



OlmotecANLO*
olmesartana medoxomila/besilato de anlodipino

PARTE I

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: OlmetecANLO*

Nome genérico: olmesartana medoxomila/besilato de anlodipino

Forma farmacêutica e apresentações:

OlmotecANLO* 20 mg/5 mg em embalagens contendo 7 ou 30 comprimidos revestidos.

OlmotecANLO* 40 mg/5 mg em embalagens contendo 7 ou 30 comprimidos revestidos.

OlmotecANLO* 40 mg/10 mg em embalagens contendo 7 ou 30 comprimidos revestidos.

USO ADULTO

USO ORAL

Composição:

Cada comprimido revestido de OlmetecANLO* 20 mg/5 mg contém 20 mg de olmesartana medoxomila, besilato de anlodipino equivalente a 5 mg de anlodipino base e ingredientes não ativos* q.s.p. 1 comprimido.

* amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina silicificada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol e talco.

Cada comprimido revestido de OlmetecANLO* 40 mg/5 mg contém 40 mg de olmesartana medoxomila, besilato de anlodipino equivalente a 5 mg de anlodipino base e ingredientes não ativos* q.s.p. 1 comprimido.

* amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina silicificada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco e óxido férrico amarelo.

Cada comprimido revestido de OlmetecANLO* 40 mg/10 mg contém 40 mg de olmesartana medoxomila, besilato de anlodipino equivalente a 10 mg de anlodipino base e ingredientes não ativos* q.s.p. 1 comprimido.

* amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina silicificada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, óxido férrico vermelho e óxido férrico amarelo.



PARTE II

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÕES DO MEDICAMENTO

A associação de olmesartana medoxomila e besilato de anlodipino, substâncias ativas de OlmetecANLO*, diminui a pressão arterial, que é a pressão com que o coração faz o sangue circular por dentro das artérias.

Geralmente esta associação não é indicada para o início do tratamento da pressão alta (hipertensão arterial), sendo preferível seu uso após a tentativa de tratamento com seus componentes isolados.

O besilato de anlodipino tem a sua ação iniciada entre 24 e 96 horas e a olmesartana medoxomila em uma semana.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

OlmetecANLO* (olmesartana medoxomila/besilato de anlodipino) é indicado para o tratamento da pressão arterial alta, ou seja, a pressão cujas medidas estejam acima de 90 mm Hg (pressão “baixa” ou diastólica) ou 140 mm Hg (pressão “alta” ou sistólica). Pode ser usado isoladamente ou em combinação com outros agentes anti-hipertensivos.

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contraindicações

OlmetecANLO* (olmesartana medoxomila/besilato de anlodipino) não deve ser usado por pessoas sensíveis ou alérgicas a qualquer componente deste produto ou a outros medicamentos da mesma classe do besilato de anlodipino (diidropiridinas) e durante a gravidez.

Precauções

Hipotensão (queda da pressão arterial): no começo do tratamento com OlmetecANLO* deve-se ter atenção quanto ao risco de se sentir tontura; se isso acontecer deve-se informar ao médico.

Insuficiência cardíaca: em geral, medicamentos que contém substâncias como o besilato de anlodipino, um dos componentes de OlmetecANLO*, devem ser usados com cuidado por pessoas com mau funcionamento do coração (insuficiência cardíaca). Além disso, raramente, pessoas com outra alteração do coração (doença arterial coronariana obstrutiva grave) podem apresentar aumento de frequência cardíaca, duração e/ou gravidade de angina ou infarto com o uso desse tipo de medicamento.

Insuficiência renal: pessoas com mau funcionamento dos rins podem apresentar alterações da função renal quando tratados com OlmetecANLO*.



Insuficiência hepática: OlmetecANLO* deve ser usado com cuidado por pessoas com deficiência do fígado (insuficiência hepática) leve a moderada e não deve ser usado em pacientes com deficiência grave do fígado.

Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade: não foram realizados estudos de carcinogenicidade, mutagênese e de diminuição da fertilidade com a associação de olmesartana medoxomila e besilato de anlodipino, visto que em estudos com as substâncias isoladas nenhum desses efeitos foi observado.

Gravidez e lactação

Caso seja diagnosticada gravidez durante o tratamento, deve-se interromper imediatamente o uso de OlmetecANLO* e procurar o médico assistente para a sua substituição. O seu uso inadvertido no começo da gravidez parece não oferecer risco, ainda assim, deve ser substituído imediatamente. OlmetecANLO* está contraindicado durante toda a gravidez particularmente pelo risco que pode apresentar a partir do 4º mês.

Não se sabe se os componentes de OlmetecANLO* passam para o leite materno, portanto, o medicamento não deve ser usado durante a amamentação sem orientação médica.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA. INFORME IMEDIATAMENTE SEU MÉDICO EM CASO DE SUSPEITA DE GRAVIDEZ.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

Faixa etária

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia de OlmetecANLO* em crianças.

Não foram identificadas diferenças quanto à eficácia e segurança entre adultos e idosos (acima de 65 anos).

ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO PARA MENORES DE 18 ANOS.

Prazo de validade

Desde que observados os cuidados de conservação, o prazo de validade de OlmetecANLO* é de 24 meses (vide embalagem externa). **ATENÇÃO:** não use o medicamento com o prazo de validade vencido pois o seu efeito pode não ser o desejado.

Ingestão de OlmetecANLO* junto com outras substâncias

Em geral, OlmetecANLO* pode ser tomado com alimentos ou junto com outros medicamentos. A alimentação não influencia na ação do medicamento. .

Medicamentos como cetoconazol, itraconazol, rifampicina, ritonavir, alguns anticonvulsivantes (por exemplo: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona) e Erva de São João (*Hypericum perforatum*) podem influenciar na ação do componente besilato de anlodipino de OlmetecANLO* aumentando ou diminuindo a sua concentração sanguínea. Em função disso, recomenda-se monitoramento médico caso OlmetecANLO* seja administrado junto com esses medicamentos.



INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

MODO DE USO

Características físicas e organolépticas

Os comprimidos de OlmetecANLO* (olmesartana medoxomila/besilato de anlodipino) são redondos e revestidos por uma película branca (Concentração 20 mg/5 mg), creme (Concentração 40 mg/5 mg) ou vermelha amarronzada (Concentração 40 mg/10 mg).

Como usar o medicamento

O comprimido deve ser engolido inteiro, com água potável, uma vez ao dia. Dependendo da resposta ao tratamento, a dose de OlmetecANLO* pode ser aumentada a intervalos de pelo menos 2 semanas até a dose máxima de 40 mg/10 mg.

A combinação dos dois medicamentos pode ser substituída por seus componentes isolados em dose equivalente.

Pessoas com doença dos rins: não é necessário ajustar a dose inicial. Em pacientes com doença renal grave o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica e uma dose inicial inferior deve ser considerada.

Pessoas com doença do fígado: a administração de OlmetecANLO* deve ser feita com cuidado (vide item "Precauções").

O que fazer quando esquecer de tomar OlmetecANLO*

Caso haja o esquecimento da administração de OlmetecANLO*, pode-se tomar o comprimido esquecido ao longo do dia. Se já estiver perto do horário da próxima tomada deve-se simplesmente continuar a administração no mesmo horário de costume, sem tomar 2 comprimidos para compensar aquele que foi esquecido.

SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

ESTE MEDICAMENTO NÃO PODE SER PARTIDO OU MASTIGADO.



REAÇÕES ADVERSAS

Em estudos clínicos com OlmetecANLO* (olmesartana medoxomila/besilato de anlodipino) a incidência de eventos adversos foi semelhante à do placebo. Os eventos adversos mais frequentes foram dor de cabeça, tontura, mal estar e edema. As possíveis reações adversas ocorridas foram queda de pressão (hipotensão), erupções cutâneas, vermelhidão na pele, coceira, palpitação, aumento da frequência urinária e da micção durante a noite.

Nos estudos clínicos com besilato de anlodipino os eventos adversos relatados foram tontura, dor de cabeça, edema, palpitação e vermelhidão na face; e nos estudos com olmesartana medoxomila foi relatado tontura.

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

besilato de anlodipino: icterícia, aumento das enzimas hepáticas e aumento das mamas (ginecomastia).

olmesartana medoxomila: dor abdominal, náuseas, vômitos, tosse, insuficiência renal aguda, vermelhidão da pele, coceiras, inchaço do rosto (angioedema), dor de cabeça, alterações em exames laboratoriais (aumento dos níveis sanguíneos de potássio, creatinina e enzimas do fígado), dores musculares, fraqueza, cansaço, apatia e indisposição.

ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME AO SEU MÉDICO.

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Em caso de superdosagem, deve-se procurar atendimento médico imediatamente. Os dados disponíveis com relação a superdose de OlmetecANLO* (olmesartana medoxomila/besilato de anlodipino) em seres humanos ainda são limitados. A manifestação mais provável no caso de superdosagem é a redução da pressão arterial (hipotensão) e possivelmente taquicardia reflexa (devido ao componente besilato de anlodipino). Nesse caso a pessoa deve ser mantida com as extremidades elevadas e deve-se chamar um médico imediatamente para que o tratamento de suporte seja iniciado. Como o besilato de anlodipino se liga às proteínas do sangue, a diálise não é benéfica.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

OlmetecANLO* (olmesartana medoxomila/besilato de anlodipino) deve ser conservado em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.



PARTE III

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

Mecanismo de ação: OlmetecANLO* (olmesartana medoxomila/besilato de anlodipino) é uma associação de dois 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, reduzindo mais a pressão arterial do que cada componente isolado.

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

O efeito anti-hipertensivo de OlmetecANLO* 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.

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. A 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 comparada ao receptor AT2.

Doses 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.

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 besilato de 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 as células de músculo cardíaco.

O efeito anti-hipertensivo do besilato de 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 besilato de anlodipino promove redução prolongada e dose-dependente da pressão arterial. Não foram observadas hipotensão após a primeira dose, taquifilaxia durante o tratamento prolongado e nem hipertensão rebote após a primeira dose, taquifilaxia durante o tratamento prolongado e nem hipertensão rebote após a interrupção abrupta da terapia.

Após a administração de doses terapêuticas a pacientes com hipertensão, o besilato de anlodipino promoveu redução da pressão arterial nas posições supina, sentada e em pé. As diminuições da pressão arterial não são 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 besilato 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 besilato de anlodipino em monoterapia reduz a mortalidade e morbidade cardiovascular.

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção

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

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

olmesartana medoxomila: olmesartana medoxomila é rápida e completamente bioativada por hidrólise do éster para olmesartana durante a absorção pelo trato gastrointestinal. A olmesartana parece ser eliminada de maneira bifásica, com uma meia-vida de eliminação de 6-15 horas. A farmacocinética da olmesartana é linear após doses orais únicas e doses orais múltiplas maiores 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 ($C_{\text{máx}}$) após administração oral é atingida após aproximadamente 2 horas. Os alimentos não afetam a sua biodisponibilidade.

Após a rápida e completa conversão de olmesartana medoxomila para 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 30% a 50% da dose absorvida é recuperada na urina, enquanto o restante é eliminado nas fezes, por intermédio da bile.

O volume de distribuição de olmesartana é de 16-29 litros. A olmesartana possui alta ligação a proteínas plasmáticas (99%) e não penetra nas hemácias. A ligação protéica 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.

besilato de anlodipino: após a administração oral de doses terapêuticas do besilato de 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 besilato de anlodipino não é alterada pela presença de alimentos. O volume de distribuição é de aproximadamente 201/Kg e o pK_a do besilato de anlodipino é 8,6.

A eliminação plasmática é bifásica com meia-vida de eliminação de cerca de 35 a 50 horas. O besilato de anlodipino é extensivamente convertido a metabólitos inativos. Aproximadamente 60% da dose administrada é excretada na urina, 10% na forma inalterada de besilato de anlodipino. Estudos *in vitro* demonstraram que aproximadamente 98% do fármaco circulante se liga às proteínas plasmáticas. Os níveis plasmáticos de estado de equilíbrio do besilato de anlodipino são atingidos após 7 a 8 dias de administração diária consecutiva.

Populações Especiais

Pediatria: em um estudo com besilato de anlodipino que incluiu 62 pacientes hipertensos entre 6 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.

Geriatría: pacientes idosos apresentaram *clearance* diminuído do besilato de 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 (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 besilato de anlodipino.



Insuficiência renal: a farmacocinética do besilato de anlodipino não é influenciada significativamente pela insuficiência renal. Em pacientes com insuficiência renal, as concentrações séricas de olmesartana foram 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 besilato de anlodipino diminuído com aumento da ASC de aproximadamente 40-60%. 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 besilato de anlodipino com aumento da ASC de aproximadamente 40% a 60%.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos e de 8 semanas de duração em pacientes com hipertensão leve a grave foi conduzido com 1.940 pacientes para determinar se o tratamento com OlmetecANLO* (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 besilato de 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%.

INDICAÇÕES

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

CONTRAINDICAÇÕES

OlmetecANLO* (olmesartana medoxomila/besilato de anlodipino) é contraindicado em pacientes hipersensíveis aos componentes da fórmula ou a outros medicamentos pertencentes à mesma classe do besilato de anlodipino (diidropiridinas) e durante a gestação.



MODO DE USAR

OlmetecANLO* (olmesartana medoxomila/besilato de anlodipino) deve ser administrado por via oral, devendo o comprimido ser engolido inteiro, com água, uma vez ao dia.

POSOLOGIA

Em geral, pode-se iniciar a terapia com OlmetecANLO* (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 besilato de anlodipino (ou outra diidropiridina) ou em pacientes em que o besilato de anlodipino, ao reduzir a pressão arterial, causou edema intenso. Dependendo da resposta ao tratamento, a dose de OlmetecANLO* pode ser titulada a intervalos de pelo menos 2 semanas, até a dose máxima de 40 mg/10 mg de OM/ANLO.

OlmetecANLO* deve ser administrado uma vez ao dia, por via oral, com ou sem alimentos. Não se recomenda a administração de mais de 1 comprimido ao dia.

Substituição: a dose equivalente de OlmetecANLO* pode ser substituída pelos 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 OlmetecANLO* a pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. O uso em pacientes com insuficiência hepática grave não é recomendado.

Cada comprimido de OlmetecANLO 20 mg/5 mg e 40 mg/5 mg contém olmesartana medoxomila 20 mg e 40 mg, respectivamente, e besilato de anlodipino equivalente a 5 mg de besilato de anlodipino.

Cada comprimido de OlmetecANLO* 40 mg/10 mg contém olmesartana medoxomila 40 mg e besilato de anlodipino equivalente a 10 mg de besilato de anlodipino.

Conduta caso haja esquecimento de administração de OlmetecANLO*

Caso haja o esquecimento da administração de OlmetecANLO*, pode-se tomar o comprimido esquecido ao longo do dia. Se já estiver perto do horário da próxima tomada deve-se simplesmente continuar a administração no mesmo horário de costume, sem tomar 2 comprimidos para compensar aquele que foi esquecido.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Hipotensão em pacientes com depleção de volume ou de sal: em pacientes cujo sistema renina-angiotensina estiver ativado, como aqueles com depleção de volume e/ou sal (ex: pacientes em tratamento com doses altas de diuréticos), pode ocorrer hipotensão



sintomática após o início do tratamento decorrente, particularmente, do componente olmesartana.

Vasodilatação: como acontece com qualquer vasodilatador periférico, deve-se ter cautela ao administrar OlmetecANLO* (olmesartana medoxomila/besilato de anlodipino), particularmente em pacientes com estenose aórtica grave.

Pacientes com doença arterial coronariana obstrutiva grave: raramente estes 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 é 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 possa depender da atividade desse sistema (por exemplo, ICC), o tratamento com inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores de angiotensina foi associado com azotemia, oligúria ou, raramente, com insuficiência renal aguda. Há um risco elevado de insuficiência renal 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 besilato de anlodipino é amplamente metabolizado pelo fígado. Deve-se ter cautela ao administrar OlmetecANLO* a pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. O uso em pacientes com insuficiência hepática grave não é recomendado.

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 de pelve renal (ratos) com a administração de olmesartana medoxomila e diminuição do tamanho da ninhada, aumento de óbitos intra-uterinos e prolongamento do período gestacional e da duração do trabalho de parto (ratos) com o besilato de anlodipino.

Gravidez: 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 gravidez, a administração de OlmetecANLO* 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.

Categorias de risco para uso durante a gestação: C (primeiro trimestre) e D (segundo e terceiro trimestres).

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA. INFORME IMEDIATAMENTE SEU MÉDICO EM CASO DE SUSPEITA DE GRAVIDEZ.

Lactantes: não se sabe se o besilato de anlodipino e a olmesartana são excretados no leite humano, mas a olmesartana 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 OlmetecANLO*, 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.

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

Verificou-se ainda durante o estudo clínico realizado com OlmetecANLO* 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 besilato de anlodipino 10 mg e nos grupos com terapia de associação com o besilato de anlodipino 10 mg. Nenhum dos aumentos das contagens de plaquetas foi considerado clinicamente significativo.

Outras alterações laboratoriais podem ser atribuídas aos componentes em monoterapia.

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

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

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

USO EM CRIANÇAS E EM PACIENTES IDOSOS

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia em crianças.

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos de interação medicamentosa com OlmetecANLO* (olmesartana medoxomila/besilato de anlodipino) e outros medicamentos. No entanto, em estudos com a olmesartana e o besilato de anlodipino isoladamente nenhuma interação medicamentosa significativa foi observada.

olmesartana medoxomila: não foram relatadas interações medicamentosas significativas em estudos nos quais a olmesartana medoxomila foi co-administrada com digoxina ou varfarina em voluntários saudáveis. A biodisponibilidade da olmesartana não foi significativamente alterada pela co-administração 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.

besilato de 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 besilato de anlodipino, provavelmente via CYP3A4, uma vez que as concentrações plasmáticas de besilato 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 besilato de anlodipino.
- Indutores do CYP3A4 (anticonvulsivantes como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína e primidona, rifampicina, *Hypericum perforatum*): podem diminuir a concentração plasmática de besilato de anlodipino. Recomenda-se monitoramento clínico e possível ajuste de dose do besilato de anlodipino durante o tratamento com indutores do CYP3A4 e após o término do tratamento.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Em estudos clínicos com OlmetecANLO* (olmesartana medoxomila/besilato de anlodipino) a incidência de eventos adversos foi semelhante à do placebo. Os eventos adversos mais frequentes foram cefaleia, tontura, fadiga e edema. As possíveis reações adversas ocorridas foram hipotensão, hipotensão ortostática, *rash*, palpitação, aumento da frequência urinária e noctúria.

Nos estudos clínicos com besilato de anlodipino os eventos adversos relatados foram tontura, cefaleia, edema, palpitação e rubor facial; e nos estudos com olmesartana medoxomila foi relatado tontura.

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

besilato de anlodipino: icterícia, elevação das enzimas hepáticas e ginecomastia.

olmesartana medoxomila: dor abdominal, náuseas, vômitos, aumento das enzimas hepáticas, tosse, insuficiência renal aguda, aumento dos níveis de creatinina sérica, *rash* cutâneo, prurido, angioedema, cefaleia, hipercalemia, mialgia, astenia, fadiga, letargia e indisposição.

Edema

Edema é um evento adverso conhecido e dose-dependente do besilato de anlodipino, mas não da olmesartana. No estudo randomizado de OlmetecANLO*, o relato de edema foi levantado ativamente, usando um método de averiguação/verificação especificado pelo protocolo. Como consequência, as taxas observadas nos grupos placebo, besilato de anlodipino e olmesartana foram todas maiores do que as descritas na bula do besilato de 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
besilato de 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 8 semanas de duração foi maior com besilato de 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 besilato de anlodipino.

Em todos os grupos de tratamento, a frequência de edema foi, em geral, maior em mulheres do que em homens, igualmente observado em outros estudos com besilato de anlodipino.

ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME SEU MÉDICO.

SUPERDOSAGEM

Não há informação disponível sobre os efeitos ou tratamento em casos de superdosagem após a administração de OlmetecANLO* (olmesartana medoxomila/besilato de anlodipino) em humanos.

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

Com base nos dados de estudos em animais com o besilato de anlodipino, espera-se que a superdosagem cause vasodilatação periférica excessiva com hipotensão acentuada e possivelmente taquicardia reflexa. Em caso de superdosagem, 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 besilato de anlodipino é altamente ligado a proteínas, a hemodiálise provavelmente não apresentará benefícios.

ARMAZENAGEM

OlmetecANLO* (olmesartana medoxomila/besilato de anlodipino) deve ser conservado em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Desde que observados os cuidados de conservação, o produto apresenta prazo de validade de 24 meses (vide embalagem externa).



PARTE IV

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0216.0222

Farmacêutico Responsável: José Cláudio Bumerad – CRF-SP nº 43746

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Número do lote e data de fabricação: vide embalagem externa.

Fabricado e Embalado por:

Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.
Alameda Xingu, 766 - Alphaville - Barueri - SP - Brasil

Registrado e Distribuído por:

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA.
Av. Presidente Tancredo de Almeida Neves, 1555
CEP 07112-070 – Guarulhos – SP
CNPJ nº 46.070.868/0001-69
Indústria Brasileira.

Fale Pfizer 0800-7701575

www.pfizer.com.br

*Marca de propriedade sob licença da Daiichi Sankyo Co.,Ltd. – Tóquio – Japão



OLA02C