

MICARDIS[®] ANLO

(telmisartana + besilato de anlodipino)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Comprimidos

**40/5 mg
80/5 mg
80/10 mg**

Micardis® Anlo
telmisartana
besilato de anlodipino

APRESENTAÇÕES

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

Comprimidos de 80/10 mg: embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

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

MICARDIS ANLO 80/5 mg: cada comprimido contém 80 mg de telmisartana e 5 mg de anlodipino correspondentes 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 correspondentes 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, azul brilhante 133 laca de alumínio).

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

• telmisartana

Prevenção de mortalidade e lesão cardiovascular

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

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

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

A adesão ao tratamento foi melhor para telmisartana do que para ramipril ou para a combinação de telmisartana e ramipril, embora a população do estudo tenha sido pré-selecionada para tolerância ao tratamento com um inibidor da 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.

MICARDIS ANLO PROFISSIONAL

A telmisartana teve eficácia similar ao ramipril na redução do desfecho primário, com ocorrências similares nos braços com telmisartana (16,7%), ramipril (16,5%) e com a combinação de telmisartana e ramipril (16,3%). A 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 do basal e ao longo do tempo. Não houve diferença nos resultados do desfecho primário com base na idade, sexo, raça, terapia de base ou doença subjacente.

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

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

• anlodipino

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 estudos clínicos controlados baseados em exercícios, em pacientes com insuficiência cardíaca classe II-IV da NYHA (New York Heart Association), demonstraram que o anlodipino não leva à deterioração clínica, conforme medido pela tolerância aos exercícios, fração de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia clínica.

Um estudo controlado por placebo (PRAISE), desenhado para avaliar pacientes com insuficiência cardíaca classes III-IV NYHA 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 combinados em pacientes com insuficiência cardíaca.

Em um estudo de acompanhamento, de longa duração e controlado por placebo (PRAISE-2) de anlodipino em pacientes com insuficiência cardíaca classes III e IV NYHA, 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.

• Combinação de dose fixa (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 mmHg) foram submetidos a um período introdutório com placebo de 3-4 semanas, a fim de eliminar todos os medicamentos anti-hipertensivos antes da randomização para um tratamento duplo-cego ativo. O tratamento com cada uma das dosagens combinadas 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:

Redução de pressão arterial PAS/PAD (mmHg)	Dose
-21,8/-16,5	40/5 mg
-22,1/-18,2	80/5 mg
-24,7/-20,2	40/10 mg
-26,4/-20,1	80/10 mg

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

%	Dose
71,6%	40/5 mg
74,8%	80/5 mg
82,1%	40/10 mg

85,3%	80/10 mg
-------	----------

Um subgrupo de 1.050 pacientes no estudo com desenho fatorial, apresentavam hipertensão moderada a grave (PAD \geq 100 mmHg). Nestes pacientes que provavelmente precisariam de mais de um agente anti-hipertensivo para atingir a meta de pressão arterial, as alterações médias observadas na pressão arterial sistólica / diastólica com uma terapia combinada contendo 5 mg de anlodipino (-22,2/-17,2 mmHg com 40/5 mg; -22,5/-19,1 mmHg com 80/5 mg) foram comparáveis ou maiores que com 10 mg de anlodipino (-21,0/-17,6 mmHg). 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.

A monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) realizada 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 anlodipino em monoterapia (5 mg ou 10 mg). Após 8 semanas de tratamento, cada uma das combinações mostrou-se estatística e significativamente superior a ambas as doses de anlodipino em monoterapia na redução das PAS e PAD:

Redução de pressão arterial PAS/PAD (mmHg)	Dose
-13,6/-9,4	MICARDIS ANLO 40/5 mg
-15,0/-10,6	MICARDIS ANLO 80/5 mg
-6,2/-5,7	anlodipino 5 mg
-11,1/-8,0	anlodipino 10 mg

As proporções de pacientes com normalização da pressão arterial (PAD na posição sentada < 90 mmHg ao final do estudo) 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:

Redução de pressão arterial PAS/PAD (mmHg)	Dose
-11,1/-9,2	MICARDIS ANLO 40/10 mg
-11,3/-9,3	MICARDIS ANLO 80/10 mg
-7,4/-6,5	anlodipino 10 mg

As proporções de pacientes com normalização da pressão arterial (PAD na posição sentada < 90 mmHg ao final do estudo) 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 estudo.

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, obteve-se 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 PROFISSIONAL

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. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358(15):1547-59.
2. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342(3):145-53.
3. Electronic Medicines Compendium (eMC). SmPC (Summary of Product Characteristics) – ISTIN® 5mg Tablets [Internet]. 2018 [Acesso em 07Mar2019]. Disponível em: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1069/smpc>
4. Littlejohn TW, Majul CR, Olvera R, et al. Results of treatment with telmisartan-amlodipine in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2009;11(4):207-13.
5. Neldam S, Lang M, Jones R. Telmisartan and amlodipine single-pill combinations vs amlodipine monotherapy for superior blood pressure lowering and improved tolerability in patients with uncontrolled hypertension: results of the TEAMSTA-5 study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13(7):459-66.
6. Neldam S, Edwards C, Jones R. Switching patients with uncontrolled hypertension on amlodipine 10 mg to single-pill combinations of telmisartan and amlodipine: results of the TEAMSTA-10 study. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(11):2145-53.
7. Neldam S, Edwards C, Lang M, Jones R. Long-Term Tolerability and Efficacy of Single-Pill Combinations of Telmisartan 40-80 mg Plus Amlodipine 5 or 10 mg in Patients Whose Blood Pressure Was Not Initially Controlled by Amlodipine 5-10 mg: Open-Label, Long-Term Follow-Ups of the TEAMSTA-5 and TEAMSTA-10 Studies. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2012;73(1-2):65-84.
8. Highlights of Prescribing Information - TWYNSTA® [Internet]. 2014 [Acesso em 07Mar2019]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/022401s0181bl.pdf
9. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report - TWYNSTA® [Internet]. 22Jul2010 [Acesso em 07Mar2019]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/twynsta-epar-public-assessment-report_en.pdf
10. Steffen HM. Amlodipine - a third generation dihydropyridine calcium antagonist. *J Clin Basic Cardiol.* 1999;2(1):45-52.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Modo de ação

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 em maior grau 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:** é um bloqueador específico dos receptores da angiotensina II (tipo AT1), eficaz por via oral, que desloca com afinidade muito elevada a angiotensina II de seus sítios de ligação no receptor AT1, o qual é responsável pelas ações conhecidas da angiotensina II. A telmisartana não apresenta qualquer atividade agonista parcial no receptor AT1 e liga-se seletivamente a esses receptores; esta ligação é de longa duração. A telmisartana não apresenta afinidade por outros receptores, incluindo 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. Em humanos, uma dose de 80 mg de telmisartana inibiu quase completamente os aumentos de pressão arterial induzidos pela angiotensina II. Este efeito inibidor mantém-se durante 24 horas e pode ser detectado após 48 horas.

• **anlodipino:** é um inibidor do influxo de íons cálcio do grupo das diidropiridinas (bloqueadores lentos de canal ou bloqueador do íon cálcio) e inibe o influxo transmembrana de íons cálcio para a 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

MICARDIS ANLO PROFISSIONAL

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.

Propriedades Farmacodinâmicas

• telmisartana

Após a administração da primeira dose de telmisartana, o início da atividade anti-hipertensiva gradualmente torna-se 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 é comparável a dos fármacos anti-hipertensivos tais como anlodipino, atenolol, enalapril, hidroclorotiazida, losartana, lisinopril, ramipril e valsartana.

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

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.

• anlodipino

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 taxa de filtração ou proteinúria.

Propriedades Farmacocinéticas

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 médio aparente no estado de equilíbrio (V_{ss}) é de aproximadamente 500L.

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

Eliminação: é caracterizada por farmacocinética com diminuição biexponencial, com meia-vida de eliminação terminal > 20 horas. 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).

Linearidade: A concentração plasmática máxima (C_{máx}) e, em menor extensão a AUC, aumentam desproporcionalmente com a dose. Não há evidência de acúmulo de telmisartana clinicamente relevante.

- **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.

Biotransformação: 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.

- **Farmacocinética em populações específicas**

- População pediátrica (menores de 18 anos): não estão disponíveis dados farmacocinéticos de MICARDIS ANLO para a população pediátrica.

- Diferenças entre gêneros: foram observadas diferenças entre os gêneros nas concentrações plasmáticas da telmisartana, sendo $C_{máx}$ 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.

- 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 indivíduos com insuficiência renal 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.

- 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 (como anlodipino) ou aos excipientes da fórmula
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez
- Lactação
- Distúrbios biliares obstrutivos
- Disfunção hepática grave
- Hipotensão grave
- Choque (incluindo choque cardiogênico)
- Obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (por exemplo, estenose aórtica de alto grau)
- Insuficiência cardíaca hemodinamicamente instável após infarto agudo do miocárdio
- Uso concomitante com alisquireno em pacientes com diabetes mellitus ou disfunção renal (taxa de filtração glomerular < 60 mL/min/1,73 m²)

O produto também é contraindicado no caso de condições hereditárias raras que possam ser incompatíveis com um excipiente do produto (veja seção “5. Advertências e Precauções”).

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

- Hipercalemia: pode ocorrer hipercalemia 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.), podem levar a um aumento da calemia e, portanto, devem ser administrados cautelosamente com telmisartana.

MICARDIS ANLO PROFISSIONAL

- Pacientes com depleção de volume e/ou sódio: 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.

- Disfunção hepática: a telmisartana é predominantemente eliminada na bile. Pacientes com distúrbios obstrutivos biliares ou insuficiência hepática podem apresentar clearance reduzido. A meia-vida do anlodipino é prolongada e os valores da AUC são elevados em pacientes com insuficiência hepática; recomendações posológicas não foram estabelecidas. O anlodipino deve, portanto, ser iniciado com a dose mais baixa do intervalo posológico e deve ser utilizado criteriosamente, tanto no tratamento inicial como no aumento da dose. 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 da artéria renal bilateral ou estenose da artéria renal de rim único funcionante, 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 a administração de MICARDIS ANLO em pacientes com transplante renal recente. A telmisartana não é removida do sangue por hemofiltração e não é dialisável. O anlodipino não é dialisável.

- 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 (veja seção “4. Contraindicações”).

- 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 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 infarto do miocárdio.

- Pacientes com insuficiência cardíaca: em um estudo com anlodipino a longo prazo, placebo-controlado, em pacientes com insuficiência cardíaca grave (classes III e IV NYHA), a incidência de edema pulmonar relatada foi maior no grupo tratado com anlodipino do que no grupo placebo. Portanto, os pacientes com insuficiência cardíaca devem ser tratados com cautela.

Os bloqueadores dos canais de cálcio, incluindo o anlodipino, devem ser usados com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, uma vez que podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares futuros e mortalidade.

- Sorbitol: MICARDIS ANLO 40/5 mg contém 168,64 mg de sorbitol por comprimido.

MICARDIS ANLO 80/5 mg e 80/10 mg contém 337,28 mg de sorbitol por comprimido. O sorbitol é uma fonte de frutose. MICARDIS ANLO comprimidos 80/5 mg e 80/10 mg não é recomendado em pacientes com intolerância hereditária à frutose (IHF).

- Sódio: os comprimidos de MICARDIS ANLO 40/5 mg e 80/5 mg e 80/10 mg contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, essencialmente "isento de sódio".

- Diabetes mellitus: em 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

MICARDIS ANLO PROFISSIONAL

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 representar maior risco de infarto do miocárdio fatal e morte de causa cardiovascular inesperada quando tratados com anti-hipertensivos como BRAs ou inibidores da ECA.

- Pacientes idosos: o aumento da dose de anlodipino deve ser efetuado com precaução nos pacientes idosos (veja seções “8. Posologia e Modo de Usar” e “3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas”).
- Diferenças étnicas: MICARDIS ANLO foi eficaz no tratamento de pacientes negros (usualmente é uma população com baixo nível de renina).
- Doença cardíaca isquêmica: 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.

Efeitos na capacidade de dirigir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas. Contudo, ao dirigir ou operar máquinas, deve-se levar em conta que durante o tratamento com anti-hipertensivos podem ocasionalmente ocorrer síncope, sonolência, tontura ou vertigem. Caso os pacientes apresentem estes eventos adversos, eles devem evitar tais tarefas potencialmente arriscadas como dirigir e operar máquinas.

Gravidez, Lactação e Fertilidade

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

Gravidez

• **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.

A menos que a continuação da terapêutica com BRAs seja considerada essencial, as pacientes que planeiam engravidar devem migrar para tratamentos anti-hipertensivos alternativos que apresentem um perfil de segurança estabelecido para utilização durante a gravidez.

Estudos pré-clínicos com telmisartana não indicaram efeito teratogênico, mas demonstraram fetotoxicidade.

O uso de bloqueadores dos receptores da angiotensina II é contraindicado durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez. 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 o crânio por ultrassom. Bebês cujas mães utilizaram BRAs devem ser monitorados de perto quanto à hipotensão.

• **anlodipino:** a segurança do anlodipino na gravidez humana não foi estabelecida. Nos estudos em animais, observou-se toxicidade reprodutiva em doses elevadas.

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

Lactação

MICARDIS ANLO é contraindicado durante a lactação uma vez que não se sabe se a telmisartana é excretada no leite humano. Estudos pré-clínicos mostraram excreção da telmisartana no leite materno. O anlodipino é excretado no leite humano. A proporção da dose materna recebida pelo bebê foi estimada com um intervalo interquartil de 3-7%, com um máximo de 15%. O efeito do anlodipino em bebês não é conhecido. Devido às potenciais reações adversas em bebês lactentes, deve-se decidir descontinuar a amamentação ou a terapia, levando-se em consideração a importância da mesma para a mãe (veja seção “4. Contraindicações”).

MICARDIS ANLO PROFISSIONAL

Fertilidade

Não foram realizados estudos sobre fertilidade em humanos com a combinação de telmisartana e anlodipino em dose fixa ou com os fármacos isolados. 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.

Em alguns pacientes tratados com bloqueadores dos canais de cálcio, foram relatadas alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides.

Os dados clínicos são insuficientes em relação ao potencial efeito do anlodipino sobre a fertilidade. Em um estudo com ratos, foram encontrados efeitos adversos na fertilidade dos machos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Interações relacionadas à combinação

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

- 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.
- Corticosteroides (sistêmicos): redução do efeito anti-hipertensivo.

Interações relacionadas à telmisartana

A telmisartana pode aumentar o efeito hipotensor de outros agentes anti-hipertensivos.

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

Em um estudo, a coadministração de telmisartana e ramipril levou a um aumento de até 2,5 vezes na AUC_{0-24} e $C_{máx}$ 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 anti-inflamatório, 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 a sua função renal deve ser 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

• Pomelo (grapefruit) e suco de pomelo (suco de grapefruit): a administração de anlodipino com pomelo ou suco de pomelo não é recomendada, uma vez que a biodisponibilidade pode estar aumentada em alguns pacientes, resultando em um aumento do efeito hipotensor.

• Inibidores da CYP3A4: o uso concomitante de anlodipino com inibidores potentes ou moderados da CYP3A4 (inibidores de protease, antifúngicos azólicos, macrolídeos como a eritromicina ou claritromicina, verapamil ou diltiazem) pode aumentar significativamente a exposição do anlodipino, resultando em um risco aumentado de hipotensão. A interpretação clínica dessas variações da farmacocinética pode ser mais pronunciada em idosos. A monitoração clínica e o ajuste da dose podem ser necessários.

• Indutores da CYP3A4: após a coadministração de indutores conhecidos da CYP3A4, a concentração plasmática do anlodipino pode variar. Portanto, a pressão sanguínea deve ser monitorada e um ajuste de dose deve ser considerado durante e após a medicação concomitante, particularmente com indutores potentes da CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum* (Erva-de-São-João)).

• dantrolene (infusão): em animais, fibrilação ventricular letal e colapso cardiovascular são observados em associação com hipercalemia após administração de verapamil e dantrolene intravenoso. Devido ao risco de hipercalemia, recomenda-se evitar a coadministração com bloqueadores dos canais de cálcio, como o anlodipino, em pacientes suscetíveis à hipertermia maligna e no controle da hipertermia maligna.

MICARDIS ANLO PROFISSIONAL

- tacrolimo: existe um risco de aumento dos níveis sanguíneos de tacrolimo quando coadministrado com anlodipino, mas o mecanismo farmacocinético desta interação não é totalmente compreendido. De modo a evitar a toxicidade do tacrolimo, a administração de anlodipino em um paciente tratado com tacrolimo requer o monitoramento dos níveis sanguíneos de tacrolimo e ajuste da dose do mesmo, quando apropriado.
- ciclosporina: não foram realizados estudos de interação medicamentosa com a ciclosporina e anlodipino em voluntários saudáveis ou outras populações, com exceção de pacientes com transplante renal, nos quais foram observados aumentos variáveis da concentração (média de 0% - 40%) da ciclosporina. Deve-se considerar a possibilidade de monitorar os níveis de ciclosporina em pacientes transplantados renais recebendo anlodipino, e reduções da dose de ciclosporina devem ser feitas conforme necessário.
- Inibidores da proteína alvo mecânico da rapamicina (mTOR): inibidores da mTOR como sirolimo, temsirolimo e everolimo são substratos da CYP3A. O anlodipino é um inibidor fraco da CYP3A. Com o uso concomitante de inibidores da mTOR, o anlodipino pode aumentar a exposição dos inibidores da mTOR.
- sinvastatina: a coadministração de doses múltiplas de 10 mg 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 pacientes utilizando o anlodipino.

Informação adicional: em estudos clínicos de interação, o anlodipino não afetou a farmacocinética da atorvastatina, digoxina ou varfarina.

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 de MICARDIS ANLO é de 36 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 e esbranquiçada marcada com o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim e um destes símbolos: **A1** (40/5 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

MICARDIS ANLO é um medicamento de uso contínuo e deve ser tomado diariamente na dose prescrita.

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.

Posologia

Adultos

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 PROFISSIONAL

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

Populações especiais

- Pacientes idosos: não é necessário ajuste de dose. Os regimes posológicos normais de anlodipino são recomendados para idosos, porém o aumento da dose deve ser realizado com cuidado (veja seções “5. Advertências e Precauções” e “3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas”).
- Pacientes pediátricos: não é recomendado para pacientes menores de 18 anos devido à falta de dados sobre segurança e eficácia.
- Disfunção renal: não há necessidade de ajustes de dose, nem mesmo nos pacientes que fazem hemodiálise. A telmisartana não é removida do sangue por hemofiltração e não é dialisável. O anlodipino não é dialisável.
- 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 (ver seção de contraindicações).

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Sumário do perfil de segurança

A segurança e 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. Nenhuma reação adversa adicional foi identificada em estudos clínicos com a combinação telmisartana e anlodipino em comparação com as reações adversas dos componentes isolados.

O edema periférico, um reconhecido efeito colateral dose-dependente do anlodipino isolado, 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 ter efeitos colaterais potenciais com MICARDIS ANLO, mesmo se não observadas nos ensaios clínicos ou durante o período pós-comercialização.

Portanto, além das reações adversas relatadas durante o programa de desenvolvimento de MICARDIS ANLO, todas as reações adversas relatadas em pacientes que receberam telmisartana ou anlodipino em monoterapia foram listadas para MICARDIS ANLO.

Resumo tabulado de reações adversas

As reações adversas apresentadas na tabela são derivadas do uso da combinação de telmisartana/anlodipino ou do uso de mono componentes (telmisartana e anlodipino) em estudos clínicos ou da experiência pós-comercialização, conforme sistema MedDRA de classificação de órgãos e termos preferenciais MedDRA:

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

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

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

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

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

Reações com frequência desconhecida: não é possível determinar a partir dos dados disponíveis

	Reações Adversas	Frequência
Infecções e infestações	Sepse (incluindo desfecho fatal)	Rara ²
	Infecções do trato respiratório superior	Incomum ²
	Infecções do trato urinário	Incomum ²
	Cistite	Rara ¹ , Incomum ²
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Leucopenia	Muito rara ³
	Trombocitopenia	Rara ² , Muito rara ³
	Anemia	Incomum ²
	Eosinofilia	Rara ²
Distúrbios do sistema imunológico	Reação anafilática	Rara ²
	Hipersensibilidade	Rara ² , Muito rara ³

MICARDIS ANLO PROFISSIONAL



Distúrbios do metabolismo e nutrição	Hipercalcemia	Incomum ²	
	Hipoglicemia (em pacientes diabéticos)	Rara ²	
	Hiperglicemia	Muito rara ³	
	Hiponatremia	Rara ²	
Distúrbios psiquiátrico	Depressão	Rara ¹ , Incomum ^{2,3}	
	Ansiedade	Rara ^{1,2} , Incomum ³	
	Confusão mental	Rara ³	
	Insônia	Rara ¹ , Incomum ^{2,3}	
	Alteração de humor	Incomum ³	
Distúrbios do sistema nervoso	Síncope (desmaio)	Rara ¹ , Incomum ^{2,3}	
	Sonolência	Incomum ¹ , Comum ³	
	Tontura	Comum ^{1,3}	
	Distúrbio extrapiramidal	Desconhecida ³	
	Hipertonia	Muito rara ³	
	Enxaqueca	Incomum ¹	
	Cefaleia	Incomum ¹ , Comum ³	
	Neuropatia periférica	Rara ¹ , Muito rara ³	
	Parestesia	Incomum ^{1,3}	
	Hipoestesia	Rara ¹ , Incomum ³	
	Disgeusia	Rara ¹ , Incomum ³	
	Tremor	Rara ¹ , Incomum ³	
	Distúrbios da visão	Deficiência visual	Rara ² , Comum ³
		Diplopia	Comum ³
Distúrbios do ouvido e labirinto	Vertigem	Incomum ^{1,2}	
	Zumbido	Incomum ³	
Distúrbios cardíacos	Infarto do miocárdio	Muito rara ³	
	Taquicardia ventricular	Incomum ³	
	Arritmia	Incomum ³	
	Fibrilação atrial	Incomum ³	
	Bradicardia	Incomum ^{1,2,3}	
	Taquicardia	Rara ²	
	Palpitações	Incomum ¹ , Comum ³	
Distúrbios vasculares	Hipotensão	Incomum ^{1,2,3}	
	Hipotensão ortostática	Incomum ^{1,2}	
	Rubor	Incomum ¹ , Comum ³	
	Vasculite	Muito rara ³	
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Dispneia	Incomum ² , Comum ³	
	Tosse	Incomum ^{1,3}	
	Rinite	Incomum ³	
Distúrbios gastrointestinais	Pancreatite	Muito rara ³	
	Gastrite	Muito rara ³	
	Dor abdominal	Incomum ^{1,2} , Comum ³	
	Diarreia	Incomum ^{1,2} , Comum ³	
	Vômitos	Rara ¹ , Incomum ^{2,3}	
	Hipertrofia gengival	Rara ¹ , Muito rara ³	
	Dispepsia	Rara ¹ , Incomum ² , Comum ³	
	Constipação	Comum ³	
	Náuseas	Incomum ¹ , Comum ³	
	Boca seca	Rara ^{1,2} , Incomum ³	
	Flatulência	Incomum ²	
	Desconforto abdominal	Rara ²	
	Mudança do hábito intestinal	Comum ³	
Distúrbios hepatobiliares	Hepatite	Muito rara ³	

MICARDIS ANLO PROFISSIONAL



	Icterícia	Muito rara ³
	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)	Rara ²
	Elevações de enzimas hepáticas (na maior parte das vezes com colestase)	Muito rara ³
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Necrólise epidérmica tóxica	Desconhecida ³
	Síndrome de Stevens-Johnson	Muito rara ³
	Angioedema (com desfecho fatal)	Rara ² , Muito rara ³
	Eritema multiforme	Muito rara ³
	Dermatite esfoliativa	Muito rara ³
	Erupção medicamentosa	Rara ²
	Erupção tóxica cutânea	Rara ²
	Reação de fotossensibilidade	Muito rara ³
	Urticária	Rara ² , Incomum ³
	Eczema	Rara ^{1,2}
	Eritema	Rara ^{1,2}
	Rash	Rara ¹ , Incomum ^{2,3}
	Prurido	Incomum ^{1,2,3}
	Alopecia	Incomum ³
	Púrpura	Incomum ³
	Descoloração cutânea	Incomum ³
	Hiperidrose	Incomum ^{2,3}
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo	Artralgia	Incomum ^{1,3} , Rara ²
	Dor nas costas	Incomum ^{1,2,3}
	Dor nas extremidades (dor nas pernas)	Rara ^{1,2}
	Dor nos tendões (semelhante à tendinite)	Rara ²
	Inchaço nas articulações	Comum ³
	Espasmo muscular (câimbras nas pernas)	Incomum ^{1,2} , Comum ³
	Mialgia	Incomum ^{1,2,3}
Distúrbios renais e urinários	Disfunção renal (incluindo insuficiência renal aguda)	Incomum ²
	Noctúria	Rara ¹ , Incomum ³
	Distúrbio de micção	Incomum ³
	Polaciúria	Incomum ³
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	Disfunção erétil	Incomum ^{1,3}
	Ginecomastia	Incomum ³
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Dor torácica	Incomum ^{1,2,3}
	Dor	Incomum ³
	Edema	Incomum ¹ , Muito comum ³
	Edema periférico	Comum ¹
	Astenia (fraqueza)	Incomum ^{1,2} , Comum ³
	Fadiga	Incomum ¹ , Comum ³
	Indisposição	Rara ¹ , Incomum ³
	Mal-estar semelhante à gripe	Rara ²
Investigações	Aumento das enzimas hepáticas	Incomum ¹ , Rara ²
	Aumento da creatinina no sangue	Incomum ²
	Aumento da creatinina fosfoquinase no sangue	Rara ²

	Diminuição da hemoglobina	Rara ²
	Aumento do ácido úrico no sangue	Rara ^{1,2}
	Aumento de peso	Incomum ³
	Perda de peso	Incomum ³

¹ Frequência da reação adversa para a combinação em dose fixa telmisartana + anlodipino (MICARDIS ANLO)

² Frequência da reação adversa para telmisartana em monoterapia

³ Frequência da reação adversa para anlodipino em monoterapia

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

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; bradicardia também ocorreu. A superdose com anlodipino pode resultar em vasodilatação periférica excessiva e possivelmente taquicardia reflexa. Pode ocorrer hipotensão arterial marcante e provavelmente prolongada até choque com desfecho fatal.

Edema pulmonar não-cardiogênico foi raramente reportado como consequência da superdose de anlodipino que pode se manifestar com um início tardio (24-48 horas após a administração) e necessitar de suporte ventilatório. Medidas precoces de ressuscitação para manter a perfusão e o débito cardíaco (incluindo sobrecarga de líquidos) podem ser fatores precipitantes.

Tratamento: se ocorrer hipotensão sintomática, 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 lavagem gástrica pode ser válida em alguns casos. Em voluntários saudáveis, o uso de carvão ativado até 2 horas após a administração de 10 mg de anlodipino demonstrou reduzir a taxa de absorção do anlodipino. A telmisartana não é removida do sangue por hemofiltração e não é dialisável. O anlodipino não é dialisável.

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

MS 1.0367.0166

Farm. Resp.: Helena M. O. S. Costa – CRF-SP nº 25.099

Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.
Av. das Nações Unidas nº 14171, Torre Marble 17º/18º andares
Vila Gertrudes – São Paulo – SP CEP 04794-000
CNPJ 60.831.658/0001-77
SAC 0800-7016633

Fabricado por:

Cipla Limited
Goa - Índia

Embalado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Ingelheim am Rhein - Alemanha
Ou
Rottendorf Pharma GmbH
Ennigerloh - Alemanha

Venda sob prescrição médica.



09-5812207/C23-01

**Histórico de alteração de bula
PROFISSIONAL**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ¹	Versões (VP/VPS) ²	Apresentações relacionadas ³
12/01/2023	---	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/01/2023	---	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/01/2023	9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE DIZERES LEGAIS: Responsável técnico e dados do importador	VPS	40MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 10 40MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 30 80MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 10 80MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 30 80MG + 10MG COM CT BL AL/AL X 30
08/04/2022	1692241/22-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	08/04/2022	1692241/22-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	08/04/2022	3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE Ajustes menores em DIZERES LEGAIS: Local de embalagem	VPS	40MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 10 40MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 30 80MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 10 80MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 30 80MG + 10MG COM CT BL AL/AL X 30
25/03/2021	1154342/21-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	25/03/2021	1154342/21-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	25/03/2021	REAÇÕES ADVERSAS	VPS	40MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 10 40MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 30 80MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 10 80MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 30 80MG + 10MG COM CT BL AL/AL X 30
07/10/2020	3449210/20-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	15/05/2020	1556548/20-3	11017 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento	15/05/2020	DIZERES LEGAIS: Local de Embalagem	VPS	40MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 10 40MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 30 80MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 10 80MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 30 80MG + 10MG COM CT BL AL/AL X 30
09/03/2019	0209975196	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/03/2019	0209975196	10451 – MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/03/2019	RESULTADOS DE EFICÁCIA CONTRAINDICAÇÕES ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POSOLOGIA E MODO DE USAR REAÇÕES ADVERSAS SUPERDOSE DIZERES LEGAIS: Responsável técnico	VPS	40MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 10 40MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 30 80MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 10 80MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 30 80MG + 10MG COM CT BL AL/AL X 30
21/12/2017	2311565173	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2017	2311565173	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2017	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	40MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 10 40MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 30 80MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 10 80MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 30 80MG + 10MG COM CT BL AL/AL X 30
06/01/2016	1139340168	10451 –MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/01/2016	1139340168	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/01/2016	CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	40MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 10 40MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 30 80MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 10 80MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 30 80MG + 10MG COM CT BL AL/AL X 30

11/09/2015	0810994150	10451 –MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/09/2015	0810994150	10451 –MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/09/2015	RESULTADOS DE EFICÁCIA ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS REAÇÕES ADVERSAS	VPS	40MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 10 40MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 30 80MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 10 80MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 30 80MG + 10MG COM CT BL AL/AL X 30
16/09/2014	0769124146	10451 –MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2014	0769124146	10451 –MEDICAMENTO NOVO –Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2014	APRESENTAÇÕES COMPOSIÇÃO CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	40MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 10 40MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 30 80MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 10 80MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 30 80MG + 10MG COM CT BL AL/AL X 30
25/07/2013	0606471130	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/07/2013	0606471130	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/07/2014	COMPOSIÇÃO RESULTADOS DE EFICÁCIA CONTRAINDICAÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS POSOLÓGIA E MODO DE USAR	VPS	40MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 10 40MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 30 80MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 10 80MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 30 80MG + 10MG COM CT BL AL/AL X 30
11/04/2013	0275547135	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	0275547135	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	Envio inicial do texto de bula em cumprimento ao Guia de submissão eletrônica de bula	VPS	40MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 10 40MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 30 80MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 10 80MG + 5MG COM CT BL AL/AL X 30 80MG + 10MG COM CT BL AL/AL X 30

¹ Informar quais itens da bula foram alterados, conforme a RDC 47/09.

² Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

³ Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.