

olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino

GERMED FARMACÊUTICA LTDA.

20mg +5mg, 40mg + 5mg, 40mg + 10mg

Comprimido revestido

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

olmesartana medoxomila + anlodipino

“Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999”.

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 20mg + 5mg, 40 mg + 5 mg e 40 mg + 10 mg. Embalagens contendo 10, 15, 30, 40, 60, 100*, 200** ou 500** unidades.

*Embalagem fracionável

**Embalagem hospitalar

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 20 mg + 5 mg contém:

olmesartana medoxomila 20 mg

besilato de anlodipino* 6,934 mg

excipiente** q.s.p. 1 com rev

* equivalente a 5 mg de anlodipino.

**celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, amido pré-gelatinizado, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico + dióxido de titânio + macrogol + talco.

Cada comprimido revestido de 40 mg + 5 mg contém:

olmesartana medoxomila 40 mg

besilato de anlodipino* 6,934 mg

excipiente** q.s.p. 1 com rev

* equivalente a 5 mg de anlodipino.

**celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, amido pré-gelatinizado, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico + dióxido de titânio + macrogol + talco, óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido revestido de 40 mg + 10 mg contém:

olmesartana medoxomila 40 mg

besilato de anlodipino* 13,868 mg

excipiente** q.s.p. 1 com rev

* equivalente a 10 mg de anlodipino

**celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, amido pré-gelatinizado, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico + dióxido de titânio + macrogol + talco, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho.

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

A olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino é indicado para o tratamento da hipertensão arterial essencial (primária). Pode ser usado isoladamente ou em combinação com outros agentes anti-hipertensivos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, foi realizado durante 8 semanas em grupos paralelos de 1.940 pacientes com hipertensão leve a grave para determinar se o tratamento com olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino estava associado à redução clinicamente significativa da pressão arterial em comparação à respectiva monoterapia. Os pacientes foram distribuídos em um dos 12 grupos de tratamento: placebo, tratamento em monoterapia com anlodipino (ANLO) 5 mg ou 10 mg, tratamento em monoterapia com olmesartana (OM) 10 mg, 20 mg ou 40 mg ou terapia em associação com OM/ ANLO nas doses de 10/5 mg, 20/5 mg, 40/5 mg, 10/10 mg, 20/10 mg e 40/10 mg.

Foram observadas as seguintes reduções médias de PA casual sistólica/ diastólica (mm Hg): placebo (-4,8/-3,1); OM 10 mg (-11,5/-8,3); OM 20 mg (-13,8/-9,2); OM 40 mg (-16,1/-10,2); ANLO 5 mg (-14,9/-9,4); ANLO 10 mg (-19,7/-12,7); OM/ANLO 10/5 mg (-24,2/-13,8); OM/ANLO 10/10 mg (-25,3/-16,0); OM/ANLO 20/5 mg (-

23,6/-14,0); OM/ANLO 20/10 mg (- 29,2/-17,0); OM/ANLO 40/5 mg (-25,4/-15,5) e OM/ANLO 40/10 mg (-30,1/-19,0).

As porcentagens de alcance da meta foram: placebo = 8,8%; OM 10 mg = 20,0%; OM 20 mg = 26,4%; OM 40 mg = 36,3%; ANLO 5 mg = 21,1%; ANLO 10 mg = 32,5%; OM/ANLO 10/5 mg = 35,0%; OM/ANLO 10/10 mg = 49,1%; OM/ANLO 20/5 mg = 42,5%; OM/ANLO 20/10 mg = 53,2%; OM/ANLO 40/5 mg = 51,0% e OM/ANLO 40/10 mg = 49,1%.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação: olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino é uma associação de dois agentes anti-hipertensivos: um bloqueador dos canais lentos de cálcio, o besilato de anlodipino, e um bloqueador dos receptores de angiotensina II, a olmesartana medoxomila. A combinação dessas duas substâncias promove um efeito anti-hipertensivo aditivo, e é mais eficaz na redução da pressão arterial do que cada componente isolado.

Com a administração crônica uma vez ao dia, o efeito anti-hipertensivo é mantido por pelo menos 24 horas.

O efeito anti-hipertensivo de olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino foi similar independentemente de idade ou sexo e foi similar em pacientes com ou sem diabetes. Em estudos clínicos o efeito anti-hipertensivo foi mantido durante a terapia prolongada.

A olmesartana medoxomila: é um pró-fármaco que, durante a absorção pelo trato gastrointestinal, é completamente convertido, por hidrólise, no composto biologicamente ativo, a olmesartana. É um bloqueador seletivo dos receptores de angiotensina II do subtipo AT₁.

A angiotensina II é formada a partir da angiotensina I em uma reação catalisada pela enzima conversora da angiotensina (ECA, cininase II). A angiotensina II é o principal agente pressórico do sistema renina-angiotensina-aldosterona, com efeitos que incluem vasoconstrição, estimulação da síntese e liberação de aldosterona, estimulação cardíaca e reabsorção renal de sódio. A olmesartana liga-se de forma competitiva e seletiva ao receptor AT₁ e impede os efeitos vasoconstritores da angiotensina II, bloqueando seletivamente sua ligação ao receptor AT₁ no músculo liso vascular. Sua ação é independente da via de síntese da angiotensina II.

O bloqueio do receptor AT₁ de angiotensina II inibe o *feedback* negativo regulador sobre a secreção de renina; entretanto, o aumento resultante na atividade de renina plasmática e nos níveis de angiotensina II circulante não suprime o efeito da olmesartana sobre a pressão arterial.

Não é esperado o aparecimento de tosse devido à alteração da resposta à bradicinina pelo fato da olmesartana medoxomila não inibir a ECA.

Receptores AT₂ também são encontrados em outros tecidos, mas se desconhece a sua associação com a homeostasia cardiovascular. A olmesartana tem uma afinidade 12.500 vezes superior ao receptor AT₁ quando comparada ao receptor AT₂.

Doses orais de 2,5 a 40 mg de olmesartana medoxomila inibem o efeito pressórico da infusão de angiotensina I. A duração do efeito inibitório está relacionada com a dose.

As concentrações plasmáticas de angiotensina I, angiotensina II e a atividade de renina plasmática aumentaram após a administração única e repetida de olmesartana medoxomila a indivíduos saudáveis e pacientes hipertensos. A administração repetida de até 80 mg de olmesartana medoxomila teve influência mínima sobre os níveis de aldosterona e nenhum efeito sobre o potássio sérico.

O besilato de anlodipino: é um bloqueador dos canais de cálcio que inibe o influxo transmembrana dos íons cálcio no músculo liso vascular e no músculo cardíaco. Dados experimentais indicaram que o anlodipino liga-se aos sítios de ligação diidropiridina e não diidropiridina com um efeito maior sobre as células de músculo liso vascular do que sobre aquelas do músculo cardíaco.

O efeito anti-hipertensivo do anlodipino resulta do efeito relaxante direto sobre o músculo liso vascular que leva à diminuição da resistência periférica e, por conseguinte, da pressão sanguínea.

Em pacientes hipertensos o anlodipino promove a redução prolongada e dose-dependente da pressão arterial. Não foram observadas hipotensão após a primeira dose, taquifilaxia durante o tratamento prolongado e nem hipotensão rebote após a interrupção abrupta da terapia.

Após a administração de doses terapêuticas a pacientes com hipertensão, o anlodipino promoveu redução da pressão arterial nas posições supina, sentada e em pé. As diminuições da pressão arterial não foram acompanhadas por uma alteração significativa da frequência cardíaca ou dos níveis plasmáticos de catecolamina com a administração crônica. Em pacientes hipertensos com função renal normal, doses terapêuticas de anlodipino reduziram a resistência vascular renal e aumentaram a taxa de filtração glomerular e o fluxo plasmático efetivo, sem alterar a fração de filtração ou a proteinúria.

Estudos epidemiológicos mostraram que o tratamento prolongado com o anlodipino em monoterapia reduz a mortalidade e a morbidade cardiovascular.

Farmacocinética

Absorção, distribuição, metabolismo e excreção

A farmacocinética do anlodipino e da olmesartana em olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino é equivalente à farmacocinética das duas substâncias administradas separadamente. A presença de alimentos não altera a farmacocinética dessas substâncias ativas quando se administra olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino a indivíduos saudáveis.

Após a administração oral de olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino, as concentrações plasmáticas de olmesartana e anlodipino foram atingidas após 1,5-2 horas e 6-8 horas, respectivamente.

Olmesartana medoxomila: a olmesartana medoxomila é rápida e completamente bioativada por hidrólise do éster para a olmesartana durante a absorção pelo trato gastrointestinal. A olmesartana parece ser eliminada de maneira bifásica, com uma meia-vida de eliminação de 6 a 15 horas. A farmacocinética da olmesartana é linear após doses orais únicas e doses orais múltiplas maiores do que as doses terapêuticas. Os níveis no estado de equilíbrio são atingidos após as primeiras doses (dentro de 3 a 5 dias) e não ocorre nenhum acúmulo no plasma com a administração única diária.

Após a administração, a biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 26%. A concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) após administração oral é atingida após aproximadamente 2 horas. Os alimentos não afetam a sua biodisponibilidade.

Após a rápida e completa conversão da olmesartana medoxomila em olmesartana durante a absorção não há aparentemente nenhum metabolismo adicional da olmesartana. O *clearance* plasmático total é de 1,3 L/h, com um *clearance* renal de 0,5-0,7 L/h. Aproximadamente, de 30% a 50% da dose absorvida é recuperada na urina, enquanto o restante é eliminado nas fezes, pela bile.

O volume de distribuição da olmesartana é de 16 a 29 litros. A olmesartana possui alta ligação a proteínas plasmáticas (99%) e não penetra nas hemácias. A ligação proteica é constante mesmo com concentrações plasmáticas de olmesartana muito acima da faixa atingida com as doses recomendadas.

Estudos em ratos mostraram que a olmesartana atravessa em quantidades mínimas a barreira hematoencefálica e a barreira placentária, alcançando o feto, e é detectada no leite materno em níveis baixos.

O besilato de anlodipino: após a administração oral de doses terapêuticas do anlodipino, a absorção resulta em concentrações plasmáticas máximas entre 6 e 12 horas. A biodisponibilidade absoluta foi estimada entre 64% e 80%.

A biodisponibilidade do anlodipino não é alterada pela presença de alimentos. O volume de distribuição é de aproximadamente 20 L/Kg e o pKa do anlodipino é 8,6.

A eliminação plasmática é bifásica com meia-vida de eliminação de cerca de 35 a 50 horas. O anlodipino é extensivamente convertido em metabólitos inativos. Aproximadamente 60% da dose administrada é excretada na urina, e 10% na forma inalterada de anlodipino.

Estudos *in vitro* demonstraram que aproximadamente 98% do fármaco circulante se liga às proteínas plasmáticas. Os níveis plasmáticos do estado de equilíbrio do anlodipino são atingidos após 7 a 8 dias de administração diária consecutiva.

Populações especiais

Pediatria: em um estudo com anlodipino que incluiu 62 pacientes hipertensos entre seis e 17 anos, o *clearance* ajustado ao peso e o volume de distribuição foram semelhantes aos valores observados em adultos. A farmacocinética da olmesartana não foi investigada em menores de 18 anos.

Geriatria: pacientes idosos apresentaram *clearance* diminuído do anlodipino com aumento resultante da ASC de aproximadamente 40% a 60%. Uma dose inicial inferior pode ser necessária. A farmacocinética de olmesartana foi estudada em idosos com 65 anos ou mais. Em geral, as concentrações plasmáticas máximas foram similares entre os adultos jovens e os idosos, sendo que nestes foi observado um pequeno acúmulo com a administração de doses repetidas (a ASC foi 33% maior em pacientes idosos, correspondendo a aproximadamente 30% de redução no *clearance* renal).

Sexo: a análise da farmacocinética populacional indicou que as mulheres apresentaram *clearance* da olmesartana aproximadamente 15% menor do que o observado em homens. Não houve diferença entre os sexos sobre o *clearance* do anlodipino.

Insuficiência renal: a farmacocinética do anlodipino não é influenciada significativamente pela insuficiência renal. Em pacientes com insuficiência renal, as concentrações séricas de olmesartana mostraram-se elevadas quando comparadas a indivíduos com função renal normal. Em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 20 mL/min), a ASC foi aproximadamente triplicada após doses repetidas. A farmacocinética da olmesartana em pacientes sob hemodiálise ainda não foi estudada.

Insuficiência hepática: pacientes com insuficiência hepática apresentaram *clearance* de anlodipino diminuído com aumento da ASC de aproximadamente 40 a 60%. Nesse grupo de pacientes foi observado um aumento na ASC da olmesartana de cerca de 60%.

Insuficiência cardíaca: pacientes com insuficiência cardíaca apresentaram diminuição do *clearance* do anlodipino, com aumento da ASC de aproximadamente 40% a 60%.

Pacientes utilizando sequestradores de ácidos biliares: A administração concomitante de 40 mg de olmesartana medoxomila e 3,750mg de colesvelam em indivíduos saudáveis resultou em 28% de redução do $C_{\text{máx}}$ e 39% de redução da ASC da olmesartana. Efeitos mais brandos, 4% e 15% de redução em $C_{\text{máx}}$ e ASC respectivamente, foi observado quando a olmesartana é administrada 4 horas antes do colesvelam (ver INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

4. CONTRAINDICAÇÕES

A olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino é contraindicado a pacientes hipersensíveis aos componentes da fórmula ou a outros medicamentos pertencentes à mesma classe do anlodipino (diidropiridinas). A coadministração de olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino e alisquireno é contraindicada em pacientes com diabetes (ver INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino é contraindicado durante a gestação. Quando for diagnosticada a gravidez, olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino deve ser descontinuado o mais breve possível.

Caso olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino seja utilizado durante a gravidez, ou caso a paciente engravide durante o tratamento com o olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino, a paciente deve ser alertada dos potenciais riscos ao feto. Caso ocorra exposição ao olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino em mulheres grávidas a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se realização de ultrassom de função renal e do crânio. Neonatos que tenham sido expostos no útero a antagonistas da angiotensina II devem ser constantemente monitorados quanto à ocorrência de hipotensão, oligúria e hiperpotassemia.

Categoria de risco na gravidez: C (primeiro trimestre)

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Categoria de risco na gravidez: D (segundo e terceiros trimestres)

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

Hipotensão em pacientes com depleção de volume ou de sal

Em pacientes cujo sistema renina-angiotensina (SRA) esteja ativado, como aqueles com depleção de volume e/ou sal (por exemplo, pacientes em tratamento com doses altas de diuréticos, em dieta com restrição de sal, ou que apresentam diarreia ou vômito), pode ocorrer hipotensão sintomática após o início do tratamento decorrente, sobretudo do componente olmesartana. É recomendada a correção dessa condição antes do início do tratamento com olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino, ou a supervisão médica próxima no início do tratamento.

Vasodilatação

Como acontece com qualquer vasodilatador periférico, deve-se ter cautela ao administrar olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino, particularmente em pacientes com estenose aórtica grave ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Pacientes com doença arterial coronariana obstrutiva grave

Raramente esses pacientes desenvolveram aumento de frequência, duração e/ou gravidade de angina ou infarto agudo do miocárdio no início da terapia com bloqueador do canal de cálcio ou quando a dose foi aumentada. O mecanismo desse efeito ainda não foi elucidado.

Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva

Em geral, os bloqueadores do canal de cálcio devem ser usados com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca.

Função renal comprometida

Em pacientes cuja função renal dependa predominantemente da atividade do SRA (por exemplo, pacientes com ICC ou doença renal subjacente, incluindo estenose da artéria renal), o tratamento com inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores de angiotensina é associado com azotemia, oligúria ou, raramente, com insuficiência renal aguda. Há um risco elevado de insuficiência renal e hipotensão severa quando pacientes com estenose unilateral ou bilateral de artéria renal, são tratados com medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, como a olmesartana.

Insuficiência hepática

O anlodipino é amplamente metabolizado pelo fígado. Deve-se ter cautela ao administrar olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino a pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. O uso em pacientes com insuficiência hepática grave não é recomendado.

Enteropatia semelhante à doença celíaca

Foi reportada diarreia crônica severa com perda de peso substancial em pacientes tomando olmesartana medoxomila meses ou anos após o início do tratamento. Biopsias intestinais de pacientes frequentemente revelaram atrofia das vilosidades. Se o paciente apresentar esses sintomas durante o tratamento com olmesartana medoxomila considere descontinuar o tratamento em casos em que nenhuma outra etiologia seja identificada.

Desequilíbrio eletrolítico

A olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino contém olmesartana, um composto inibidor do sistema renina-angiotensina (BRA). Moléculas inibidoras do sistema renina-angiotensina podem causar hiperpotassemia. Os níveis eletrolíticos séricos devem ser monitorados periodicamente.

Estudos Clínicos

Dados de um estudo clínico controlado - ROADMAP (*Randomised Olmesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention*), e de um estudo epidemiológico conduzido nos EUA, sugeriram que altas doses de olmesartana podem aumentar o risco cardiovascular em pacientes diabéticos, mas os dados gerais não são conclusivos.

O estudo clínico ROADMAP incluiu 4447 pacientes com diabetes tipo 2, normoalbuminúricos e com pelo menos um risco cardiovascular adicional. Os pacientes foram randomizados para olmesartana 40 mg, uma vez ao dia, ou placebo. O estudo alcançou seu desfecho primário, com atraso na ocorrência da microalbuminúria. Para os desfechos secundários, os quais o estudo não foi desenhado para avaliar formalmente, eventos cardiovasculares ocorreram em 96 pacientes (4,3%) com olmesartana e em 94 pacientes (4,2%) com placebo. A incidência de mortalidade cardiovascular foi maior com olmesartana comparada com o tratamento utilizando placebo (15 pacientes [0,67%] vs. 3 pacientes [0,14%] [HR=4,94, IC 95% = 1,43-17,06]), mas o risco para infarto do miocárdio não fatal foi menor com olmesartana (HR 0,64, IC 95% = 0,35, 1,18).

O estudo epidemiológico incluiu pacientes com 65 anos ou mais, com exposição geral de > 300.000 pacientes por ano. No subgrupo de pacientes diabéticos recebendo altas doses de olmesartana (40 mg/dia) por 6 meses ou mais, houve um aumento no risco de morte (HR 2,0, IC 95% = 1,1, 3,8) em comparação aos pacientes que receberam outros bloqueadores do receptor de angiotensina. Por outro lado, o uso de altas doses de olmesartana em pacientes não diabéticos está associado a um menor risco de morte (HR 0,46, IC 95% = 0,24, 0,86) comparado a pacientes em condições semelhantes tomando outros bloqueadores do receptor de angiotensina. Não foi observada diferença entre os grupos que receberam doses inferiores de olmesartana em comparação com outros bloqueadores do receptor de angiotensina ou entre os grupos que receberam a terapia por menos de 6 meses.

Morbidade e mortalidade fetal/neonatal

Os medicamentos que agem diretamente sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona podem causar morbidade e morte fetal e neonatal quando administrados a gestantes. Não foram observados efeitos teratogênicos quando as substâncias ativas isoladas foram administradas a ratas e coelhas prenhes. No entanto, observou-se diminuição do peso dos filhotes, atraso de desenvolvimento e aumento da incidência de dilatação da pelve renal (ratos) com a administração de olmesartana medoxomila e diminuição do tamanho da ninhada, aumento de óbitos intrauterinos e prolongamento do período gestacional e da duração do trabalho de parto (ratos) com o anlodipino.

Gravidez - categorias de risco C (primeiro trimestre) e D (segundo e terceiro trimestres)

Pacientes do sexo feminino em idade fértil devem ser informadas sobre as consequências da exposição no segundo e terceiro trimestres de gravidez a medicamentos que atuam sobre o sistema renina-angiotensina.

Quando diagnosticada a gravidez, a administração de olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino deve ser interrompida o mais rapidamente possível. Como não há experiência clínica com seu uso em gestantes, o medicamento é contraindicado durante a gestação e deve ser substituído por outra(s) classe(s) de anti-hipertensivos (ver CONTRAINDICAÇÕES).

Lactantes

O anlodipino é excretado no leite materno. Dados disponíveis limitados de um estudo clínico publicado sobre lactação relatam que o anlodipino está presente no leite humano a uma dose média estimada de 4,2 % no lactente. Não foram observados efeitos adversos do anlodipino no lactente. Não há informações disponíveis sobre os efeitos de anlodipino na produção de leite. Não se sabe se a olmesartana é excretada no leite humano, mas é secretada em baixa concentração no leite de ratas lactantes. Devido ao potencial para eventos adversos sobre o lactente, cabe ao médico decidir entre interromper a amamentação ou interromper o uso de olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino, levando em conta a importância do medicamento para a mãe.

Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade

Não foram realizados estudos de carcinogênese, mutagênese e diminuição da fertilidade com a associação de olmesartana medoxomila e besilato de anlodipino, pois em estudos com as substâncias isoladas nenhum desses efeitos foi observado.

Uso em crianças e idosos

Não foram estabelecidas a segurança nem a eficácia em crianças.

Do número total de pacientes no estudo clínico de olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino, 20% tinham 65 anos ou mais e 3% tinham 75 anos ou mais. Não foram observadas diferenças na eficácia nem na segurança entre os idosos e os mais jovens. Porém, não pode ser descartada a maior sensibilidade de alguns indivíduos mais idosos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos de interação medicamentosa com olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino e outros medicamentos. No entanto, em estudos com a olmesartana e o anlodipino isolados nenhuma interação medicamentosa significativa foi observada.

O efeito de redução da pressão arterial de olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino pode ser aumentado pelo uso concomitante com outros medicamentos anti-hipertensivos (por exemplo, alfa-bloqueadores, diuréticos).

A olmesartana medoxomila: não foram relatadas interações medicamentosas significativas em estudos nos quais a olmesartana medoxomila foi coadministrada com digoxina ou varfarina em voluntários saudáveis. A biodisponibilidade da olmesartana não foi significativamente alterada pela coadministração de antiácidos (hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio). A olmesartana medoxomila não é metabolizada pelo sistema do citocromo P450; portanto, não são esperadas interações com medicamentos que inibem, induzem ou são metabolizados por essas enzimas.

- Lítio: foi relatado aumento nas concentrações de lítio sérico e toxicidade ocasionada por lítio durante o uso concomitante com bloqueadores dos receptores de angiotensina II, incluindo olmesartana. Aconselha-se o monitoramento do lítio sérico durante o uso concomitante.

- Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina (SRA): o bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina com o uso de bloqueadores dos receptores de angiotensina II, inibidores da ECA e alisquireno está associado a maior risco de hipotensão, hiperpotassemia e alterações na função renal (incluindo insuficiência renal aguda) comparado à monoterapia. Aconselha-se o monitoramento da pressão arterial, função renal e eletrólitos em pacientes sendo tratados com olmesartana ou outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina.

- Alisquireno: alisquireno não deve ser coadministrado com olmesartana medoxomila em pacientes diabéticos. O uso concomitante foi associado a um aumento no risco de hipotensão, hiperpotassemia, e alterações na função renal (incluindo insuficiência renal aguda) quando comparado à monoterapia.

- Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs): bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA) podem agir sinergicamente com AINEs e reduzir a filtração glomerular. O uso concomitante desses medicamentos pode

levar a um maior risco de piora da função renal. Adicionalmente, o efeito anti-hipertensivo dos BRAs, incluindo a olmesartana, pode ser atenuado pelos AINEs, inclusive inibidores seletivos da COX-2.

- Colesevelam: o uso concomitante com o sequestrador de ácidos biliares, colesevelam reduz a exposição sistêmica e concentração de pico plasmático da olmesartana. A administração de olmesartana no mínimo 4 horas antes do colesevelam reduz a interação medicamentosa.

Anlodipino: deve-se ter precaução no uso concomitante com as seguintes substâncias:

- Inibidores do CYP3A4 (cetoconazol, itraconazol, ritonavir e outros): em um estudo com pacientes idosos o diltiazem inibiu o metabolismo do anlodipino, provavelmente via CYP3A4, uma vez que as concentrações plasmáticas de anlodipino aumentaram aproximadamente 50% e o seu efeito foi aumentado. Assim, inibidores do CYP3A4 mais potentes como os descritos acima podem promover maior aumento da concentração plasmática de anlodipino.

- Indutores do CYP3A4 (anticonvulsivantes como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína e primidona, rifampicina, *Hypericum perforatum*): a coadministração pode reduzir a concentração plasmática de anlodipino. A pressão sanguínea deve ser monitorada e o ajuste da dose do anlodipino deve ser considerado durante o tratamento com indutores do CYP3A4 e após a sua descontinuação.

- Sinvastatina: A coadministração de doses múltiplas de 10 mg de anlodipino com 80 mg de sinvastatina resultou em aumento de 77% na exposição à sinvastatina comparada com a sinvastatina isolada. Necessário limitar a dose diária de sinvastatina a 20 mg em pacientes em uso de anlodipino.

- Tacrolimo: A coadministração de anlodipino com tacrolimo pode aumentar a exposição de tacrolimo. Como olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino contém anlodipino, o nível de tacrolimo no sangue deve ser monitorado durante o uso concomitante de anlodipino.

- Ciclosporina: Em um estudo prospectivo realizado em pacientes que passaram por transplante renal, foi observado um aumento de 40% nos níveis de ciclosporina na presença de anlodipino. A coadministração de anlodipino com ciclosporina deve aumentar a exposição de ciclosporina. Como olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino contém anlodipino, o nível de ciclosporina no sangue deve ser monitorado durante o uso concomitante de anlodipino.

Alterações em exames laboratoriais

Observou-se queda nos valores de hemoglobina e hematócrito durante a terapia com a associação de olmesartana medoxomila e anlodipino em comparação com os componentes isolados.

Verificou-se ainda durante o estudo clínico realizado com olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino, aumento do número de plaquetas em grupos tratados com a associação ou com os componentes ativos em monoterapia, sendo que a menor alteração foi observada nos grupos tratados com a olmesartana medoxomila em monoterapia. Os maiores aumentos ocorreram com o anlodipino 10 mg e nos grupos com terapia de associação com o anlodipino 10 mg. Nenhum dos aumentos das contagens de plaquetas foi considerado clinicamente significativo.

Outras alterações laboratoriais podem ser atribuídas aos componentes em monoterapia.

O anlodipino: nos estudos pós-comercialização foram relatadas elevações das enzimas hepáticas.

A olmesartana medoxomila: nos estudos pós-comercialização foram relatados aumentos nos níveis sanguíneos de creatinina e potássio (hiperpotassemia).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade do medicamento 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.

Aspecto do medicamento:

olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino 20mg + 5mg: comprimido liso, na cor branca, circular e biconvexo.

olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino 40mg + 5mg: comprimido liso, na cor amarelo claro, circular e biconvexo.

olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino 40mg + 10mg: comprimido liso, na cor vermelho escuro, circular e biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino deve ser administrado por via oral, devendo o comprimido ser engolido inteiro, com água, uma vez ao dia.

Em geral, pode-se iniciar a terapia com olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino em pacientes cuja pressão arterial estiver inadequadamente controlada por monoterapia com olmesartana medoxomila (ou outro bloqueador dos receptores de angiotensina) ou com anlodipino (ou outra diidropiridina) ou em pacientes em que o anlodipino, ao reduzir a pressão arterial, causou edema intenso.

Dependendo da resposta ao tratamento, a dose de olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino pode ser titulada em intervalos de pelo menos duas semanas, até a dose máxima de 40 mg + 10 mg.

olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino deve ser administrado uma vez ao dia, por via oral, com ou sem alimentos. Não se recomenda a administração de mais de um comprimido ao dia.

Substituição: a dose equivalente de olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino pode ser substituída por seus princípios ativos isolados.

Pacientes com insuficiência renal: não é necessário ajustar a dose inicial. Em pacientes com insuficiência renal grave, o tratamento deve ser iniciado sob cuidadosa supervisão e uma dose inicial inferior deve ser considerada.

Pacientes com insuficiência hepática: deve-se ter cautela ao administrar olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino a pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. O uso em pacientes com insuficiência hepática grave não é recomendado.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos com olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino, a incidência de eventos adversos foi semelhante à do placebo, e a maioria dos eventos adversos foram leves. Os eventos adversos mais frequentes foram cefaleia, tontura, fadiga e edema. Os eventos adversos menos comuns incluíram hipotensão, hipotensão ortostática, *rash*, palpitação e aumento da frequência urinária.

Eventos adversos previamente relatados com um dos componentes individuais podem ser potencialmente eventos adversos com olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino, mesmo que não tenham sido observados nos estudos clínicos com este produto.

Nos estudos clínicos com anlodipino os eventos adversos relatados foram tontura, cefaleia, edema, palpitação e rubor facial. A maioria dos eventos adversos foi de intensidade leve ou moderada.

Nos estudos clínicos com olmesartana medoxomila o evento adverso mais comumente relatado ($\geq 1\%$ e $< 10\%$) foi tontura.

Após a comercialização das substâncias isoladas, foram relatadas as seguintes reações adversas:

Anlodipino ($> 0,001\%$ e $< 0,01\%$): icterícia, elevação das enzimas hepáticas e ginecomastia.

Olmesartana medoxomila ($< 0,01\%$): dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, aumento das enzimas hepáticas, enteropatia semelhante à doença celíaca, tosse, insuficiência renal aguda, aumento dos níveis de creatinina sérica, *rash* cutâneo, prurido, edema angioneurótico, edema periférico, cefaleia, hiperpotassemia, mialgia, astenia, fadiga, letargia, indisposição e reação anafilática.

Edema

Edema é um evento adverso conhecido e dose-dependente do anlodipino. No estudo randomizado de olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino, o relato de edema foi levantado ativamente, mediante um método de averiguação/ verificação especificado pelo protocolo. Como consequência, as taxas observadas nos grupos placebo, anlodipino e olmesartana foram todas maiores do que as descritas na bula do anlodipino ou da olmesartana, conforme observado na tabela a seguir:

Incidência subtraída de placebo de edema durante o período de tratamento duplo-cego

		olmesartana medoxomila		
		Placebo	20 mg	40 mg
anlodipino	Placebo	0%*	(-2,4%)	6,2%
	5 mg	0,7%	5,7%	6,2%
	10 mg	24,5%	13,3%	11,2%
*12,3%= incidência real com placebo				

A incidência (subtraída de placebo) de edema durante o período de tratamento randomizado e duplo-cego de oito semanas de duração foi maior com anlodipino 10 mg em monoterapia. A incidência diminuiu significativamente quando se adicionou 20 mg ou 40 mg de olmesartana à dose de 10 mg de anlodipino. Em todos os grupos de tratamento, a frequência de edema foi, em geral, maior em mulheres do que em homens, igualmente observada em outros estudos com anlodipino.

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

10. SUPERDOSE

Não há informação disponível sobre os efeitos ou tratamento em casos de superdose após a administração de olmesartana medoxomila + besilato de anlodipino em humanos.

Os dados disponíveis com relação à superdose em seres humanos após a administração de olmesartana medoxomila isolada são limitados. A manifestação mais provável é a hipotensão. Não se sabe se a olmesartana medoxomila é passível de remoção por diálise.

Com base nos dados de estudos em animais com o anlodipino, espera-se que a superdose cause vasodilatação periférica excessiva com hipotensão acentuada e possivelmente taquicardia reflexa. Em caso de superdose, deve-se instituir monitoração cardíaca e respiratória. No caso de hipotensão, iniciar suporte cardiovascular e, se necessário, administrar vasopressores. Gluconato de cálcio intravenoso pode ajudar a reverter os efeitos do bloqueio da entrada de cálcio. Como o anlodipino é altamente ligado a proteínas, a hemodiálise provavelmente não apresentará benefícios.

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

III. DIZERES LEGAIS

Registro M.S. nº. 1.0583.1015

Farm. Resp.: Dra. Beatriz Cristina Gama Pompeu

CRF-SP nº. 24.130

Concentrações de 20 mg + 5 mg e 40 mg + 5 mg:

Registrado por: **GERMED FARMACÊUTICA LTDA.**

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, s/nº, Km 08

Chácara Assay – Hortolândia - SP - CEP 13186-901

CNPJ: 45.992.062/0001-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: **EMS S/A**

Hortolândia - SP

Ou

Novamed Fabricação de Produtos Farmacêuticos Ltda

Manaus/AM

Embalado por: **EMS S/A**

Hortolândia - SP

Concentração de 40 mg + 10 mg:

Registrado por: **GERMED FARMACÊUTICA LTDA.**

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, s/nº, Km 08

Chácara Assay – Hortolândia - SP - CEP 13186-901
CNPJ: 45.992.062/0001-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado e embalado por: **EMS S/A**
Hortolândia - SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 26/11/2020.



bula-prof-417235-GER-26112020

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2022	2147732/22-9	10488 GENÉRICO - REGISTRO DE PRODUTO - CLONE	02/05/2022	Disponibilização da bula no bulário eletrônico.	VP/VPS	Comprimido revestido de 20mg/5mg, 40mg/5mg e 40mg/10mg. Embalagens contendo 10, 15,30, 40, 60, 100*, 200** ou 500** comprimidos revestidos