mostram que aproximadamente 97,5% do fármaco circulante ligam-se às proteínas plasmáticas nos pacientes hipertensos.

Metabolismo: é extensamente (aproximadamente 90%) metabolizado pelo fígado para metabólitos inativos.

Eliminação: é bifásica, com uma meia-vida de eliminação terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Os níveis plasmáticos no estado de equilíbrio são atingidos após administração contínua por 7-8 dias. Dez por cento do anlodipino original e 60% dos metabólitos do anlodipino são excretados na urina.

MICARDIS ANLO PROFISSIONAL

- Pacientes pediátricos (menores de 18 anos): não estão disponíveis dados farmacocinéticos para a população pediátrica.
- Influência do sexo: foram observadas diferenças entre os sexos nas concentrações plasmáticas da telmisartana, sendo C_{max} e AUC aproximadamente 3 e 2 vezes mais elevadas, respectivamente, nas mulheres em comparação a homens, sem influência relevante sobre a eficácia.
- Pacientes idosos: a farmacocinética da telmisartana não difere entre pacientes jovens e idosos. O tempo até o pico das concentrações plasmáticas de anlodipino é similar em pacientes jovens e idosos. Em pacientes idosos, o *clearance* do anlodipino tende a diminuir, levando a aumentos na AUC e na meia-vida de eliminação.
- Pacientes com disfunção renal: foram observadas concentrações plasmáticas menores de telmisartana em pacientes com insuficiência renal que fazem diálise. A telmisartana é altamente ligada às proteínas plasmáticas em insuficientes renais e não pode ser removida por diálise. A meia-vida de eliminação não se altera nestes pacientes. A farmacocinética do anlodipino não é significativamente influenciada pela disfunção renal.
- Pacientes com disfunção hepática: estudos farmacocinéticos em pacientes com disfunção hepática mostraram um aumento na biodisponibilidade absoluta da telmisartana até cerca de 100%. A meia-vida de eliminação não é alterada nestes pacientes. Pacientes com insuficiência hepática têm *clearance* reduzido do anlodipino, resultando em aumento na AUC de aproximadamente 40-60%.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à telmisartana, aos derivados diidropiridínicos ou aos excipientes da fórmula
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez
- Lactação
- Distúrbios biliares obstrutivos
- Disfunções hepáticas graves
- Choque cardiogênico

O produto também é contraindicado em pacientes com intolerância hereditária rara à frutose.

MICARDIS ANLO está classificado na categoria de risco D para o segundo e terceiro trimestres de gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

- Disfunção hepática: a telmisartana é predominantemente eliminada na bile. Pacientes com distúrbios obstrutivos biliares ou insuficiência hepática podem apresentar *clearance* reduzido. Além disso, como com quaisquer antagonistas dos canais de cálcio, a meia-vida do anlodipino é prolongada em pacientes com disfunção hepática e não foram estabelecidas recomendações de dosagem. Portanto, MICARDIS ANLO deve ser usado com cautela nestes pacientes.
- Hipertensão renovascular: há um risco aumentado de hipotensão severa e insuficiência renal quando pacientes com estenose arterial renal bilateral ou estenose da artéria com um único rim funcionando são tratados com medicamentos que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- Disfunção renal e transplante renal: recomenda-se monitoração periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina. Não há experiência com relação à administração de MICARDIS ANLO em pacientes com transplante renal recente. A telmisartana e o anlodipino não são dialisáveis.
- Hipovolemia intravascular: pode ocorrer hipotensão sintomática, especialmente após a primeira dose, em pacientes com depleção volêmica e/ou de sódio por vigorosa terapia diurética, dieta restrita de sal, diarreia ou vômito. Tais condições devem ser corrigidas antes do início da terapia com MICARDIS ANLO.
- Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): foram relatadas alterações da função renal (incluindo falência renal aguda) em pacientes susceptíveis, especialmente quando foram combinados medicamentos que afetam esse sistema. MICARDIS ANLO pode ser administrado com outros fármacos anti-hipertensivos, entretanto, não se recomenda o bloqueio duplo do SRAA [por exemplo, combinando um inibidor da ECA ou o inibidor direto de renina (alisquireno) a um BRA] e portanto, deve limitar-se a casos definidos individualmente, com monitoramento da função renal.
- Outras condições de estimulação do SRAA: em pacientes cujo tônus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do SRAA (p. ex. pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal

MICARDIS ANLO PROFISSIONAL

subjacente, inclusive estenose da artéria renal), o tratamento com medicamentos que afetam este sistema, tem sido associado com hipotensão aguda, hiperazotemia, oligúria ou, raramente, insuficiência renal aguda.

- **Aldosteronismo primário:** pacientes com aldosteronismo primário geralmente não respondem a medicações anti-hipertensivas que agem inibindo o sistema renina-angiotensina. Portanto, não se recomenda o uso de telmisartana.
- **Estenose valvar aórtica ou mitral e cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva:** assim como outros vasodilatadores, recomenda-se precaução especial nestes pacientes.
- **Angina pectoris instável, infarto agudo do miocárdio:** não há dados que suportem o uso de MICARDIS ANLO na angina pectoris instável e durante ou um mês após um infarto do miocárdio.
- **Insuficiência cardíaca:** em um estudo de longa duração controlado por placebo (PRAISE-2) de anlodipino em pacientes com insuficiência cardíaca NYHA III e IV de etiologia não-isquêmica, associou-se anlodipino com aumento de relatos de edema pulmonar, apesar de não haver diferença significativa na piora da insuficiência cardíaca em comparação ao placebo.
- **Hipercalcemia:** pode ocorrer hipercalcemia durante o tratamento com medicamentos que atuam no SRAA, especialmente na presença de insuficiência renal e/ou insuficiência cardíaca. Recomenda-se monitoração dos níveis séricos de potássio em pacientes de risco. Com base na experiência do uso de medicamentos que atuam no sistema renina-angiotensina, o uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal comum que contenham potássio ou outros medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio (heparina, etc.), pode levar a um aumento da potassemia e, portanto, devem ser administrados cautelosamente com telmisartana.
- **Sorbitol:** os comprimidos de MICARDIS ANLO contêm 337,28 mg de sorbitol por dose diária máxima recomendada. Pacientes com intolerância hereditária rara à frutose não devem tomar este medicamento.
- **Diabetes mellitus:** pacientes diabéticos com risco cardiovascular adicional [por exemplo, diabéticos com Doença Arterial Coronariana (DAC) coexistente] devem passar por uma adequada avaliação diagnóstica (por exemplo, teste ergométrico de esforço) para detecção e tratamento adequado da DAC antes do início do tratamento com MICARDIS ANLO, pois o não diagnóstico da DAC assintomática nestes pacientes pode apresentar maior risco de infarto do miocárdio fatal e morte de causa cardiovascular inesperada quando tratados com anti-hipertensivos como BRAs ou inibidores da ECA.
- **Outras:** MICARDIS ANLO foi eficaz no tratamento de pacientes negros (usualmente é uma população com baixo nível de renina).

Como qualquer agente anti-hipertensivo, a redução excessiva da pressão arterial em pacientes com cardiopatia isquêmica ou doença cardiovascular isquêmica pode resultar em infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas. Entretanto, os pacientes devem ser informados que podem apresentar efeitos indesejáveis, tais como síncope, sonolência, tontura ou vertigem durante o tratamento. Portanto, deve-se recomendar cautela ao dirigir veículos ou operar máquinas e evitar tais tarefas potencialmente arriscadas caso os pacientes apresentem estes eventos adversos.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados de estudos clínicos controlados com a combinação telmisartana e anlodipino em dose fixa ou com os fármacos isolados e não foram conduzidos estudos de toxicidade reprodutiva com a combinação. Não foram observados em estudos pré-clínicos efeitos da telmisartana ou anlodipino na fertilidade de machos ou fêmeas.

Gravidez

Não se conhecem os efeitos de MICARDIS ANLO durante a gravidez e lactação. Abaixo são descritos os efeitos relacionados aos fármacos isolados.

- **telmisartana:** o tratamento com BRAs não é recomendado no primeiro trimestre da gravidez e não deve ser iniciado durante a gravidez. Quando a gravidez for diagnosticada, o tratamento com BRAs deve ser interrompido imediatamente e, se conveniente, deve ser iniciada terapia alternativa.

MICARDIS ANLO PROFISSIONAL

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

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

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

• **anlodipino:** dados sobre um número limitado de gravidezes expostas não indicam que anlodipino ou outro bloqueador de canais de cálcio tenha efeito prejudicial sobre a saúde do feto. Entretanto, pode haver um risco de retardamento do parto.

Lactação

Não se sabe se telmisartana e/ou anlodipino são excretadas no leite humano. Estudos em animais mostraram excreção da telmisartana no leite materno. Devido às potenciais reações adversas em bebês lactantes, deve-se decidir descontinuar a amamentação ou a terapia, levando-se em consideração a importância da mesma para a mãe.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhuma interação entre os dois fármacos desta combinação em dose fixa foi observada em estudos clínicos.

Interações comuns à combinação

Nenhum estudo de interação medicamentosa foi realizado com MICARDIS ANLO e outros medicamentos.

Deve-se considerar no uso concomitante:

- Outros agentes anti-hipertensivos: o efeito de redução da pressão arterial de MICARDIS ANLO pode ser aumentado pelo uso concomitante de outros medicamentos anti-hipertensivos.
- Agentes com potencial para redução da pressão arterial: com base em suas propriedades farmacológicas, baclofeno e amifostina podem potencializar os efeitos hipotensores de todos os anti-hipertensivos incluindo MICARDIS ANLO. Além disso, a hipotensão ortostática pode ser agravada por álcool, barbitúricos, narcóticos ou antidepressivos.
- Corticosteróides (sistêmicos): redução do efeito anti-hipertensivo.

Interações relacionadas à telmisartana

A telmisartana pode aumentar o efeito hipotensor de outros agentes anti-hipertensivos. Não foram identificadas outras interações de significância clínica.

A co-administração de telmisartana não resultou em interações clinicamente significativas com digoxina, varfarina, hidroclorotiazida, glibenclamida, ibuprofeno, paracetamol, sinvastatina e anlodipino. No caso da digoxina, observou-se um aumento de 20% (num único caso, de 39%) na média das concentrações plasmáticas mínimas de digoxina, devendo-se considerar a monitoração dos seus níveis.

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

Relataram-se aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio e toxicidade durante administração concomitante de lítio com inibidores da ECA.

Relataram-se também casos de interação com BRAs, incluindo telmisartana. Portanto, é aconselhável monitorar os níveis séricos de lítio durante o uso concomitante.

Em pacientes com desidratação, o tratamento com AINEs (por exemplo AAS como antiinflamatório, inibidores da COX-2 e AINEs não seletivos) é associado a um potencial para desenvolver insuficiência renal aguda. Fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina, como telmisartana, podem ter efeitos sinérgicos. Pacientes em tratamento com AINEs e telmisartana devem ser adequadamente hidratados e ter sua função renal monitorada no início do tratamento combinado. Foi relatada uma redução do efeito de fármacos anti-hipertensivos, como telmisartana, pela inibição de prostaglandinas vasodilatadoras, durante tratamento combinado com AINEs.

Interações relacionadas ao anlodipino

Uso concomitante requerendo cautela:

MICARDIS ANLO PROFISSIONAL

- Pomelo (*grapefruit*) e suco de pomelo (suco de *grapefruit*): um estudo em 20 voluntários saudáveis com dose oral única de 10 mg de anlodipino e 240 ml de suco de pomelo (suco de *grapefruit*) não se demonstrou efeito significativo sobre as propriedades farmacocinéticas do anlodipino. Porém, o uso concomitante não é recomendado, pois pode haver aumento da biodisponibilidade do anlodipino em certos pacientes, aumentando seu efeito hipotensor.
- Inibidores da CYP3A4: um estudo em pacientes idosos mostrou que diltiazem inibe o metabolismo do anlodipino, provavelmente via CYP3A4 (concentração plasmática aumenta em aproximadamente 50% e o efeito do anlodipino é aumentado). A possibilidade de que inibidores mais potentes da CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, ritonavir) possam aumentar a concentração plasmática do anlodipino numa extensão maior que diltiazem não pode ser excluída.
- Indutores da CYP3A4 (agentes anticonvulsivos - por exemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona - rifampicina, *Hypericum perforatum*): a co-administração pode levar a concentrações plasmáticas reduzidas de anlodipino. É indicado o monitoramento clínico, com possível ajuste de dose do anlodipino durante o tratamento com o indutor e após sua retirada.

Uso concomitante a ser considerado:

- Sinvastatina: a co-administração de doses múltiplas de anlodipino com sinvastatina 80 mg aumentou a exposição da sinvastatina em até 77% em comparação à sinvastatina isoladamente. Portanto, nesses casos deve-se limitar a dose de sinvastatina em 20 mg ao dia.
- Em monoterapia, o anlodipino foi administrado de forma segura com diuréticos tiazídicos, beta-bloqueadores, inibidores da ECA, nitratos de ação prolongada, nitroglicerina sublingual, AINEs, antibióticos e hipoglicemiantes orais. Quando anlodipino e sildenafila foram usados em combinação, cada agente exerceu independentemente seu próprio efeito de redução da pressão arterial.

Informação adicional: a co-administração com cimetidina, atorvastatina, digoxina, varfarina ou ciclosporina não teve efeito significativo sobre a farmacocinética destes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha em temperatura ambiente (15° C a 30° C) e na embalagem original para proteger da luz e da umidade. **O produto é sensível à umidade, só retirar o comprimido do blister quando for tomá-lo.** O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

O comprimido de MICARDIS ANLO é oval, biconvexo, com uma camada azul lisa e outra camada branca esbranquiçada marcada com o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim e um destes símbolos: **A1** (40/5 mg), **A2** (40/10 mg), **A3** (80/5 mg) ou **A4** (80/10 mg).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de MICARDIS ANLO devem ser ingeridos com um pouco de água ou outro líquido, por via oral, com ou sem alimentos. MICARDIS ANLO é um medicamento de uso contínuo e deve ser tomado diariamente na dose prescrita.

MICARDIS ANLO deve ser administrado uma vez ao dia.

- Terapia de substituição: para aumentar a conveniência ou adesão ao tratamento, os pacientes que administram telmisartana e anlodipino em comprimidos separados podem substituí-los por um comprimido de MICARDIS ANLO na mesma dosagem uma vez ao dia.
- Terapia adicional: MICARDIS ANLO pode ser administrado em pacientes cuja pressão arterial não é adequadamente controlada com telmisartana ou anlodipino em monoterapia. Pacientes tratados com 10 mg de anlodipino que apresentem quaisquer reações adversas relacionadas à dose, tais como edema, podem mudar para MICARDIS ANLO 40/5 mg uma vez ao dia, reduzindo a dose de anlodipino sem reduzir a resposta anti-hipertensiva global esperada.
- Terapia inicial: um paciente pode ser iniciado com MICARDIS ANLO caso seja improvável que se obtenha o controle da pressão arterial com um único agente. A dose inicial usual é 40/5 mg uma vez ao dia. Pacientes requerendo reduções maiores da pressão arterial podem ser iniciados com 80/5 mg uma vez ao dia.

Se for necessária redução adicional da pressão arterial após pelo menos 2 semanas de terapia, a dose pode ser aumentada até o máximo de 80/10 mg uma vez ao dia.

MICARDIS ANLO pode ser administrado com outros fármacos anti-hipertensivos.

MICARDIS ANLO PROFISSIONAL

- Disfunção renal: não há necessidade de ajustes de dose, nem mesmo nos pacientes que fazem hemodiálise. A telmisartana e o anlodipino não são dialisáveis.
- Disfunção hepática: deve ser administrado com cautela em pacientes com disfunção hepática de leve a moderada. Para telmisartana, a posologia não deve exceder 40 mg uma vez ao dia.
- Pacientes idosos: não é necessário ajuste de dose.
- Crianças e adolescentes: não é recomendado para pacientes menores de 18 anos devido à falta de dados sobre segurança e eficácia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Com a combinação em dose fixa MICARDIS ANLO

A segurança e a tolerabilidade de MICARDIS ANLO foi avaliada em cinco estudos clínicos controlados com mais de 3.500 pacientes, dos quais mais de 2.500 receberam telmisartana em combinação com o anlodipino. As reações adversas relatadas nos ensaios clínicos com telmisartana e anlodipino são mostradas abaixo:

- Reações comuns ($\geq 1/100$ - $< 1/10$): tontura, edema periférico

- Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$): sonolência, enxaqueca, cefaleia, parestesia, vertigem, bradicardia, palpitações, hipotensão, hipotensão ortostática, rubor, tosse, dor abdominal, diarreia, náuseas, prurido, artralgia, espasmo muscular, mialgia, disfunção erétil, astenia, dor torácica, fadiga, edema, aumento das enzimas hepáticas

- Reações raras ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$): cistite, depressão, ansiedade, insônia, síncope, neuropatia periférica, hipoestesia, disgeusia, tremor, vômitos, hipertrofia gengival, dispepsia, boca seca, eczema, eritema, rash, dor lombar, dor nas extremidades (dor nas pernas), nictúria, indisposição, aumento do ácido úrico sérico.

O edema periférico, um reconhecido efeito colateral dose-dependente do anlodipino, foi geralmente observado em incidência menor nos pacientes que receberam a combinação telmisartana/anlodipino, do que naqueles que receberam anlodipino sozinho.

Reações adversas previamente relatadas com um dos fármacos individuais (anlodipino ou telmisartana) também podem ser reações adversas *potenciais* com MICARDIS ANLO, mesmo se não observadas nos ensaios clínicos ou durante o período pós-comercialização.

Com telmisartana em monoterapia

- Reações incomuns ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$): infecções do trato urinário, infecções do trato respiratório superior, anemia, hipercalemia, dispneia, flatulência, hiperidrose, disfunção renal incluindo insuficiência renal aguda, aumento da creatinina plasmática.

- Reações raras ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$): sepse incluindo desfecho fatal, eosinofilia, trombocitopenia, reação anafilática, hipersensibilidade, hipoglicemia (em pacientes diabéticos), distúrbios visuais, taquicardia, desconforto estomacal, função hepática anormal, distúrbio hepático (a maioria dos casos observados em experiência pós-comercialização ocorreram em pacientes do Japão, que são mais propensos a apresentar este tipo de reação adversa), angioedema (com desfecho fatal), urticária, erupção medicamentosa, erupção tóxica cutânea, dor nos tendões (semelhante à tendinite), mal-estar tipo gripal, diminuição da hemoglobina, aumento da creatinina fosfoquinase plasmática.

Com anlodipino em monoterapia

- Reações com frequência desconhecida (não é possível determinar a partir dos dados disponíveis): leucopenia, trombocitopenia, hipersensibilidade, hiperglicemia, alteração do humor, confusão mental, comprometimento da visão, zumbido, infarto do miocárdio, arritmia, taquicardia ventricular, fibrilação atrial, vasculite, dispneia, rinite, mudança do hábito intestinal, pancreatite, gastrite, hepatite, icterícia, elevações de enzimas hepáticas (na maior parte das vezes com colestase), angioedema, hiperidrose, urticária, alopecia, púrpura, descoloração da pele, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, reação de fotosensibilidade, distúrbio da micção, polaciúria, ginecomastia, dor, aumento ou perda de peso.

Atenção, esse produto é um medicamento que possui nova associação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

MICARDIS ANLO PROFISSIONAL

10. SUPERDOSE

Sintomas: não há experiência de superdose com MICARDIS ANLO. Espera-se que os sinais e sintomas sejam similares aos efeitos farmacológicos exacerbados. As manifestações mais importantes da superdose de telmisartana são hipotensão e taquicardia; também pode ocorrer bradicardia. A superdose com anlodipino pode resultar em vasodilatação periférica excessiva e possivelmente taquicardia reflexa. Pode ocorrer hipotensão sistêmica marcante e provavelmente prolongada até choque com desfecho fatal.

Tratamento: deve ser iniciado tratamento de suporte. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio. A telmisartana e anlodipino não são removidos por hemodiálise.

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

MS – 1.0367.0166

Farm. Resp.: Dímitra Apostolopoulou - CRF-SP 08828

Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapecerica da Serra – SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

Fabricado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Ingelheim am Rhein - Alemanha

SAC 0800-7016633

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 10/01/2013.



20121207

C12-01