

**Olmecor<sup>®</sup> Triplo**  
**(olmesartana medoxomila + anlodipino + hidroclorotiazida)**

**Torrent do Brasil Ltda.**

**comprimidos revestidos**

**20 mg + 5 mg + 12,5 mg**

**40 mg + 10 mg + 12,5 mg**

**40 mg + 10 mg + 25 mg**

**BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE****Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009**

---

**OLMECOR® TRIPLO**  
**olmesartana medoxomila + anlodipino + hidroclorotiazida**

---

**I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****OLMECOR® TRIPLO****olmesartana medoxomila + anlodipino + hidroclorotiazida****APRESENTAÇÕES**

Comprimidos de 20 mg + 5 mg + 12,5 mg: embalagens com 10 e 30 comprimidos.

Comprimidos de 40 mg + 10 mg + 12,5 mg: embalagens com 10 e 30 comprimidos.

Comprimidos de 40 mg + 10 mg + 25 mg: embalagens com 30 comprimidos.

**USO ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de OLMECOR® TRIPLO 20 mg + 5 mg + 12,5 mg contém:

olmesartana medoxomila..... 20 mg

besilato de anlodipino..... 6,935 mg

(equivalente a 5 mg de anlodipino)

hidroclorotiazida ..... 12,5 mg

Excipientes: celulose microcristalina silicificada, croscarmelose sódica, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monoidratada, talco, álcool polivinílico, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

Cada comprimido revestido de OLMECOR® TRIPLO 40 mg + 10 mg + 12,5 mg contém:

olmesartana medoxomila..... 40 mg

besilato de anlodipino..... 13,869 mg

(equivalente a 10 mg de anlodipino)

hidroclorotiazida ..... 12,5 mg

Excipientes: celulose microcristalina silicificada, croscarmelose sódica, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monoidratada, talco, álcool polivinílico, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

Cada comprimido revestido de OLMECOR® TRIPLO 40 mg + 10 mg + 25 mg contém:

olmesartana medoxomila..... 40 mg

besilato de anlodipino..... 13,869 mg

(equivalente a 10 mg de anlodipino)

hidroclorotiazida ..... 25 mg

Excipientes: celulose microcristalina silicificada, croscarmelose sódica, amido, dióxido de silício, estearato de magnésio, lactose monoidratada, talco, álcool polivinílico, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

**II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

OLMECOR® TRIPLO é indicado para o tratamento da hipertensão essencial (primária).

OLMECOR® TRIPLO não é indicado para tratamento inicial.

### **Terapia complementar**

OLMECOR® TRIPLO também é indicado em pacientes adultos cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada quando em tratamento combinado de olmesartana medoxomila e anlodipino administrados em formulação de componente duplo.

### **Terapia de substituição**

OLMECOR® TRIPLO é indicado como terapia de substituição em pacientes adultos cuja pressão arterial esteja adequadamente controlada com a combinação de olmesartana medoxomila, anlodipino e hidroclorotiazida, administrados como componente duplo (olmesartana medoxomila e anlodipino ou olmesartana medoxomila e hidroclorotiazida) e uma formulação de componente único (hidroclorotiazida ou anlodipino).

## **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

### **Resultados dos estudos clínicos relatados<sup>1</sup>**

Em um estudo de 12 semanas relatado, randomizado, duplo-cego, grupo paralelo em 2492 pacientes (67% pacientes caucasianos), em tratamento com combinação tripla de 40 mg de olmesartana medoxomila, 10 mg de anlodipino (como besilato de anlodipino) e 25 mg de hidroclorotiazida resultou em reduções significativamente maiores nas pressões diastólicas e sistólicas do que o tratamento com qualquer uma das combinações duplas correspondentes, olmesartana medoxomila 40 mg mais anlodipino 10 mg, olmesartana medoxomila 40 mg mais hidroclorotiazida 25 mg e anlodipino 10 mg mais hidroclorotiazida 25 mg, respectivamente.

O efeito adicional na redução da pressão arterial da combinação tripla de olmesartana medoxomila, anlodipino (como besilato de anlodipino) e hidroclorotiazida (40mg/10mg/25mg) em comparação com as combinações duplas análogas foi entre -3,8 e -6,7 mmHg para diastólica em posição sentada e entre -7,1 e -9,6 mmHg para pressão arterial sistólica em posição sentada e ocorreu nas primeiras 2 semanas.

As proporções de pacientes que atingiram a meta de pressão arterial (<140/90 mmHg para pacientes não diabéticos e <130/80 mmHg para pacientes diabéticos) na semana 12 variaram de 34,9% a 46,6% para os grupos de tratamento com dupla combinação, comparados a 64,3% para combinação tripla de olmesartana medoxomila, anlodipino (como besilato de anlodipino) e hidroclorotiazida 40 mg/10 mg/25 mg.<sup>1</sup>

Em um segundo estudo relatado, duplo-cego, randomizado e em grupo paralelo em 2690 pacientes (99,9% pacientes caucasianos), tratamento com combinação tripla de olmesartana medoxomila, anlodipino (como besilato de anlodipino) e hidroclorotiazida (20 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/25 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg) resultaram em reduções significativamente maiores na pressão arterial diastólica e sistólica em comparação com a combinações duplas correspondentes, olmesartana medoxomila 20 mg mais anlodipino 5 mg, olmesartana medoxomila 40 mg mais 5 mg anlodipino e olmesartana medoxomila 40 mg mais 10 mg anlodipino, respectivamente, após 10 semanas de tratamento.

O efeito adicional de redução da pressão arterial da combinação tripla de olmesartana medoxomila, anlodipino (como besilato de amlodipino) e hidroclorotiazida em comparação com as combinações duplas correspondentes foi entre -1,3 e -1,9 mmHg no diastólico na posição sentada e entre -2,7 e -4,9 mmHg para a pressão arterial no sistólico em posição sentada.

As proporções de pacientes que atingiram a meta de pressão arterial (<140/90 mmHg para pacientes não diabéticos e <130/80 mmHg para pacientes diabéticos) na semana 10 variaram de 42,7% a 49,6% para os grupos de tratamento de combinação dupla, em comparação com 52,4% a 58,8% para combinação tripla.<sup>2</sup>

Em um estudo complementar relatado randomizado, duplo-cego, em 808 pacientes (99,9% pacientes caucasianos) não adequadamente controlados após 8 semanas de terapia com olmesartana medoxomila 40 mg mais anlodipino 10 mg em tratamento de combinação dupla com combinação tripla de olmesartana medoxomila, anlodipino (como besilato de anlodipino) e hidroclorotiazida resultaram em redução numericamente adicional da pressão arterial na posição sentada de -1,8/-1,0 mmHg quando tratados com combinação tripla de olmesartana medoxomila, anlodipino (como besilato de anlodipino) e hidroclorotiazida 40 mg/10 mg/12,5 mg e uma redução adicional estatisticamente significativa da pressão arterial na posição sentada de -3,6/-2,8 mmHg quando tratada com combinação tripla de olmesartana medoxomila, anlodipino (como besilato de anlodipino) e hidroclorotiazida 40 mg/10 mg/25 mg em comparação com a olmesartana medoxomila 40 mg mais anlodipino 10 mg em dupla combinação.

O tratamento com olmesartana medoxomila, anlodipino (como besilato de anlodipino) e hidroclorotiazida 40 mg/10 mg/25 mg em terapia de tripla combinação resultou em uma porcentagem significativa estatisticamente maior de indivíduos que atingiram seu objetivo de pressão arterial em comparação com olmesartana medoxomila 40 mg mais anlodipino 10 mg de terapia de combinação dupla (41,3% vs. 24,2%); enquanto o tratamento com olmesartana medoxomila, anlodipino (como besilato de anlodipino) e hidroclorotiazida 40 mg/10 mg/12,5 mg em terapia de combinação tripla resultou em uma porcentagem numericamente maior de indivíduos que atingiram sua meta de pressão arterial em comparação com olmesartana medoxomila 40 mg mais anlodipino 10 mg de terapia de combinação dupla (29,5% vs. 24,2%) em indivíduos não controlados adequadamente na terapia de combinação dupla.

O efeito anti-hipertensivo da combinação tripla de olmesartana medoxomila, anlodipino (como besilato de anlodipino) e hidroclorotiazida foi semelhante em pacientes com e sem diabetes, independentemente da idade e sexo.<sup>3</sup>

#### **Referências:**

1. Oparil et al., Triple Therapy With Olmesartan Medoxomil, Amlodipine Besylate, and Hydrochlorothiazide in Adult Patients With Hypertension: The TRINITY Multicenter, Randomized, Double-Blind, 12-Week, Parallel-Group Study, *Clinical Therapeutics*, 2010; 32(7).
2. Volpe et al., Efficacy and Safety of Triple Antihypertensive Therapy with the Olmesartan/Amlodipine/ Hydrochlorothiazide Combination, *Clin Drug Investig* 2012; 32 (10): 649-664.
3. Rump, Lars C., et al. "Adding Hydrochlorothiazide to Olmesartan/Amlodipine Increases Efficacy in Patients with Inadequate Blood Pressure Control on Dual-Combination Therapy." *The Journal of Clinical Hypertension* 18.1 (2016): 60-69.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

Grupo farmacoterapêutico: Antagonistas da angiotensina II, bloqueadores dos canais de cálcio e diuréticos.

Código ATC: C09DX03.

#### **Farmacodinâmica**

A olmesartana medoxomila é um antagonista seletivo dos receptores da angiotensina II por via oral (tipo AT1). A angiotensina II é o hormônio vasoativo primário do sistema renina-angiotensina-aldosterona e desempenha um papel importante na fisiopatologia da hipertensão. Os efeitos da angiotensina II incluem vasoconstrição, estimulação da síntese e liberação de aldosterona, estimulação cardíaca e reabsorção renal de sódio. A olmesartana bloqueia os efeitos vasoconstritores e secretores de aldosterona da angiotensina II, bloqueando sua ligação ao receptor AT1 em tecidos, incluindo o músculo liso vascular e a glândula adrenal. A ação da olmesartana é independente da fonte ou rota de síntese da angiotensina II. O antagonismo

seletivo dos receptores da angiotensina II (AT1) pela olmesartana resulta em aumentos nos níveis de renina plasmática e nas concentrações de angiotensina I e II, e em alguma diminuição nas concentrações plasmáticas de aldosterona.

Na hipertensão, a olmesartana medoxomila causa uma redução duradoura e dose-dependente na pressão arterial. Não houve evidência de hipotensão na primeira dose, taquifilaxia durante o tratamento a longo prazo ou hipertensão rebote após a interrupção abrupta da terapia.

A administração de olmesartana medoxomila uma vez ao dia proporciona uma redução suave e eficaz da pressão arterial durante o intervalo de dose de 24 horas. A administração uma vez ao dia produziu diminuições semelhantes na pressão sanguínea, assim como a administração duas vezes ao dia na mesma dose diária total.

Com o tratamento contínuo, as reduções máximas da pressão arterial são alcançadas 8 semanas após o início da terapia, embora uma proporção substancial do efeito de redução da pressão arterial já seja observada após 2 semanas de tratamento. O efeito da olmesartana medoxomila na mortalidade e morbidade ainda não é conhecido.

O componente anlodipino é um bloqueador dos canais de cálcio que inibe o influxo transmembrana de íons cálcio através dos canais dependentes de potencial do tipo L no coração e na musculatura lisa. Dados experimentais indicam que o anlodipino se liga aos locais de ligação de di-hidropiridina e não di-hidropiridina. O anlodipino é relativamente seletivo aos vasos, com um efeito maior nas células do músculo liso vascular do que nas células do músculo cardíaco. O efeito anti-hipertensivo do anlodipino deriva de um efeito relaxante direto no músculo liso arterial, o que leva a uma diminuição da resistência periférica e, portanto, da pressão arterial.

Em pacientes hipertensos, o anlodipino causa uma redução duradoura, dose-dependente, da pressão arterial. Não houve evidência de hipotensão na primeira dose, taquifilaxia durante o tratamento a longo prazo ou hipertensão rebote após a interrupção abrupta da terapia.

Após a administração de doses terapêuticas a pacientes com hipertensão, o anlodipino produz uma redução efetiva da pressão arterial nas posições supina, sentada e em pé. O uso crônico de anlodipino não está associado a alterações significativas na frequência cardíaca ou nos níveis plasmáticos de catecolamina. Em pacientes hipertensos com função renal normal, doses terapêuticas de anlodipino reduzem a resistência vascular renal e aumentam a taxa de filtração glomerular e o fluxo plasmático renal efetivo, sem alterar a fração de filtração ou a proteinúria.

Em estudos hemodinâmicos relatados em pacientes com insuficiência cardíaca e em estudos clínicos relatados com base em testes de esforço em pacientes com insuficiência cardíaca classe II-IV da NYHA, verificou-se que o anlodipino não causou qualquer deterioração clínica, medida pela tolerância ao exercício, fração de ejeção do ventrículo esquerdo e sinais e sintomas clínicos.

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico. O mecanismo do efeito anti-hipertensivo dos diuréticos tiazídicos não é totalmente conhecido. As tiazidas afetam os mecanismos tubulares renais de reabsorção de eletrólitos, aumentando diretamente a excreção de sódio e cloreto em quantidades aproximadamente equivalentes. A ação diurética da hidroclorotiazida reduz o volume plasmático, aumenta a atividade renina plasmática e aumenta a secreção de aldosterona, com consequentes aumentos na perda de potássio e bicarbonato na urina e diminui o potássio sérico. A ligação renina-aldosterona é mediada pela angiotensina II e, portanto, a coadministração de um antagonista do receptor da angiotensina II tende a reverter a perda de potássio associada aos diuréticos tiazídicos. Com a hidroclorotiazida, o início da diurese ocorre cerca de 2 horas e o efeito máximo ocorre cerca de 4 horas após a dose, enquanto a ação persiste por aproximadamente 6 a 12 horas.

### **Farmacocinética**

A administração concomitante de olmesartana medoxomila, anlodipino e hidroclorotiazida não teve efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética de qualquer componente em indivíduos saudáveis.

Após administração oral da combinação tripla de olmesartana medoxomila, anlodipino (como besilato de anlodipino) e hidroclorotiazida em adultos saudáveis normais, as concentrações plasmáticas máximas de olmesartana, anlodipino e hidroclorotiazida foram atingidas em cerca de 1,5 a 3 horas, 6 a 8 horas e 1,5 a 2 horas, respectivamente. A taxa e extensão da absorção da olmesartana medoxomila, anlodipino e hidroclorotiazida da combinação tripla são as mesmas que quando administradas como uma combinação fixa dupla de olmesartana medoxomila e anlodipino, juntamente com um comprimido monocomponente de hidroclorotiazida ou quando administradas como uma combinação fixa dupla de olmesartana medoxomila e hidroclorotiazida juntamente com um comprimido de componente único de amlodipina com as mesmas dosagens. Os alimentos não afetam a biodisponibilidade da combinação tripla de olmesartana medoxomila, anlodipino (como besilato de anlodipino) e hidroclorotiazida.

**Olmesartana medoxomila:**

**Absorção e distribuição:**

A olmesartana medoxomila é um pró-fármaco. É rapidamente convertido no metabólito farmacologicamente ativo, olmesartana, por esterases na mucosa intestinal e no sangue portal durante a absorção pelo trato gastrointestinal. Nenhuma olmesartana medoxomila intacta ou porção de medoxomila de cadeia lateral intacta foram detectados no plasma ou excrementos. A biodisponibilidade absoluta média da olmesartana a partir de uma formulação em comprimidos foi de 25,6%.

O pico principal de concentração plasmática ( $C_{max}$ ) da olmesartana é atingido cerca de 2 horas após a administração oral de olmesartana medoxomila, e as concentrações plasmáticas de olmesartana aumentam aproximadamente de forma linear com o aumento de doses orais únicas até cerca de 80 mg.

Os alimentos tiveram um efeito mínimo na biodisponibilidade da olmesartana e, portanto, a olmesartana medoxomila pode ser administrada com ou sem alimentos. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes relacionadas ao gênero na farmacocinética de olmesartana.

A olmesartana está altamente ligada à proteína plasmática (99,7%), mas o potencial de interações clinicamente significativas no deslocamento de ligação às proteínas entre a olmesartana e outras substâncias ativas coadministradas com alta ligação é baixo (como confirmado pela falta de uma interação clinicamente significativa entre a olmesartana medoxomila e varfarina). A ligação da olmesartana às células sanguíneas é insignificante. O volume médio de distribuição após a administração intravenosa é baixo (16 - 29 L).

**Biotransformação e eliminação:**

A depuração plasmática total da olmesartana foi tipicamente de 1,3 L/h (CV 19%) e foi relativamente lenta em comparação com o fluxo sanguíneo hepático (ca 90 L/h). Após uma dose oral única de olmesartana medoxomila marcada com  $^{14}C$ , 10 - 16% da radioatividade administrada foi excretada na urina (a grande maioria nas 24 horas após a administração da dose) e o restante da radioatividade recuperada foi excretada nas fezes. Com base na disponibilidade sistêmica de 25,6%, pode-se calcular que a olmesartana absorvida é eliminada tanto pela excreção renal (ca 40%) quanto pela excreção hepato-biliar (ca 60%). Toda a radioatividade recuperada foi identificada como olmesartana. Nenhum outro metabólito significativo foi detectado. A reciclagem entero-hepática da olmesartana é mínima. Como uma grande proporção de olmesartana é excretada pela via biliar, o uso em pacientes com obstrução biliar é contraindicado.

A meia-vida de eliminação terminal da olmesartana variou entre 10 e 15 horas após a administração oral múltipla. O estado de equilíbrio foi atingido após 2-5 dias de administração e nenhuma acumulação adicional foi evidente após 14 dias de administração repetida. A depuração renal foi de aproximadamente 0,5 - 0,7 L/h e foi independente da dose.

#### Interações medicamentosas:

Agente sequestrante de ácido biliar colesevelam:

A administração concomitante de 40 mg de olmesartana medoxomila e 3750 mg de cloridrato de colesevelam em indivíduos saudáveis resultou numa redução de 28% na  $C_{max}$  e 39% na AUC da olmesartana. Efeitos menores, redução de 4% e 15% na  $C_{max}$  e AUC, respectivamente, foram observados quando a olmesartana medoxomila foi administrada 4 horas antes do cloridrato de colesevelam. A meia-vida de eliminação da olmesartana foi reduzida em 50 - 52%, independentemente de ser administrada concomitantemente ou 4 horas antes do cloridrato de colesevelam.

#### Anlodipino:

Absorção e distribuição:

Após administração oral de doses terapêuticas, o anlodipino é bem absorvido com níveis séricos máximos entre 6 a 12 horas após a dose. Estima-se que a biodisponibilidade absoluta esteja entre 64 e 80%. O volume de distribuição é de aproximadamente 21 l/kg. Estudos *in vitro* mostraram que aproximadamente 97,5% do anlodipino circulante está ligado às proteínas plasmáticas. A absorção do anlodipino não é afetada pela ingestão concomitante de alimentos.

#### Biotransformação e eliminação:

A meia-vida de eliminação plasmática terminal é de cerca de 35-50 horas e é consistente com a administração uma vez ao dia.

O anlodipino é extensamente metabolizado pelo fígado em metabólitos inativos com 10% do composto original e 60% dos metabólitos excretados na urina.

#### Hidroclorotiazida:

Absorção e distribuição:

Após administração oral de olmesartana medoxomila e hidroclorotiazida em combinação, o tempo médio para atingir o pico das concentrações de hidroclorotiazida foi de 1,5 a 2 horas após a administração. A hidroclorotiazida possui 68% de proteínas ligadas ao plasma e seu volume aparente de distribuição é de 0,83 a 1,14 L/kg.

#### Biotransformação e eliminação:

A hidroclorotiazida não é metabolizada no homem e é excretada quase inteiramente como substância ativa inalterada na urina. Cerca de 60% da dose oral é eliminada como substância ativa inalterada dentro de 48 horas. A depuração renal é de cerca de 250 - 300 mL/min. A meia-vida de eliminação terminal da hidroclorotiazida é de 10 a 15 horas.

### **Populações especiais de pacientes**

#### População pediátrica:

Não há dados disponíveis de farmacocinética de OLMECOR® TRIPLO em pacientes pediátricos.

#### Idosos (65 anos ou mais):

Em pacientes hipertensos, a AUC da olmesartana no estado de equilíbrio aumentou cerca de 35% em pessoas idosas (65 - 75 anos) e cerca de 44% em pessoas muito idosas ( $\geq 75$  anos) em comparação com a faixa etária mais jovem.

Isso pode estar relacionado, pelo menos em parte, a uma diminuição média da função renal nesse grupo de pacientes. O regime posológico recomendado para pessoas idosas é, no entanto, o mesmo, embora deva-se tomar cuidado ao aumentar a dose.

O tempo para atingir as concentrações plasmáticas máximas de anlodipino é semelhante em indivíduos idosos e mais jovens. A depuração do anlodipino tende a diminuir com o aumento resultante da AUC e a meia-vida de eliminação em pessoas idosas. Aumentos na AUC e meia-vida de eliminação em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva foram conforme esperado para a faixa etária dos pacientes neste estudo.

Dados limitados sugerem que a depuração sistêmica da hidroclorotiazida é reduzida em idosos saudáveis e hipertensos em comparação com jovens voluntários saudáveis.

#### Insuficiência renal:

Nos pacientes com insuficiência renal, a AUC da olmesartana no estado de equilíbrio aumentou 62%, 82% e 179% nos pacientes com insuficiência renal leve, moderado e grave, respectivamente, em comparação com controles saudáveis. A farmacocinética da olmesartana medoxomila em pacientes submetidos à hemodiálise não foi estudada.

O anlodipino é extensamente metabolizado em metabólitos inativos. Dez por cento da substância é excretada inalterada na urina. Alterações na concentração plasmática de anlodipino não estão correlacionadas com o grau de insuficiência renal. Nestes pacientes, o anlodipino pode ser administrado na dose normal. O anlodipino não é dialisável.

A meia-vida da hidroclorotiazida é prolongada em pacientes com insuficiência renal.

#### Insuficiência hepática:

Após administração oral única, os valores da AUC da olmesartana são 6% e 65% mais elevados em pacientes com insuficiência hepática leve e moderada, respectivamente, do que nos correspondentes controles saudáveis. A fração não ligada de olmesartana 2 horas após a dose em indivíduos saudáveis, em pacientes com insuficiência hepática leve e em pacientes com insuficiência hepática moderada é de 0,26%, 0,34% e 0,41%, respectivamente.

Após doses repetidas em pacientes com insuficiência hepática moderada, a AUC média da olmesartana é novamente cerca de 65% superior à dos controles saudáveis correspondentes. Os valores médios de  $C_{m\acute{a}x}$  da olmesartana são semelhantes em indivíduos saudáveis e com insuficiência hepática. A olmesartana medoxomila não foi avaliada em pacientes com insuficiência hepática grave.

Dados clínicos muito limitados estão disponíveis sobre a administração de anlodipino em pacientes com insuficiência hepática. A depuração do anlodipino diminui e a meia-vida é prolongada em pacientes com insuficiência hepática, resultando em um aumento na AUC de cerca de 40% a 60%. A insuficiência hepática não influencia significativamente a farmacocinética da hidroclorotiazida.

#### **Dados de segurança pré-clínica**

##### Combinação de olmesartana medoxomila/anlodipino/hidroclorotiazida

O estudo de toxicidade de dose repetida em ratos demonstrou que a administração combinada de olmesartana medoxomila, anlodipino e hidroclorotiazida não aumentou nenhuma das toxicidades anteriormente relatadas e existentes nos agentes individuais, nem induziu qualquer nova toxicidade e não foram observados efeitos toxicológicos sinérgicos.

Não foram realizados estudos adicionais de mutagenicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva para a combinação tripla de olmesartana medoxomila, anlodipino (como besilato de anlodipino) e hidroclorotiazida com base no perfil de segurança bem conhecido dos ingredientes ativos individuais.

#### Olmesartan medoxomila

Em estudos de toxicidade crônica em ratos e cães, a olmesartana medoxomila mostrou efeitos semelhantes a outros antagonistas dos receptores AT1 e inibidores da ECA: aumento da uréia no sangue (BUN) e creatinina; redução no peso do coração; redução dos parâmetros das células vermelhas (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito); indicações histológicas de dano renal (lesões regenerativas do epitélio renal, espessamento da membrana basal, dilatação dos túbulos). Estes efeitos adversos causados pela ação farmacológica da olmesartana medoxomila também ocorreram em estudos pré-clínicos em outros antagonistas dos receptores AT1 e inibidores da ECA e podem ser reduzidos pela administração oral simultânea de cloreto de sódio.

Como outros antagonistas dos receptores AT1, verificou-se que a olmesartana medoxomila aumenta a incidência de quebras cromossômicas em culturas de células *in vitro*, mas não *in vivo*. Os dados gerais de um programa abrangente de testes de genotoxicidade sugerem que é muito improvável que a olmesartana exerça efeitos genotóxicos em condições de uso clínico.

A olmesartana medoxomila não era cancerígena em ratos ou camundongos transgênicos.

Em estudos reprodutivos em ratos, a olmesartana medoxomila não afetou a fertilidade e não houve evidência de efeito teratogênico. Em comum com outros antagonistas da angiotensina II, a sobrevivência da prole foi reduzida e a dilatação pélvica do rim foi observada após a exposição das mães no final da gravidez e lactação. Nos coelhos não havia indicação de efeito fetotóxico.

#### Anlodipino

##### - Toxicologia reprodutiva

Estudos reprodutivos em ratos e camundongos mostraram data de parto atrasada, duração prolongada do trabalho de parto e diminuição da sobrevivência dos filhotes em doses aproximadamente 50 vezes maiores que a dose máxima recomendada para seres humanos, com base em mg/kg.

##### - Comprometimento da fertilidade

Não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com anlodipino (machos por 64 dias e fêmeas 14 dias antes do acasalamento) em doses de até 10 mg/kg/dia (8 vezes \* a dose humana máxima recomendada de 10 mg, numa base de mg/m<sup>2</sup>). Em outro estudo em ratos em que ratos machos foram tratados com besilato de anlodipino por 30 dias em uma dose comparável à dose humana com base em mg/kg, foram encontrados hormônio estimulador de folículo plasmático e testosterona reduzidos, bem como reduções na densidade do esperma e no número de espermátides maduros e células de Sertoli.

##### - Carcinogênese, mutagênese

Ratos e camundongos tratados com anlodipino na dieta por dois anos, em concentrações calculadas para fornecer níveis de dosagem diários de 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/dia não mostraram evidências de carcinogenicidade. A dose mais alta (para camundongos, semelhante a e para ratos duas vezes\* a dose clínica máxima recomendada de 10 mg numa base de mg/m<sup>2</sup>) foi próxima da dose máxima tolerada para camundongos, mas não para ratos. Os estudos de mutagenicidade não revelaram efeitos relacionados a medicamentos nos níveis gênico ou cromossômico.

\* Com base no peso do paciente de 50 kg

#### Hidroclorotiazida

Estudos relatados com hidroclorotiazida mostraram evidências equívocas de um efeito genotóxico ou carcinogênico em alguns modelos experimentais. No entanto, a extensa experiência humana com hidroclorotiazida não demonstrou associação entre seu uso e um aumento no neoplasma.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade às substâncias ativas, aos derivados da di-hidropiridina ou a substâncias derivadas da sulfonamida (uma vez que a hidroclorotiazida é um medicamento derivado da sulfonamida) ou a qualquer um dos excipientes.
- Insuficiência renal grave.
- Hipocalemia refratária, hipercalemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática.
- Insuficiência hepática grave, colestase e distúrbios obstrutivos biliares.
- OLMECOR® TRIPLO é contraindicado durante a gravidez. Quando a gravidez for diagnosticada, OLMECOR® TRIPLO deve ser descontinuado assim que possível.
- O uso concomitante dessa combinação tripla com produtos contendo alisquireno é contraindicado em pacientes com diabetes mellitus ou insuficiência renal (TFG <60 mL/min /1,73 m<sup>2</sup>).

Devido ao componente anlodipino, OLMECOR® TRIPLO é contraindicado em pacientes com:

- Choque (incluindo choque cardiogênico).
- Hipotensão grave
- Obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (por exemplo, estenose aórtica de alto grau).
- Insuficiência cardíaca hemodinamicamente instável após infarto agudo do miocárdio.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### **Pacientes com hipovolemia ou depleção de sódio:**

Pode ocorrer hipotensão sintomática em pacientes com depleção de volume e/ou sódio como resultado de terapia diurética vigorosa, restrição alimentar de sal, diarreia ou vômito, principalmente após a primeira dose. Recomenda-se a correção dessa condição antes da administração de OLMECOR® TRIPLO ou supervisão médica rigorosa no início do tratamento.

##### **Outras condições com estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona:**

Em pacientes cujo tônus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (por exemplo, pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou doença renal subjacente, incluindo estenose da artéria renal), o tratamento com medicamentos que afetam esse sistema foi associado à hipotensão aguda, azotemia, oligúria ou, raramente, insuficiência renal aguda.

##### **Hipertensão renovascular:**

Existe um risco aumentado de hipotensão grave e insuficiência renal quando pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou estenose da artéria em um único rim em funcionamento são tratados com medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

##### **Insuficiência renal e transplante de rim:**

Quando OLMECOR® TRIPLO for usado em pacientes com insuficiência renal, recomenda-se o monitoramento periódico das concentrações séricas de potássio e creatinina.

Não é recomendado o uso de OLMECOR® TRIPLO em pacientes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 mL / min).

Pode ocorrer azotemia associada a diuréticos tiazídicos em pacientes com insuficiência renal. Se o comprometimento renal progressivo se tornar evidente, é necessária uma reavaliação cuidadosa da terapia, levando-se em consideração a interrupção da terapia diurética.

Não existe experiência na administração desta combinação tripla em pacientes com um transplante renal recente ou em pacientes com insuficiência renal em estágio terminal (isto é, depuração da creatinina <12 mL/min).

**Bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):**

Existem evidências de que o uso concomitante de inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina II ou alisquireno aumenta o risco de hipotensão, hipercalemia e diminuição da função renal (incluindo insuficiência renal aguda). Portanto, o bloqueio duplo do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina II ou alisquireno não é recomendado.

Se a terapia de bloqueio duplo for considerada absolutamente necessária, isso deve ocorrer apenas sob supervisão especializada e sujeito a monitoramento frequente e próximo da função renal, eletrólitos e pressão arterial. Inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em pacientes com nefropatia diabética.

**Insuficiência hepática:**

A exposição ao anlodipino e à olmesartana medoxomila fica aumentada em pacientes com insuficiência hepática. Além disso, pequenas alterações no equilíbrio de líquidos e eletrólitos durante a terapia com tiazida podem precipitar coma hepático em pacientes com insuficiência hepática ou doença hepática progressiva.

Deve-se tomar cuidado quando essa combinação tripla é administrada em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Em pacientes com insuficiência hepática moderada, a dose de olmesartana medoxomila não deve exceder 20 mg. Em pacientes com insuficiência da função hepática, o anlodipino deve ser iniciado na menor dose e deve ser utilizada precaução, tanto no tratamento inicial como no aumento da dose. O uso dessa combinação tripla é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave, colestase ou obstrução biliar.

**Estenose da valva aórtica e mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva:**

Devido ao componente anlodipino dessa combinação tripla, como ocorre com outros vasodilatadores, é indicada cautela especial em pacientes que sofrem deestenose aórtica ou mitral ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

**Aldosteronismo primário:**

Os pacientes com aldosteronismo primário geralmente não respondem a medicamentos anti-hipertensivos que atuam através da inibição do sistema renina-angiotensina. Portanto, o uso dessa combinação tripla não é recomendado em tais pacientes.

**Efeitos metabólicos e endócrinos:**

A terapia com tiazida pode prejudicar a tolerância à glicose. Em pacientes diabéticos, podem ser necessários ajustes posológicos da insulina ou de agentes hipoglicêmicos orais. O diabetes mellitus latente pode se manifestar durante o tratamento com tiazida.

Aumentos nos níveis de colesterol e triglicerídeos são efeitos indesejáveis que se sabe estarem associados à terapia com diuréticos tiazídicos. Pode ocorrer hiperuricemia ou crise de gota pode ser precipitada em alguns pacientes recebendo terapia com tiazida.

**Desequilíbrio eletrolítico:**

Como para qualquer paciente que recebe terapia diurética, a determinação periódica dos eletrólitos séricos deve ser realizada em intervalos apropriados.

As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem causar desequilíbrio de fluidos ou eletrólitos (incluindo hipocalemia, hiponatremia e alcalose hipoclorêmica). Sinais de alerta de desequilíbrio de fluidos ou eletrólitos são ressecamento da boca, sede, fraqueza, letargia, sonolência, inquietação, dor ou câibras musculares, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e distúrbios gastrointestinais, como náusea ou vômito.

O risco de hipocalcemia é maior em pacientes com cirrose hepática, em pacientes com diurese rápida, em pacientes que recebem ingestão oral inadequada de eletrólitos e em pacientes em terapia concomitante com corticosteroides ou ACTH.

Por outro lado, devido ao antagonismo nos receptores da angiotensina II (AT1) através do componente olmesartana medoxomila dessa combinação tripla, pode ocorrer hipercalcemia, especialmente na presença de insuficiência renal e/ou insuficiência cardíaca e diabetes mellitus. Recomenda-se um monitoramento cuidadoso do potássio sérico em pacientes em risco. Diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio e outros medicamentos que podem aumentar os níveis séricos de potássio (por exemplo, heparina) devem ser coadministrados com cautela com esta combinação tripla e com monitoramento frequente dos níveis de potássio.

Não há evidências de que a olmesartana medoxomila reduza ou previna a hiponatremia induzida por diuréticos. O déficit de cloreto é geralmente leve e geralmente não requer tratamento. As tiazidas podem diminuir a excreção urinária de cálcio e causar leve e intermitente elevação do cálcio sérico na ausência de distúrbios conhecidos do metabolismo do cálcio.

A hipercalcemia pode ser evidência de hiperparatireoidismo oculto. As tiazidas devem ser descontinuadas antes de realizar testes para a função da paratireoide. Foi demonstrado que as tiazidas aumentam a excreção urinária de magnésio, o que pode resultar em hipomagnesemia. Pode ocorrer hiponatremia dilucional em pacientes edematosos em clima quente.

#### **Lítio:**

Tal como com outros antagonistas dos receptores da angiotensina II, a coadministração desta combinação tripla e lítio não é recomendada.

#### **Insuficiência cardíaca:**

Como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, mudanças na função renal podem ser antecipadas em indivíduos suscetíveis.

Em pacientes com insuficiência cardíaca grave cuja função renal pode depender da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e antagonistas dos receptores da angiotensina tem sido associado à oligúria e/ou azotemia progressiva e (raramente) com insuficiência renal aguda e/ou morte.

Pacientes com insuficiência cardíaca devem ser tratados com cautela. Em um estudo de longo prazo controlado com placebo de anlodipino em pacientes com insuficiência cardíaca grave (NYHA III e IV), a incidência relatada de edema pulmonar foi maior no grupo do anlodipino do que no grupo do placebo. Bloqueadores dos canais de cálcio, incluindo anlodipino, devem ser usados com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, pois podem aumentar o risco de futuros eventos cardiovasculares e mortalidade.

Em um estudo de acompanhamento relatado, de longo prazo, controlado com placebo de anlodipino (PRAISE-2) em pacientes com insuficiência cardíaca NYHA III e IV sem sintomas clínicos ou achados objetivos sugerindo doença isquêmica subjacente, em doses estáveis de inibidores da ECA, digitálicos e diuréticos, o anlodipino não teve efeito na mortalidade total ou cardiovascular. Nesta mesma população, o anlodipino foi associado ao aumento de relatos de edema pulmonar, apesar de não haver diferença significativa na incidência de piora da insuficiência cardíaca em comparação ao placebo.

(Packer M, Carson P, Elkayam U, Konstam MA, Moe G, O'Connor C, Rouleau JL, Schocken D, Anderson SA, DeMets DL; PRAISE-2 Study Group. Effect of amlodipine on the survival of patients with severe chronic heart failure due to a nonischemic cardiomyopathy: results of the

PRAISE-2 study (prospective randomized amlodipine survival evaluation 2). JACC Heart Fail. 2013 Aug;1(4):308-314.)

**Enteropatia do tipo Sprue:**

Em casos muito raros, foi relatada diarreia crônica grave com perda de peso substancial em pacientes que tomaram olmesartana alguns meses a anos após o início do medicamento, possivelmente causado por uma reação localizada de hipersensibilidade tardia. As biópsias intestinais dos pacientes frequentemente demonstraram atrofia das vilosidades. Se um paciente desenvolver esses sintomas durante o tratamento com olmesartana e, na ausência de outras etiologias aparentes, o tratamento com olmesartana deve ser imediatamente descontinuado e não deve ser reiniciado. Se a diarreia não melhorar durante a semana após a descontinuação, deve-se considerar aconselhamento especializado (por exemplo, um gastroenterologista).

**Miopia aguda e glaucoma secundário de ângulo fechado**

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, pode causar uma reação idiossincrática, resultando em miopia transitória aguda e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem início agudo de diminuição da acuidade visual ou dor ocular e geralmente ocorrem poucas horas a semanas após o início do medicamento. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado pode levar à perda permanente da visão. O tratamento primário é interromper a hidroclorotiazida o mais rápido possível. Tratamentos médicos ou cirúrgicos imediatos podem precisar ser considerados se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado podem incluir história de alergia à sulfonamida ou à penicilina.

**População pediátrica:**

OLMECOR<sup>®</sup> TRIPLO não está indicado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

**Idosos:**

Nos idosos, o aumento da dose deve ocorrer com cuidado.

**Fotossensibilidade:**

Foram relatados casos de reações de fotossensibilidade com diuréticos tiazídicos. Se ocorrer reação de fotossensibilidade durante o tratamento com essa combinação tripla, é recomendável interromper o tratamento. Se a re-administração do diurético for considerada necessária, recomenda-se proteger as áreas expostas ao sol ou a UVA artificial.

**Câncer de pele não melanoma:**

Foi observado um aumento do risco de câncer de pele não melanoma (NMSC) [carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma espinocelular] com aumento da dose cumulativa de exposição à hidroclorotiazida (HCTZ) em dois estudos epidemiológicos baseados no Registro de Câncer Nacional Dinamarquês. As ações de fotossensibilização da HCTZ podem atuar como um possível mecanismo para o NMSC.

Os pacientes que tomam HCTZ devem ser informados sobre o risco de NMSC e aconselhados a verificar regularmente sua pele em busca de novas lesões e relatar imediatamente quaisquer lesões cutâneas suspeitas. Possíveis medidas preventivas, como exposição limitada à luz solar e aos raios UV e, em caso de exposição, proteção adequada devem ser recomendadas aos pacientes, a fim de minimizar o risco de câncer de pele. Lesões cutâneas suspeitas devem ser prontamente examinadas potencialmente, incluindo exames histológicos de biópsias. O uso de HCTZ também pode precisar ser reconsiderado em pacientes que experimentaram NMSC anterior.

**Microalbuminúria:**

O estudo Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) em 4447 pacientes com diabetes tipo 2, normoalbuminúria e pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional, investigou se o tratamento com olmesartana poderia retardar o aparecimento de microalbuminúria. Durante o período médio de acompanhamento de 3,2 anos, os pacientes receberam olmesartana ou placebo, além de outros agentes anti-hipertensivos, exceto inibidores da ECA ou BRA.

Para o desfecho primário, o estudo demonstrou uma redução significativa do risco no tempo de início da microalbuminúria, a favor da olmesartana. Após o ajuste para diferenças na PA, essa redução de risco não era mais estatisticamente significativa. 8,2% (178 de 2160) dos pacientes no grupo olmesartana e 9,8% (210 de 2139) no grupo placebo desenvolveram microalbuminúria.

Para os desfechos secundários, 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 a olmesartana em comparação com o tratamento com placebo (15 pacientes (0,7%) vs. 3 pacientes (0,1%)), apesar das taxas similares de acidente vascular cerebral não fatal (14 pacientes (0,6%) vs. 8 pacientes (0,4%)), infarto do miocárdio não fatal (17 pacientes (0,8%) vs. 26 pacientes (1,2%)) e mortalidade não cardiovascular (11 pacientes (0,5%) vs. 12 pacientes (0,5%)). A mortalidade geral com olmesartana foi numericamente aumentada (26 pacientes (1,2%) vs. 15 pacientes (0,7%)), que foi impulsionada principalmente por um número maior de eventos cardiovasculares fatais.

(Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, Mimran A, Rabelink TJ, Ritz E, Ruilope LM, Rump LC, Viberti G; ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2011 Mar 10;364(10):907-17.)

#### **De outros:**

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

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade à hidroclorotiazida em pacientes com ou sem histórico de alergia ou asma brônquica, mas são mais prováveis em pacientes com esse histórico. Foi relatada exacerbação ou ativação do lúpus eritematoso sistêmico com o uso de diuréticos tiazídicos.

Tal como acontece com todos os outros antagonistas dos receptores da angiotensina II, o efeito redutor da pressão arterial da olmesartana é um pouco menor em pacientes negros do que em pacientes não negros, no entanto, esse efeito não foi observado em um dos três estudos clínicos relatados com combinação tripla de olmesartana medoxomila, anlodipino (como besilato de anlodipino) e hidroclorotiazida que incluíram pacientes negros (30%).

### **Fertilidade, gravidez e lactação**

#### **Gravidez**

O uso de OLMECOR® TRIPLA é contraindicado durante a gravidez.

Olmesartana medoxomila

O uso de antagonistas dos receptores da angiotensina II é contraindicado durante a gravidez.

As evidências epidemiológicas sobre o risco de teratogenicidade após a exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não foram conclusivas; no entanto, um pequeno aumento no risco não pode ser excluído. Embora não existam dados epidemiológicos

controlados sobre o risco com antagonistas dos receptores da angiotensina II, podem existir riscos semelhantes para esta classe de medicamentos. A menos que a terapia continuada com bloqueadores dos receptores da angiotensina seja considerada essencial, as pacientes que planejam a gravidez devem mudar para tratamentos anti-hipertensivos alternativos, que têm um perfil de segurança estabelecido para uso na gravidez. Quando a gravidez é diagnosticada, o tratamento com antagonistas dos receptores da angiotensina II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deve ser iniciada terapia alternativa.

Sabe-se que a exposição à terapia com antagonistas dos receptores da angiotensina II durante o segundo e o terceiro trimestres induz a fetotoxicidade humana (função renal diminuída, oligodrânio, retardo na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercalemia).

Caso ocorra exposição a antagonistas dos receptores da angiotensina II a partir do 2º trimestre de gravidez, recomenda-se a verificação por ultrassonografia da função renal e do crânio. Os bebês cujas mães tomaram antagonistas dos receptores da angiotensina II devem ser observados de perto quanto à hipotensão.

#### **Hidroclorotiazida**

A experiência com a hidroclorotiazida é limitada durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre. Estudos em animais são insuficientes.

A hidroclorotiazida atravessa a placenta. Com base no mecanismo farmacológico de ação da hidroclorotiazida, seu uso durante o 2º e 3º trimestre pode comprometer a perfusão placentária e causar efeitos fetais e neonatais como icterícia, distúrbios do equilíbrio eletrolítico e trombocitopenia.

A hidroclorotiazida não deve ser usada para edema gestacional, hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia devido ao risco de diminuição do volume plasmático e hipoperfusão placentária, sem um efeito benéfico no curso da doença. A hidroclorotiazida não deve ser usada para hipertensão essencial em mulheres grávidas, exceto em raras situações em que nenhum outro tratamento possa ser usado.

#### **Anlodipino**

Os dados de um número limitado de gestações expostas não indicam que o anlodipino ou outros antagonistas dos receptores de cálcio tenham um efeito prejudicial à saúde do feto. No entanto, pode haver um risco de parto prolongado.

#### **Amamentação**

Durante a amamentação, OLMECOR® TRIPLO não é recomendado e tratamentos alternativos com perfis de segurança melhor estabelecidos durante a amamentação são preferíveis, especialmente durante a amamentação de um bebê recém-nascido ou prematuro.

A olmesartana é excretada no leite de ratos em lactação. No entanto, não se sabe se a olmesartana passa para o leite humano. O anlodipino é excretado no leite humano. A proporção da dose materna recebida pelo bebê foi estimada com um intervalo interquartil de 3 a 7%, com um máximo de 15%. O efeito do anlodipino em crianças é desconhecido.

A hidroclorotiazida é excretada no leite humano em pequenas quantidades. As tiazidas em altas doses, causando diurese intensa, podem inibir a produção de leite. O uso desta combinação tripla durante a amamentação não é recomendado. Se esta combinação tripla for usada durante a amamentação, as doses devem ser mantidas o mais baixo possível.

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 terceiro trimestres)

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de 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 a gravidez, a administração de OLMECOR® TRIPLA deve ser interrompida o mais rápido 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 item 4. CONTRAINDICAÇÕES).

### **Fertilidade**

Alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides foram relatadas em alguns pacientes tratados com bloqueadores dos canais de cálcio.

Os dados clínicos são insuficientes quanto ao efeito potencial do anlodipino na fertilidade. Em um estudo em ratos, foram encontrados efeitos adversos na fertilidade masculina.

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir e usar máquinas.

No entanto, deve-se ter em mente que tonturas, dores de cabeça, náusea ou fadiga podem ocorrer ocasionalmente em pacientes em terapia anti-hipertensiva e que esses sintomas podem prejudicar a capacidade de reação. Recomenda-se cautela, especialmente no início do tratamento.

**Este medicamento pode causar doping.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Interações potenciais relacionadas ao OLMECOR® TRIPLA:**

#### **Uso concomitante não recomendado**

Lítio:

Foram relatados aumentos reversíveis nas concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio com inibidores da enzima de conversão da angiotensina e, raramente, com antagonistas dos receptores da angiotensina II. Além disso, a depuração renal do lítio é reduzida pelas tiazidas e, conseqüentemente, o risco de toxicidade do lítio pode aumentar. Portanto, não é recomendado o uso de combinação tripla de olmesartana medoxomila, anlodipino (como besilato de anlodipino) e hidroclorotiazida e lítio em combinação. Se o uso da combinação for necessário, recomenda-se um monitoramento cuidadoso dos níveis séricos de lítio.

#### **Uso concomitante que requer cautela**

Baclofeno:

Pode ocorrer potencialização do efeito anti-hipertensivo.

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides:

Os AINEs (isto é, ácido acetilsalicílico (> 3g/dia), inibidores de COX-2 e AINEs não seletivos) podem reduzir o efeito anti-hipertensivo dos diuréticos tiazídicos e antagonistas dos receptores da angiotensina II.

Em alguns pacientes com função renal comprometida (por exemplo, pacientes desidratados ou idosos com função renal comprometida), a coadministração de antagonistas dos receptores da angiotensina II e agentes que inibem a ciclo-oxigenase pode resultar em deterioração adicional da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível. Portanto, a combinação deve ser administrada com cautela, principalmente em idosos. Os pacientes devem ser adequadamente hidratados e deve-se considerar o monitoramento da função renal após o início da terapia concomitante e, periodicamente depois.

#### **Uso concomitante a ser levado em consideração**

Amifostina:

Pode ocorrer potencialização do efeito anti-hipertensivo.

Outros agentes anti-hipertensivos:

O efeito redutor da pressão arterial da combinação tripla de olmesartana medoxomila, anlodipino (como besilato de anlodipino) e hidroclorotiazida pode ser aumentado pelo uso concomitante de outros medicamentos anti-hipertensivos.

Álcool, barbitúricos, narcóticos ou antidepressivos:

Pode ocorrer potencialização da hipotensão ortostática.

#### **Interações potenciais relacionadas a olmesartana medoxomila:**

##### **Uso concomitante não recomendado**

Inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina II ou alisquireno:

Dados de estudos clínicos relatados mostraram que o bloqueio duplo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores da angiotensina II ou alisquireno está associado a uma maior frequência de eventos adversos, como hipotensão, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único agente atuante no SRAA.

Medicamentos que afetam os níveis de potássio:

O uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros medicamentos que possam aumentar os níveis séricos de potássio (por exemplo, heparina, inibidores da ECA) pode levar a aumentos no potássio sérico. Se forem prescritos medicamentos que afetam o potássio em combinação com a combinação tripla de olmesartana medoxomila, anlodipino (como besilato de anlodipino) e hidroclorotiazida, recomenda-se o monitoramento do potássio sérico.

#### **Informação adicional**

Agente sequestrante de ácido biliar colesevelam:

A administração concomitante do cloridrato de colesevelam, agente sequestrador de ácidos biliares, reduz a exposição sistêmica e a concentração plasmática máxima de olmesartana e reduz  $t_{1/2}$ . A administração de olmesartana medoxomila pelo menos 4 horas antes do cloridrato de colesevelam diminuiu o efeito da interação medicamentosa. A administração de olmesartana medoxomila pelo menos 4 horas antes da dose de cloridrato de colesevelam deve ser considerada.

Após o tratamento com antiácido (hidróxido de alumínio e magnésio), foi observada uma redução modesta na biodisponibilidade da olmesartana.

A olmesartana medoxomila não teve efeito significativo na farmacocinética ou na farmacodinâmica da varfarina ou na farmacocinética da digoxina. A coadministração de olmesartana medoxomila com pravastatina não teve efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética de qualquer um dos componentes em indivíduos saudáveis.

A olmesartana não teve efeitos inibidores clinicamente relevantes nas enzimas 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 do citocromo P450 humano *in vitro*, e não teve ou teve efeitos indutores mínimos nas atividades do citocromo P450 em ratos. Não são esperadas interações clinicamente relevantes entre a olmesartana e medicamentos metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 acima.

### **Interações potenciais relacionadas ao anlodipino**

#### **Uso concomitante que requer cautela**

Efeitos de outros medicamentos no anlodipino

- Inibidores do CYP3A4:

O uso concomitante de anlodipino com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 (inibidores de protease, antifúngicos azólicos, macrolídeos como eritromicina ou claritromicina, verapamil ou diltiazem) pode resultar em aumento significativo da exposição ao anlodipino. A tradução clínica dessas variações farmacocinéticas pode ser mais pronunciada em idosos. Existe um risco aumentado de hipotensão. Recomenda-se uma observação cuidadosa dos pacientes e, portanto, pode ser necessário o ajuste da dose.

- Indutores do CYP3A4:

Mediante a coadministração de indutores conhecidos do CYP3A4, a concentração plasmática do anlodipino pode variar. Portanto, a pressão arterial deve ser monitorada e a regulação da dose considerada durante e após a medicação concomitante, particularmente com indutores fortes do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, *hypericum perforatum*).

A administração de anlodipino com toranja ou suco de toranja não é recomendada, pois a biodisponibilidade pode aumentar em alguns pacientes, resultando em aumento dos efeitos redutores da pressão arterial.

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

Efeitos do anlodipino em outros medicamentos

O efeito redutor da pressão arterial do anlodipino aumenta os efeitos redutores da pressão arterial de outros agentes anti-hipertensivos.

Nos estudos de interação clínica, o anlodipino não afetou a farmacocinética da atorvastatina, digoxina ou varfarina.

Sinvastatina: A coadministração de doses múltiplas de 10 mg de anlodipino com 80 mg de sinvastatina resultou em um aumento de 77% na exposição à sinvastatina em comparação à sinvastatina isolada. Limite a dose de sinvastatina em pacientes em uso de anlodipino a 20 mg por dia.

Tacrolimo: Existe um risco de aumento dos níveis sanguíneos de tacrolimo quando coadministrado com anlodipino. Para evitar a toxicidade do tacrolimo, a administração de

anlodipino em um paciente tratado com tacrolimo requer monitoramento dos níveis sanguíneos de tacrolimo e ajuste da dose de tacrolimo, quando apropriado.

Ciclosporina: em um estudo prospectivo relatado em pacientes transplantados renais, foi observado um aumento médio de 40% nos níveis mínimos de ciclosporina quando usado concomitantemente com anlodipino. A coadministração da combinação tripla de olmesartana medoxomila, anlodipino (como besilato de anlodipino) e hidroclorotiazida com ciclosporina pode aumentar a exposição à ciclosporina. Monitorar os níveis mínimos de ciclosporina durante o uso concomitante e reduções de dose de ciclosporina devem ser feitas conforme necessário.

### **Interações potenciais relacionadas à hidroclorotiazida:**

#### **Uso concomitante não recomendado**

Medicamentos que afetam os níveis de potássio:

O efeito de depleção de potássio da hidroclorotiazida pode ser potencializado pela coadministração de outros medicamentos associados à perda de potássio e hipocalcemia (por exemplo, outros diuréticos caluréticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carboxolona, benzilpenicilina sódica ou derivados de ácido salicílico). Portanto, esse uso concomitante não é recomendado.

#### **Uso concomitante que requer cautela**

Sais de cálcio:

Os diuréticos tiazídicos podem aumentar o cálcio sérico devido à diminuição da excreção. Se for necessário prescrever suplementos de cálcio, o cálcio sérico deve ser monitorado e a dose de cálcio ajustada de acordo.

Colestiramina e resinas de colestipol:

A absorção da hidroclorotiazida é prejudicada na presença de resinas de troca aniônica.

Glicosídeos de digitálicos:

A hipocalcemia ou hipomagnesemia induzida pela tiazida pode favorecer o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas por digitálicos

Medicamentos afetados por distúrbios séricos do potássio:

Recomenda-se o monitoramento periódico do potássio sérico e do ECG quando a combinação tripla de olmesartana medoxomila, anlodipino (como besilato de anlodipino) e hidroclorotiazida é administrada com medicamentos afetados por distúrbios séricos do potássio (por exemplo, glicosídeos digitálicos e antiarrítmicos) e com os seguintes medicamentos indutores de *torsades de pointes* (taquicardia ventricular) (incluindo alguns antiarrítmicos), sendo a hipocalcemia um fator predisponente às *torsades de pointes* (taquicardia ventricular):

- Antiarrítmicos de classe Ia (por exemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
- Antiarrítmicos de classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
- Alguns antipsicóticos (por exemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, camemazina, sulpirida, sultoprida, amisulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol).
- Outros (por exemplo, bepridil, cisaprida, difenil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacino, terfenadina, vincamina IV).

Relaxantes do músculo esquelético não despolarizante (por exemplo, tubocurarina):

O efeito de relaxantes do músculo esquelético não despolarizante pode ser potencializado pela hidroclorotiazida.

Agentes anticolinérgicos (por exemplo, atropina, biperideno):

Aumento da biodisponibilidade de diuréticos do tipo tiazida, por meio da diminuição da motilidade gastrointestinal e a taxa de esvaziamento do estômago.

Medicamentos antidiabéticos (agentes orais e insulina):

O tratamento com tiazida pode influenciar a tolerância à glicose. Pode ser necessário um ajuste posológico do medicamento antidiabético.

Metformina:

A metformina deve ser usada com cautela devido ao risco de acidose láctica induzida por possível insuficiência renal funcional ligada à hidroclorotiazida.

Betabloqueadores e diazóxido:

O efeito hiperglicêmico dos betabloqueadores e diazóxido pode ser aumentado pelas tiazidas.

Aminas pressoras (por exemplo, noradrenalina):

O efeito das aminas pressoras pode ser diminuído.

Medicamentos utilizados no tratamento da gota (por exemplo, probenecida, sulfimpirazona e alopurinol):

Pode ser necessário um ajuste posológico dos medicamentos uricosúricos, uma vez que a hidroclorotiazida pode aumentar o nível de ácido úrico sérico. Pode ser necessário um aumento da dose de probenecida ou sulfimpirazona. A coadministração de tiazida pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

Amantadina:

As tiazidas podem aumentar o risco de efeitos adversos causados pela amantadina.

Agentes citotóxicos (por exemplo, ciclofosfamida, metotrexato):

As tiazidas podem reduzir a excreção renal de medicamentos citotóxicos e potencializar seus efeitos mielossupressores.

Salicilatos:

No caso de altas dosagens de salicilatos, a hidroclorotiazida pode aumentar o efeito tóxico dos salicilatos no sistema nervoso central.

Metildopa:

Houve relatos isolados de anemia hemolítica ocorrendo com o uso concomitante de hidroclorotiazida e metildopa.

Ciclosporina:

O tratamento concomitante com ciclosporina pode aumentar o risco de hiperuricemia e complicações do tipo gota.

Tetraciclina:

A coadministração de tetraciclina e tiazidas aumenta o risco de aumento da ureia induzido por tetraciclina. Essa interação provavelmente não é aplicável à doxiciclina.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30°C). Proteger da luz e umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua 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.**

OLMECOR® TRIPLLO 20mg + 5mg + 12,5mg: comprimido revestido de coloração laranja claro, redondo, biconvexo, gravado com o número “26” em um dos lados e liso do outro.

OLMECOR® TRIPLLO 40mg + 10mg + 12,5mg: comprimido revestido de coloração vermelho acinzentado, redondo, biconvexo, gravado com o número “1383” em um dos lados e liso do outro.

OLMECOR® TRIPLLO 40mg + 10mg + 25mg: comprimido revestido de coloração vermelho acinzentado, oval, biconvexo, gravado com o número “1382” em um dos lados e liso do outro.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Posologia**

#### **Adultos**

A dose recomendada de OLMECOR® TRIPLLO é de 1 comprimido por dia. Esta dose pode ser aumentada após 2 semanas de tratamento.

#### **Terapia complementar**

OLMECOR® TRIPLLO 20 mg/5 mg/12,5 mg pode ser administrado em pacientes cuja pressão arterial não é adequadamente controlada com olmesartana medoxomila 20 mg e anlodipino 5 mg, tomados como combinação de componentes duplos.

OLMECOR® TRIPLLO 40 mg/10 mg/12,5 mg pode ser administrado em pacientes cuja pressão arterial não é adequadamente controlada com olmesartana medoxomila 40 mg e anlodipino 10 mg tomados como combinação de componentes duplos ou por combinação tripla de olmesartana medoxomila, anlodipino (como besilato de anlodipino) e hidroclorotiazida 20 mg/5 mg /12,5 mg.

OLMECOR® TRIPLLO 40 mg/10 mg/25 mg pode ser administrado em pacientes cuja pressão arterial não é adequadamente controlada com a combinação tripla de olmesartana medoxomila, anlodipino (como besilato de anlodipino) e hidroclorotiazida 40 mg /10 mg/12,5 mg.

Recomenda-se uma titulação gradual da dosagem dos componentes individuais antes de mudar para a combinação de componentes triplos. Quando clinicamente apropriado, a mudança direta da combinação de componente duplo para a combinação de componente triplo pode ser considerada.

#### **Terapia de substituição**

Os pacientes controlados com doses estáveis de olmesartana medoxomila, anlodipino e hidroclorotiazida tomados ao mesmo tempo como um componente duplo (olmesartana medoxomila e anlodipino ou olmesartana medoxomila e hidroclorotiazida) e uma formulação de componente único (hidroclorotiazida ou anlodipino) podem ser trocados para OLMECOR® TRIPLLO contendo as mesmas doses de componentes. A dose máxima recomendada desta combinação tripla é de 40 mg/10 mg/25 mg por dia.

#### **Idosos (65 anos ou mais)**

Recomenda-se cautela, incluindo monitoramento mais frequente da pressão arterial, em idosos, principalmente na dose máxima de OLMECOR® TRIPLLO 40 mg/10 mg/25 mg por dia. O aumento da dose deve ocorrer com cuidado em idosos.

Dados muito limitados estão disponíveis sobre o uso dessa combinação tripla em pacientes com 75 anos ou mais. Recomenda-se extrema cautela, incluindo monitoramento mais frequente da pressão arterial.

### **Insuficiência renal**

A dose máxima em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (depuração da creatinina de 30 - 60 mL/min) é de OLMECOR® TRIPLO 20 mg/5 mg/12,5 mg, devido à experiência limitada de 40 mg de olmesartana medoxomila neste grupo de pacientes.

O monitoramento das concentrações séricas de potássio e creatinina é recomendado em pacientes com insuficiência renal moderada. O uso dessa combinação tripla em pacientes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 mL/min) é contraindicado.

### **Insuficiência hepática**

Esta combinação tripla deve ser usada com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve.

Em pacientes com insuficiência hepática moderada, a dose máxima não deve exceder OLMECOR® TRIPLO 20 mg/5 mg/12,5 mg uma vez por dia. Aconselha-se um monitoramento cuidadoso da pressão arterial e da função renal em pacientes com insuficiência hepática.

Como com todos os antagonistas do cálcio, a meia-vida do anlodipino é prolongada em pacientes com insuficiência hepática e recomendações de dosagem não foram estabelecidas. Portanto, essa combinação tripla deve ser administrada com cautela nesses pacientes. A farmacocinética do anlodipino não foi estudada em insuficiência hepática grave. O anlodipino deve ser iniciado na dose mais baixa e titulado lentamente em pacientes com insuficiência hepática. O uso da combinação tripla é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave, colestase ou obstrução biliar.

### **População pediátrica**

OLMECOR® TRIPLO não é recomendado para uso em pacientes com menos de 18 anos devido à falta de dados de segurança e eficácia.

### **Modo de administração:**

O comprimido deve ser engolido com uma quantidade suficiente de líquido (por exemplo, um copo de água). Não deve ser mastigado e deve ser tomado à mesma hora todos os dias.

OLMECOR® TRIPLO pode ser tomado com ou sem alimentos.

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

A segurança da combinação tripla de olmesartana medoxomila, anlodipino (como besilato de anlodipino) e hidroclorotiazida foi investigada em estudos clínicos relatados em 7826 pacientes que receberam olmesartana medoxomila em combinação com anlodipino e hidroclorotiazida.

As reações adversas dos estudos clínicos relatados, estudos de segurança pós-comercialização e notificação espontânea estão resumidas na tabela 1 para a combinação tripla de olmesartana medoxomila, anlodipino (como besilato de anlodipino) e hidroclorotiazida, bem como para os componentes individuais olmesartana medoxomila, anlodipino e hidroclorotiazida com base no perfil de segurança conhecido dos componentes individuais.

As reações adversas mais comumente relatadas durante o tratamento com a combinação tripla de olmesartana medoxomila, anlodipino (como besilato de anlodipino) e hidroclorotiazida são edema periférico, dor de cabeça e tontura.

As seguintes terminologias foram usadas para classificar a ocorrência de efeitos indesejáveis:

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )

Comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )

Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

Muito raro ( $< 1/10.000$ )

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Tabela 1: Visão geral das reações adversas com combinação tripla de olmesartana medoxomila, anlodipino (como besilato de anlodipino) e hidroclorotiazida e componentes únicos

MedDRA Classe de Sistema de Órgãos	Reação adversa	Frequência			
		Combinação tripla	olmesartana	anlodipino	HCTZ
Infecções e infestações	Infecção do trato respiratório superior	Comum			
	Nasofaringite	Comum			
	Infecção do trato urinário	Comum	Comum		
	Sialadenite				Raro
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	Câncer de pele não melanona (carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular)			Desconheci do	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Leucopenia			Muito raro	Raro
	Trombocitopenia		Incomum	Muito raro	Raro
	Depressão da medula óssea				Raro
	Netropenia/ agranulocitose				Raro
	Anemia hemolítica				Raro
	Anemia aplástica				Raro
Distúrbios do sistema imunológico	Reação anafilática		Incomum		
	Hipersensibilidade a medicamentos			Muito raro	
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Hipercalcemia	Incomum	Raro		
	Hipocalcemia	Incomum			Comum
	Anorexia				Incomum
	Glicosúria				Comum
	Hipercalcemia				Comum
	Hiperglicemia				Comum
	Hipomagnesemia				Comum
	Hiponatremia				Comum
	Hipocloremia				Comum
	Hipertrigliceridemi a		Comum		Muito comum
Hipercolesterolemi				Muito	

	a				comum
	Hiperuricemia		Comum		Muito comum
	Alcalose hipoclorêmica				Muito raro
	Hiperamilasaemia				Comum
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>	Estado confuso			Raro	Comum
	Depressão			Incomum	Raro
	Apatia				Raro
	Irritabilidade			Incomum	
	Inquietação				Raro
	Mudanças de humor (incluindo ansiedade)			Incomum	
	Distúrbios do sono (incluindo insônia)			Incomum	Raro
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	Tontura	Comum	Comum	Comum	Comum
	Dor de cabeça	Comum	Comum	Comum	Raro
	Tontura postural	Incomum			
	Presincope	Incomum			
	Disgeusia			Incomum	
	Hipertonia			Muito raro	
	Hipoestesia			Incomum	
	Paraestesia			Incomum	
	Neuropatia periférica			Muito raro	
	Sonolência			Comum	
	Síncope			Incomum	
	Convulsões				Raro
	Perda de apetite				Incomum
	Tremor			Incomum	
Transtorno extrapiramidal			Desconhecido		
<b>Distúrbios oculares</b>	Perturbação visual (incluindo diplopia, visão turva)			Comum	Raro
	Lacrimação diminuída				Raro
	Piora da miopia				Incomum
	Xantopsia				Raro
	Miopia aguda, glaucoma agudo de ângulo fechado				Desconhecido
<b>Distúrbios do ouvido e do labirinto</b>	Vertigem	Incomum	Incomum		Raro
	Zumbido			Incomum	
<b>Distúrbios cardíacos</b>	Palpitações	Comum		Comum	
	Taquicardia	Incomum			
	Infarto do miocárdio				Muito raro
	Arritmia (incluindo bradicardia,				Incomum

	taquicardia ventricular e fibrilação atrial)				
	Angina de peito		Incomum	Incomum (incluindo agravamento da angina de peito)	
<b>Distúrbios vasculares</b>	Hipotensão	Comum	Raro	Incomum	
	Rubor	Incomum		Comum	
	Hipotensão ortostática				Incomum
	Vasculite (incluindo angeíte necrosante)			Muito raro	Raro
	Trombose				Raro
	Embolia				Raro
<b>Distúrbios respiratórios, torácico e mediastinal</b>	Tosse	Incomum	Comum	Incomum	
	Bronquite		Comum		
	Dispneia			Comum	Raro
	Faringite				
	Rinite				
	Pneumonia intersticial aguda				Raro
	Angústia respiratória				Incomum
Edema pulmonar				Raro	
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>	Diarreia	Comum	Comum		Comum
	Náusea	Comum	Comum	Comum	Comum
	Constipação	Comum			Comum
	Boca seca	Incomum		Incomum	
	Dor abdominal		Comum	Comum	Comum
	Hábitos intestinais alterados (incluindo diarreia e constipação)			Comum	
	Meteorismo				Comum
	Dispepsia		Comum	Comum	
	Gastrite			Muito raro	
	Irritação gástrica				Comum
	Gastroenterite		Comum		
	Hiperplasia gengival			Muito raro	
	Íleo paralítico				Muito raro
	Pancreatite			Muito raro	Raro
	Vômito		Incomum	Incomum	Comum
Enteropatia tipo Sprue			Muito raro		
<b>Distúrbios hepato-biliares</b>	Hepatite			Muito raro	
	Icterícia (icterícia colestática intra-hepática)			Muito raro	Raro

	Colecistite aguda				Raro
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>	Alopecia			Incomum	
	Angioedema		Raro	Muito raro	
	Dermatite alérgica		Incomum		
	Eritema multiforme			Muito raro	
	Eritema				Incomum
	Reações cutâneas semelhantes ao lúpus eritematoso				Raro
	Exantema		Incomum	Incomum	
	Dermatite esfoliativa			Muito raro	
	Hiperidrose			Incomum	
	Reações de fotosensibilidade			Muito raro	Incomum
	Prurido		Incomum	Incomum	Incomum
	Púrpura			Incomum	Incomum
	Edema de quincke			Muito raro	
	Erupção cutânea		Incomum	Incomum	Incomum
	Reativação de lúpus eritematoso cutâneo				Raro
	Necrólise epidérmica tóxica			Desconhecido	Raro
	Descoloração da pele			Incomum	
	Síndrome de Stevens-Johnson			Muito raro	
Urticária		Incomum	Incomum	Incomum	
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>	Espasmo muscular	Comum	Raro	Comum	
	Inchaço nas articulações	Comum			
	Fraqueza muscular	Incomum			Raro
	Inchaço do tornozelo			Comum	
	Artralgia			Incomum	
	Artrite		Comum		
	Dor nas costas		Comum	Incomum	
	Paresia				Raro
	Mialgia		Incomum	Incomum	
	Dor esquelética		Comum		
<b>Distúrbios renal e urinário</b>	Polaciúria	Comum			
	Frequência urinária aumentada			Incomum	
	Insuficiência renal aguda		Raro		
	Hematúria		Comum		
	Distúrbio de micção			Incomum	
	Noctúria			Incomum	
	Nefrite intersticial				Raro
	Insuficiência renal		Raro		Raro

<b>Distúrbios do sistema reprodutivo e mama</b>	Disfunção erétil	Incomum		Incomum	Incomum
	Ginecomastia			Incomum	
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>	Astenia	Comum	Incomum	Comum	
	Edema periférico	Comum	Comum		
	Fadiga	Comum	Comum	Comum	
	Dor no peito		Comum	Incomum	
	Febre				Raro
	Sintomas semelhantes à gripe		Comum		
	Letargia		Raro		
	Mal-estar		Incomum	Incomum	
	Edema			Muito comum	
	Dor		Comum	Incomum	
<b>Investigações</b>	Edema facial		Incomum		
	Aumento de creatinina no sangue	Comum	Raro		Comum
	Aumento de ureia no sangue	Comum	Comum		Comum
	Aumento de ácido úrico no sangue	Comum			
	Diminuição de potássio no sangue	Incomum			
	Aumento de gamma glytanyl transferase	Incomum			
	Aumento de alanina aminotransferase	Incomum			
	Aumento de aspartato aminotransferase	Incomum			
	Aumento de enzimas hepáticas		Comum	Muito raro (principalmente consistente com colestase)	
	Aumento de creatina fosfoquinase no sangue		Comum		
Redução de peso			Incomum		
Aumento de peso			Incomum		

Foram relatados casos únicos de rabdomiólise em associação temporal com a ingestão de bloqueadores dos receptores da angiotensina II. Foram notificados casos únicos de síndrome extrapiramidal em pacientes tratados com anlodipino.

Câncer de pele não melanoma: Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos, foi observada associação cumulativa dose-dependente entre HCTZ e NMSC.

Outras reações adversas relatadas em estudos clínicos ou pós-comercialização com uma combinação de dose fixa de olmesartana medoxomila e anlodipino e ainda não foram relatadas para combinação tripla de olmesartana medoxomila, anlodipino (como besilato de anlodipino) e hidroclorotiazida, olmesartana medoxomila em monoterapia ou anlodipino em monoterapia ou relatados com maior frequência para a combinação dupla (Tabela 2):

<b>Tabela 2: Combinação de olmesartana medoxomila e anlodipino</b>		
<b>Classe de Sistema de Órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
<b>Distúrbios do sistema imune</b>	Raro	Hipersensibilidade ao medicamento
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>	Incomum	Dor abdominal superior
<b>Distúrbios do sistema reprodutivo e mama</b>	Incomum	Diminuição da libido
<b>Distúrbios gerais e condições no local da administração</b>	Comum	Edema cutâneo
	Incomum	Letargia
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>	Incomum	Dor na extremidade

Outras reações adversas relatadas em estudos clínicos ou pós-comercialização com uma combinação de dose fixa de olmesartana medoxomila e hidroclorotiazida e ainda não foram relatadas para combinação tripla de olmesartana medoxomila, anlodipino (como besilato de anlodipino) e hidroclorotiazida, olmesartana medoxomila em monoterapia ou hidroclorotiazida em monoterapia ou relatados com maior frequência para a combinação dupla (Tabela 3):

<b>Tabela 3: Combinação de olmesartana medoxomila e hidroclorotiazida</b>		
<b>Classe de Sistema de Órgãos</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	Raro	Perturbações na consciência (como perda de consciência)
<b>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</b>	Incomum	Eczema
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b>	Incomum	Dor na extremidade
<b>Investigações</b>	Raro	Pequenas diminuições nos valores médios de hemoglobina e hematócrito

**Atenção: este produto é um medicamento que possui uma nova associação no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

Sintomas:

A dose máxima de OLMECOR® TRIPLA é de 40 mg/10 mg/25 mg por dia. Não existe informação sobre a superdose com esta combinação tripla em seres humanos. O efeito mais provável da combinação tripla é a hipotensão.

Os efeitos mais prováveis da superdose com olmesartana medoxomila são hipotensão e taquicardia; bradicardia pode ser encontrada se houver estimulação parassimpática (vagal).

Pode-se esperar que a superdose com anlodipino leve a vasodilatação periférica excessiva com hipotensão acentuada e possivelmente uma taquicardia reflexa. Foi relatada hipotensão sistêmica acentuada e potencialmente prolongada, incluindo choque com desfecho fatal.

A superdose com hidroclorotiazida está associada à depleção de eletrólitos (hipocalemia, hipocloremia) e desidratação resultante de diurese excessiva.

Os sinais e sintomas mais comuns de superdose são náuseas e sonolência. A hipocalemia pode resultar em espasmo muscular e/ou acentuar arritmias cardíacas associadas ao uso concomitante de glicosídeos digitálicos ou de certos medicamentos antiarrítmicos.

Tratamento:

No caso de superdose de OLMECOR® TRIPLO, o tratamento deve ser sintomático e de suporte. O gerenciamento depende do tempo decorrido desde a ingestão e da gravidade dos sintomas.

Se a ingestão for recente, a lavagem gástrica pode ser considerada. Em indivíduos saudáveis, a administração de carvão ativado imediatamente ou até 2 horas após a ingestão de anlodipino demonstrou reduzir substancialmente a absorção de anlodipino.

A hipotensão clinicamente significativa devido a uma superdose da combinação tripla requer suporte ativo do sistema cardiovascular, incluindo monitoramento cuidadoso da função cardíaca e pulmonar, elevação das extremidades e atenção ao volume de líquido circulante e produção de urina. Um vasoconstritor pode ser útil para restaurar o tônus vascular e a pressão sanguínea, desde que não haja contraindicação ao seu uso. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio.

Eletrólitos séricos e creatinina devem ser monitorados com frequência. Se ocorrer hipotensão, o paciente deve ser colocado em decúbito dorsal, com reposição de sal e volume rapidamente.

Como o anlodipino é altamente ligado às proteínas, é provável que a diálise não seja benéfica. A dialisabilidade da olmesartana ou da hidroclorotiazida é desconhecida.

Não foi estabelecido o grau de remoção da olmesartana e a hidroclorotiazida por hemodiálise.

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

### **III- DIZERES LEGAIS**

MS - 1.0525.0103

Farmacêutica Responsável: Dra. Ana Carolina P. Forti - CRF-SP nº 47.244

Fabricado por:

**Torrent Pharmaceuticals Ltd.**

Indrad – Índia

Importado por:

**Torrent do Brasil Ltda.**

Av. Tamboré, 1180 - Módulos A3, A4, A5 e A6

Barueri - SP

CNPJ 33.078.528/0001-32

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 18/07/2022.**

**SAC: 0800.7708818**



BU-01

**Anexo B**  
**Histórico de alteração para a 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 <sup>21</sup>	Versões (VP/VPS) <sup>22</sup>	Apresentações relacionadas <sup>23</sup>
Versão atual	Versão atual	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	24/03/2020	0886662/20-7	MEDICAMENTO NOVO - REGISTRO DE NOVA ASSOCIAÇÃO NO PAÍS	18/07/2022	Lançamento	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 20 mg + 5 mg + 12,5 mg: embalagens com 10 e 30 comprimidos. Comprimidos revestidos de 40 mg + 10 mg + 12,5 mg: embalagens com 10 e 30 comprimidos. Comprimidos revestidos de 40 mg + 10 mg + 25 mg: embalagens com 30 comprimidos.