



Olmetec® HCT
olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida

PARTE I

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Olmetec® HCT

Nome genérico: olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida

Forma farmacêutica: comprimidos revestidos

Via de administração: ORAL

Apresentações comercializadas:

Olmetec® HCT 20 mg/12,5 mg em embalagens contendo 10 ou 30 comprimidos revestidos.

Olmetec® HCT 40 mg/12,5 mg em embalagens contendo 30 comprimidos revestidos.

Olmetec® HCT 40 mg/25 mg em embalagens contendo 30 comprimidos revestidos.

USO ADULTO

Composição:

Cada comprimido revestido de Olmetec® HCT 20 mg/12,5 mg contém 20 mg de olmesartana medoxomila e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Cada comprimido revestido de Olmetec® HCT 40 mg/12,5 mg contém 40 mg de olmesartana medoxomila e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Cada comprimido revestido de Olmetec® HCT 40 mg/25 mg contém 40 mg de olmesartana medoxomila e 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes: celulose microcristalina, hiprolose de baixa substituição, lactose monoidratada, hiprolose, estearato de magnésio, dióxido de titânio^a, talco^a, hipromelose^a, óxido de ferro amarelo^a, óxido de ferro vermelho^a.

a= mistura dos cinco componentes corresponde ao Opadry® 02A00352 (20/12,5 mg e 40/12,5 mg) e Opadry® 02A24576 (40/25 mg).



PARTE II

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO

A associação de olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida, substâncias ativas do Olmetec® HCT, provoca a diminuição da 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.

A hidroclorotiazida, responsável pelo efeito diurético, tem a sua ação iniciada a partir de 2 horas e a olmesartana medoxomila, responsável pela redução da pressão arterial, em 1 semana.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Olmetec® HCT (olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida) é indicado para o tratamento da pressão arterial alta, ou seja, a pressão cujas medidas sejam acima de 90 mmHg (pressão “baixa” ou diastólica) ou 140 mmHg (pressão “alta” ou sistólica).

RISCOS DO MEDICAMENTO

ContraIndicações

Olmetec® HCT (olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida) **não deve ser usado**: por pessoas alérgicas ou sensíveis a qualquer componente deste produto ou a outros medicamentos derivados da sulfonamida (por haver semelhança entre essa substância e a hidroclorotiazida); durante a gravidez; por pessoas com insuficiência renal grave ou com diminuição da quantidade de urina (anúria).

Advertências

Gerais:

Os pacientes sob tratamento devem ser observados quanto aos sinais clínicos decorrentes da possibilidade da diminuição ou aumento dos sais no sangue, especialmente com o aumento da quantidade de urina, na presença de doença crônica do fígado ou após tratamento prolongado. As falhas alimentares com menor ingestão de frutas, verduras, legumes e de líquidos também podem contribuir para tal diminuição, que pode provocar arritmia cardíaca (palpitações) e pode também sensibilizar ou alterar a resposta do coração aos efeitos dos medicamentos digitálicos, como a digoxina.

Podem ser necessários exames de sangue periódicos para medir os sais (sódio, potássio, cálcio, magnésio e cloreto) e se detectar possíveis desequilíbrios. Os sintomas desses desequilíbrios podem ser boca seca, sede, fraqueza, lentidão dos movimentos, sonolência, inquietação, confusão, convulsões, dores musculares ou câibras, cansaço muscular, queda repentina da pressão arterial, diminuição do volume de urina, palpitações, náuseas e vômitos.



Durante o tratamento pode ocorrer aumento dos níveis de colesterol, triglicérides, ácido úrico no sangue ou crises de gota e manifestação de diabetes. Neste caso, pode ser necessário o ajuste de dose de insulina ou dos hipoglicemiantes orais.

Caso ocorra piora da função dos rins por qualquer causa, deve-se reavaliar com o médico a continuidade do tratamento.

Em pessoas que irão fazer exames de sangue para medir os hormônios das glândulas paratireóides, recomenda-se interromper o tratamento sob orientação do médico para não interferir no exame nem piorar o controle da pressão.

Reações de hipersensibilidade à hidroclorotiazida podem ocorrer em pessoas com ou sem histórico de alergia ou asma brônquica, mas são mais prováveis naquelas com tal histórico.

Queda repentina da pressão (e tonturas):

As pessoas que estiverem se tratando com Olmetec® HCT devem ficar atentas ao fato de poderem sentir tontura, especialmente nos primeiros dias; se isso acontecer deve-se informar ao médico. Caso ocorra desmaio, o uso do medicamento deve ser interrompido e um médico consultado. A ingestão inadequada de líquidos, transpiração excessiva, diarreia ou vômitos podem levar a uma queda excessiva na pressão arterial, com as mesmas consequências da tontura e possível desmaio.

Neste caso, a pessoa deve ser colocada na posição deitada e, se necessário, deve-se administrar soro fisiológico ou outro, sob supervisão médica estrita. Quando os desequilíbrios de hidratação e sais tiverem sido corrigidos, o tratamento anti-hipertensivo pode continuar normalmente. A diminuição transitória da pressão arterial não é uma contraindicação ao tratamento posterior.

Deficiência do fígado:

Olmetec® HCT deve ser usado com cuidado em pessoas com mau funcionamento ou doença progressiva do fígado, visto que pequenas alterações no equilíbrio da hidratação e dos sais podem favorecer o desenvolvimento de coma hepático.

Mau funcionamento dos rins e do coração:

Pode haver alteração do funcionamento dos rins durante o tratamento. Em pessoas com mau funcionamento do coração (insuficiência cardíaca congestiva grave), o tratamento da hipertensão arterial pode provocar diminuição da quantidade de urina e/ou aumento progressivo de algumas substâncias no sangue (ureia e creatinina), indicando mau funcionamento dos rins, que pode ser grave ou muito grave (até mesmo fatal).

Em portadores de doença renal grave, pode haver piora do funcionamento dos rins e os efeitos cumulativos do medicamento podem aparecer.

Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade:

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade e de diminuição da fertilidade com a associação da olmesartana medoxomila e hidroclorotiazida.



Uso em Pacientes Pediátricos e Idosos

Não foram realizados estudos clínicos em menores de 18 anos e, portanto, não foram estabelecidas a segurança e a eficácia em crianças.

Não foram identificadas diferenças quanto à eficácia e segurança com o uso do medicamento entre idosos (com mais de 65 anos) e os mais jovens.

Uso durante a Gravidez e Lactação

Caso se detecte gravidez durante o tratamento, deve-se interromper imediatamente o uso de Olmetec® HCT e procurar o médico assistente para a sua substituição. O seu uso inadvertido no começo da gravidez parece não oferecer risco, mas, por cautela, deve ser substituído imediatamente. Ele está contraindicado durante toda a gravidez particularmente pelo risco que representa a partir do 4º mês.

Como se sabe que o medicamento passa para o leite materno e não se conhecem seus efeitos em crianças, não se deve usá-lo durante o aleitamento pelo risco de reações adversas para os bebês.

Precauções

Vide “Advertências”.

Interações Medicamentosas

Olmotec® HCT pode ser tomado com ou sem alimentos, pois a sua presença ou ausência no estômago não influencia a absorção e eficácia.

Pode haver interferência entre Olmetec® HCT e outros medicamentos como barbitúricos, narcóticos e álcool, aumentando o risco de queda repentina de pressão quando se fica de pé. Não se deve ingerir bebidas alcoólicas durante o tratamento.

Pode ser necessário ajuste de dose de medicamentos para tratamento de diabetes. Pode haver menor efeito do medicamento quando tomado junto com algumas resinas (colestiramina e colestipol); o uso de hormônios corticosteróides pode aumentar a perda de sais, principalmente o potássio. Além disso, pode haver alteração da resposta a medicamentos que são vasoconstritores (contidos em descongestionantes nasais, em medicamentos para controle do apetite) e em relaxantes musculares. O uso associado ao lítio pode ocasionar risco de efeitos tóxicos e, com antiinflamatórios não-esteróides, pode diminuir o efeito diurético desejado.

Alterações em exames laboratoriais

Hemograma: observou-se reduções não significantes na hemoglobina e no hematócrito;

Testes de funcionamento do fígado: elevações das enzimas do fígado e/ou bilirrubina no sangue foram observadas com pouca frequência;

Creatinina e ureia: pequenos aumentos foram observados com baixa frequência e nenhum indivíduo precisou interromper o uso de Olmetec® HCT.



ATENÇÃO: ESSE MEDICAMENTO CONTÉM AÇÚCAR, PORTANTO, DEVE SER USADO COM CAUTELA EM DIABÉTICOS.

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

ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM MENOS DE 18 ANOS.

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

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

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

MODO DE USO

Olmetec® HCT (olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida) 20 mg/12,5 mg: comprimidos circulares, revestidos por uma película e alaranjados. Olmetec® HCT 40 mg/12,5 mg: comprimidos ovais, revestidos por uma película e alaranjados. Olmetec® HCT 40 mg/25 mg: comprimidos ovais, revestidos por uma película e rosados.

O comprimido deve ser engolido inteiro, com água potável, uma vez ao dia. Não é recomendada a administração de mais que 1 comprimido ao dia.

POSOLOGIA

A dose deve ser individualizada e, dependendo da resposta da pressão arterial, pode ser alterada em intervalos de 2-4 semanas.

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

Pessoas com doença dos rins: o tratamento pode ser feito até um limite mínimo de funcionamento dos rins. Em pessoas com deficiência renal mais grave, os diuréticos mais potentes podem ser necessários, portanto não se recomenda o uso de Olmetec® HCT.

Pessoas com doença do fígado: não é necessário nenhum ajuste de dose em indivíduos com deficiência hepática.

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

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO 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

Os eventos adversos geralmente são leves, transitórios e não têm relação com a dose usada de Olmetec® HCT (olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida). Em estudos clínicos realizados (n=247), relatou-se: vertigem (9%), infecção do trato respiratório superior (7%), aumento do ácido úrico (4%) e náusea (3%).

Dor de cabeça e infecção do trato urinário foram relatadas com frequência maior que 2%, atribuídas ou não ao tratamento. Outros eventos adversos foram relatados com incidência maior que 1,0% e estão relacionados abaixo:

Sistema nervoso e psiquiátrico: tontura, inquietação e insônia;

Aparelho digestivo: dor na barriga, inflamação do pâncreas, icterícia (coloração amarela intensa dos olhos com urina marrom e fezes brancas), inflamação nas glândulas salivares, irritação no estômago, dificuldade de digestão, inflamação do estômago e dos intestinos, diarreia, aumento de enzimas do fígado em exames de sangue - TGO (ou AST), gamaGT e TGP (ou ALT);

Sentidos: visão embaçada transitória e visão amarela;

Aparelho cardiovascular: palpitações;

Hematológico: diminuição de todas as células do sangue e plaquetas, ou de apenas algumas delas (anemia aplástica, agranulocitose, leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia, púrpura);

Músculo-esquelético: contração muscular inesperada (cãibras), dor nas costas, inflamação em articulações, dor em articulações e músculos;

Sistema respiratório: sintomas semelhantes aos da gripe, faringite, tosse, rinite, sinusite, bronquite, dificuldade respiratória inclusive pneumonite e edema pulmonar;

Sistema urinário: mau funcionamento dos rins, nefrite e aparecimento de sangue na urina;

Alergia: urticária, vasculite (angiite necrosante), febre e reações anafiláticas graves - eritema multiforme (e síndrome de Stevens-Johnson), dermatite esfoliativa (e necrólise epidérmica tóxica); pode provocar o aumento ou ativação de lúpus eritematoso sistêmico (doença reumática grave);

Metabólico e nutricional: aumento de açúcar no sangue, aumento da perda de açúcar na urina, aumento da quantidade de ácido úrico no sangue, aumento de gorduras, de CPK e hiperglicemia;

Distúrbios da pele e apêndices: coceira e inchaço da pele, queimaduras por sol, vermelhidão na pele, inchaço no rosto;



Lugar não-específico: fraqueza, dor no tórax, cansaço, inchaço dos membros, dor, ferimento auto-infligido.

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 superdose, deve-se procurar atendimento médico imediatamente. Os dados disponíveis com relação à superdose de Olmetec® HCT (olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida) em seres humanos ainda são limitados. As manifestações mais prováveis devido à diminuição de sal e à desidratação resultante do excesso de urina são redução da pressão arterial e palpitações. Se ocorrer tonturas ou perda dos sentidos, a pessoa deve ser mantida deitada e deve-se chamar um médico imediatamente para que o tratamento de suporte seja iniciado.

Se outros medicamentos (digitálicos, por exemplo a digoxina) também estiverem em uso, podem ocorrer palpitações ou arritmias cardíacas que podem ser graves.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

Olmetec® HCT (olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 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

Olmesartana medoxomila

É um pró-fármaco que, durante a absorção pelo trato gastrointestinal, ocorre a hidrólise do éster, sendo convertido em olmesartana, o composto biologicamente ativo. É um bloqueador seletivo do receptor 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. Portanto, sua ação é independente das vias para a síntese de angiotensina II.

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

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

Pelo fato da olmesartana medoxomila não inibir a ECA (cininase II), a resposta à bradicinina não é afetada.

Hidroclorotiazida

É um diurético tiazídico, que atua nos mecanismos de reabsorção de eletrólitos nos túbulos renais, aumentando diretamente a excreção de sódio e cloreto em quantidades aproximadamente equivalentes. Indiretamente, a ação diurética da hidroclorotiazida reduz o volume do plasma, com conseqüente aumento na atividade da renina plasmática, na secreção de aldosterona, na perda urinária de potássio e redução do potássio sérico. A ativação do sistema renina-aldosterona é mediada pela angiotensina II e, portanto, a co-administração de um antagonista do receptor de angiotensina II tende a reverter a perda de potássio associada a estes diuréticos.

O mecanismo da ação anti-hipertensiva dos diuréticos tiazídicos não é totalmente conhecido.



PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção

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 meia-vida de eliminação de aproximadamente 13 horas. A farmacocinética da olmesartana é linear após doses orais únicas de até 320 mg e doses orais múltiplas de até 80 mg. Os níveis de olmesartana no estado de equilíbrio são atingidos em 3 a 5 dias e não ocorre nenhum acúmulo no plasma com a administração única diária.

Após a administração, a biodisponibilidade absoluta da olmesartana é de aproximadamente 26%. A concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) da olmesartana após administração oral é atingida após 1 a 2 horas. Os alimentos não afetam a 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 de olmesartana é de 1,3 L/h, com um *clearance* renal de 0,6 L/h. Aproximadamente 35% a 50% da dose absorvida são recuperados na urina, enquanto o restante é eliminado nas fezes, por intermédio da bile.

O volume de distribuição de olmesartana é de aproximadamente 17 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.

Em ratos, a olmesartana atravessou a barreira hematoencefálica em quantidade mínima; atravessou a barreira placentária e foi distribuída para o feto, além de ter sido distribuída para o leite materno em níveis baixos.

Hidroclorotiazida: quando os níveis plasmáticos de hidroclorotiazida foram acompanhados por, no mínimo, 24 horas, a meia-vida variou entre 5,6 e 14,8 horas.

Não é metabolizada, mas é eliminada rapidamente pelo rim. No mínimo 61% da dose oral são eliminados inalterados dentro de 24 horas.

Cruza a barreira placentária, mas não a barreira hematoencefálica e é excretada no leite materno.

Populações Especiais

Uso em Crianças

A farmacocinética de olmesartana não foi investigada em menores de 18 anos.

Uso em Pacientes Idosos

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 (AUC foi 33% maior em pacientes idosos, correspondendo a aproximadamente 30% de redução no *clearance* renal).



Sexo

Foram observadas diferenças mínimas na farmacocinética da olmesartana nas mulheres em comparação aos homens. A AUC e C_{máx} foram 10-15% maiores em mulheres do que em homens.

Uso em Pacientes com 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 L/min), a AUC foi aproximadamente triplicada após doses repetidas. A farmacocinética da olmesartana em pacientes sob hemodiálise ainda não foi estudada.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática

Aumentos na AUC e C_{máx} foram observados em pacientes com insuficiência hepática moderada, em comparação com os valores nos controles equivalentes, com um aumento na AUC de cerca de 60%.

DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICOS

Olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida: não foram realizados estudos de carcinogenicidade com olmesartana medoxomila associada à hidroclorotiazida.

A associação de olmesartana medoxomila e hidroclorotiazida, na proporção de 20:12,5, foi negativa no teste de mutação reversa de microssomo de mamífero/*Salmonella-Escherichia coli* até a concentração de placa máxima recomendada para os ensaios-padrão. As substâncias também foram testadas individualmente e em proporções de combinação de 40:12,5; 20:12,5 e 10:12,5, quanto à atividade clastogênica no ensaio de aberração cromossômica em pulmão de hamster chinês *in vitro*. Foi observada uma resposta positiva para cada componente e proporção de combinação. Entretanto, não foi detectado nenhum sinergismo na atividade clastogênica entre ambos os medicamentos em qualquer proporção. A combinação de olmesartana medoxomila e hidroclorotiazida (20:12,5), administrados por via oral, tiveram teste negativo no ensaio de micronúcleo de eritrócito de medula espinhal de camundongo *in vivo*, em doses administradas de até 3.144 mg/kg. Não foram realizados estudos de redução da fertilidade com olmesartana medoxomila combinada à hidroclorotiazida.

Olmesartana medoxomila: não apresentou carcinogenicidade quando administrada a ratos por até 2 anos. A maior dose testada (2.000 mg/kg/dia) era, na base de mg/m², aproximadamente 480 vezes maior que a dose humana máxima recomendada (DHMR) de 40 mg/dia. Dois estudos de carcinogenicidade realizados em camundongos, um estudo de gavagem de 6 meses no camundongo p53 *knockout* e um estudo de administração na dieta de 6 meses no camundongo transgênico Hras2, a doses de até 1.000 mg/kg/dia (cerca de 120 vezes a DHMR) não apresentaram evidência de um efeito.

Tanto a olmesartana medoxomila quanto a olmesartana apresentaram teste negativo no ensaio de transformação celular de embrião de hamster sírio *in vitro* e não apresentaram evidência de toxicidade genética no teste Ames de mutagenicidade bacteriana. Entretanto, se demonstrou que ambos induzem aberrações cromossômicas em células cultivadas *in vitro* (pulmão de hamster chinês). Ambas também apresentaram teste positivo para mutações de timidina cinase no ensaio de linfoma de camundongo *in vitro*. A olmesartana



medoxomila apresentou teste negativo *in vivo* para mutações no intestino e rim de MutaMouse e quanto à clastogenicidade na medula espinhal de camundongo (teste de micronúcleo) em doses orais de até 2.000 mg/kg (a olmesartana não foi testada).

A fertilidade dos ratos não foi afetada pela administração de olmesartana medoxomila em doses até 1.000 mg/kg/dia (240 vezes a DHMR), em um estudo no qual a dosagem foi iniciada 2 (fêmeas) ou 9 (machos) semanas antes do acasalamento.

Hidroclorotiazida: não houve evidências de potencial carcinogênico em estudos conduzidos em camundongos fêmeas (em doses de até 600 mg/kg/dia) ou em ratos machos e fêmeas (em doses de até 100 mg/kg/dia).

Não foi genotóxica *in vitro* no teste Ames de mutagenicidade das cepas de *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 e TA 1538, e no teste de ovário de hamster chinês quanto a aberrações cromossômicas, ou *in vivo* em ensaios usando cromossomos celulares germinativos de camundongos, cromossomos de medula espinhal de hamster chinês e gene de traço letal recessivo ligado ao sexo da *Drosophila*.

Os resultados foram positivos apenas nos ensaios de troca de cromátide irmã *in vitro* (clastogenicidade) e nos ensaios de célula de linfoma de camundongo (mutagenicidade), utilizando-se concentrações de hidroclorotiazida de 43 a 1.300 µg/mL e no ensaio de não-disjunção de *Aspergillus nidulans* a uma concentração não especificada.

A hidroclorotiazida não apresentou efeitos adversos sobre a fertilidade de camundongos e ratos de ambos os sexos em estudos nos quais as espécies foram expostas, pela dieta, a doses de até 100 e 4 mg/kg, respectivamente, antes do acasalamento e durante toda a gestação.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos realizados com mais de 2.750 pacientes, 1.230 pacientes foram tratados com olmesartana medoxomila (2,5 mg a 40 mg) e hidroclorotiazida (12,5 a 25 mg).

Vinte e quatro horas após as doses únicas diárias das associações em dose fixa de olmesartana medoxomila e hidroclorotiazida, respectivamente, 20 mg e 12,5 mg, 40 mg e 12,5 mg ou 40 mg e 25 mg produziram reduções na pressão arterial média (ajustada ao placebo) de: PA diastólica de 8 a 17 mmHg e PA sistólica 14 a 24 mmHg.

A olmesartana medoxomila (10 mg ou 20 mg) associada a 25 mg de hidroclorotiazida foi avaliada em um estudo comparativo à hidroclorotiazida (25 mg) no tratamento de portadores de hipertensão primária moderada a grave, que não estavam adequadamente controlados (PA diastólica sentado de 100 a 120 mmHg). A adição de olmesartana medoxomila proporcionou um efeito redutor em 24 horas (PA diastólica/PA sistólica) de 17 a 20 mmHg.

Em um estudo de titulação de dose, a adição de 12,5 mg de hidroclorotiazida a 40 mg de olmesartana medoxomila resultou em uma redução adicional da pressão arterial (sistólica/diastólica) de 6 a 13 mmHg e com o aumento da dose para 25 mg resultou em uma redução adicional de 5 a 9 mmHg.

Seis outros estudos com duração mínima de seis meses permitiram a adição de hidroclorotiazida para pacientes que não eram adequadamente controlados na monoterapia



com olmesartana medoxomila. A adição de 12,5 mg de hidroclorotiazida e posterior titulação para 25 mg reduziu ainda mais a pressão arterial sistólica e diastólica.

O aparecimento do efeito anti-hipertensivo ocorreu em 1 semana e foi máximo após 4 semanas. Após administração oral de hidroclorotiazida, o aumento de diurese ocorreu nas primeiras 2 horas e foi máximo em aproximadamente 4 horas e duração de ação diurética de 6 a 12 horas.

Em estudos a longo prazo por até 2 anos, o efeito redutor da pressão arterial da associação foi mantido. O efeito anti-hipertensivo foi independente da idade ou sexo e a resposta global à combinação foi semelhante para pacientes negros e não-negros. Não foram observadas mudanças significativas na frequência cardíaca com o tratamento em combinação no estudo controlado por placebo.

INDICAÇÕES

Olmetec® HCT (olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida) é indicado para o tratamento da hipertensão arterial. Esta associação em dose fixa não é indicada para o tratamento inicial.

CONTRAINDICAÇÕES

Olmetec® HCT (olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida) é contraindicado em pacientes hipersensíveis aos componentes da fórmula ou a outros medicamentos derivados da sulfonamida; durante a gestação; pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina menor que 30 mL/min) ou em anúria.

MODO DE USAR

Olmetec® HCT (olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida) deve ser administrado por via oral, devendo o comprimido ser engolido inteiro, com água, uma vez ao dia.

POSOLOGIA

Em pacientes cuja pressão arterial está inadequadamente controlada por olmesartana medoxomila ou por hidroclorotiazida em monoterapia, pode-se substituir por Olmetec® HCT (olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida) conforme a titulação de dose, de forma individualizada.

O efeito anti-hipertensivo de Olmetec® HCT é crescente na seguinte ordem de concentrações dos princípios ativos, respectivamente, olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida: 20 mg e 12,5 mg; 40 mg e 12,5 mg; 40 mg e 25 mg. Dependendo da resposta da pressão arterial, a dose pode ser titulada a intervalos de 2 a 4 semanas.

Olmetec® HCT deve ser administrado uma vez ao dia, com ou sem alimentos e pode ser associado a outros anti-hipertensivos, conforme a necessidade. Não se recomenda a administração de mais de 1 comprimido ao dia.



Substituição: a associação pode ser substituída pelos seus princípios ativos isoladamente. A dose diária máxima recomendada de olmesartana medoxomila é de 40 mg e de hidroclorotiazida é de 50 mg.

Pacientes com insuficiência renal: as doses recomendadas podem ser seguidas, contanto que o *clearance* de creatinina seja maior que 30 mL/min.

Pacientes com insuficiência hepática: não é necessário ajuste de dose.

ADVERTÊNCIAS

GERAIS

Hidroclorotiazida: todos os pacientes em tratamento com diuréticos tiazídicos devem ser observados quanto aos sinais clínicos de desequilíbrio hidroeletrólítico como hiponatremia, alcalose hipoclorêmica e hipocalcemia, entre outros. Devem ser realizadas, em intervalos adequados, determinações dos eletrólitos séricos para detectar qualquer desequilíbrio possível. Essas determinações séricas (e também urinárias) podem ser necessárias quando o paciente estiver vomitando ou com reposição volêmica parenteral.

Os sinais e sintomas de desequilíbrio hidroeletrólítico, independentemente da causa, consistem em boca seca, sede, fraqueza, letargia, sonolência, inquietação, confusão, convulsões, dores musculares ou câibras, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e distúrbios gastrintestinais como náuseas e vômitos.

A hipocalcemia pode ocorrer especialmente pela diurese intensa, na presença de cirrose ou após tratamento prolongado.

A interferência na ingestão adequada de eletrólitos pode também contribuir para hipocalcemia, que pode provocar arritmias cardíacas e pode também sensibilizar ou exacerbar a resposta do coração aos efeitos tóxicos produzidos pelos digitálicos (por exemplo, irritabilidade ventricular aumentada).

Apesar de qualquer deficiência de cloreto ser geralmente imperceptível e não precisar de tratamento específico, exceto sob circunstâncias extraordinárias (como em doença hepática ou doença renal), a reposição pode ser necessária para o tratamento de alcalose metabólica.

Pode ocorrer hiponatremia dilucional em pacientes edemaciados em clima quente; o tratamento apropriado é a restrição de água, ao invés da administração de sódio, exceto em casos raros nos quais a hiponatremia esteja provocando risco à vida. No caso de depleção constatada de sódio, deve-se efetuar a sua reposição.

O tratamento com diuréticos tiazídicos pode precipitar a ocorrência de hiperuricemia ou crises de gota em alguns pacientes.

Em diabéticos, pode ser necessário ajuste na dose de insulina ou dos hipoglicemiantes orais. Pode ocorrer hiperglicemia com diuréticos tiazídicos. Dessa maneira, pode se manifestar a diabetes melito latente durante o tratamento com a hidroclorotiazida.

Os efeitos anti-hipertensivos do medicamento podem ser maiores em pacientes submetidos à simpatectomia.



Se ocorrer piora da função renal, o tratamento deve ser interrompido pelo risco de uso da hidroclorotiazida nesses casos.

Demonstrou-se que os diuréticos tiazídicos aumentam a excreção urinária de magnésio, resultando em hipomagnesemia, ou reduzem a excreção urinária de cálcio, além de provocar elevação discreta e inconstante do cálcio sérico, sem alteração prévia da calcemia. A hipercalemia significativa pode ser evidência de hiperparatireoidismo. O uso de tiazídicos deve ser interrompido antes da dosagem dos hormônios paratireóides.

Pode ocorrer aumento nos níveis de colesterol e triglicérides pelo tratamento com diuréticos tiazídicos.

A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária e aparece no sangue do cordão umbilical. Há risco de icterícia fetal ou neonatal, trombocitopenia e outras reações adversas que ocorreram em adultos.

Olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida: em um estudo clínico duplo-cego de diversas doses de olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida, a incidência de hipocalcemia (potássio sérico < 3,4 mEq/L) em hipertensos foi de 2,1%; a incidência de hipercalemia (potássio sérico > 5,7 mEq/L) foi de 0,4%. Nenhum paciente interrompeu o tratamento devido aos aumentos ou reduções no potássio sérico. Em geral, a associação de olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida não teve nenhum efeito sobre o potássio sérico.

Hipotensão sintomática: pacientes que estejam recebendo Olmetec® HCT devem ser advertidos que podem sentir tontura, especialmente durante os primeiros dias de uso, e que isto deve ser informado ao médico assistente. Caso ocorra uma síncope, interromper e avaliar o tratamento.

Todos os pacientes devem ser advertidos que a ingestão insuficiente de líquidos, sudorese excessiva, diarreia ou vômitos podem levar a uma queda excessiva na pressão arterial, com as mesmas consequências da tontura e da síncope.

Hipotensão em pacientes com depleção de volume ou de sal: em pacientes com o sistema renina-angiotensina-aldosterona ativado, tais como pacientes com depleção de volume e/ou de sódio (por exemplo, aqueles sendo tratados com altas doses de diuréticos), pode ocorrer hipotensão sintomática como com qualquer bloqueador do receptor de angiotensina. O tratamento deve começar sob supervisão médica rígida. Se ocorrer hipotensão, o paciente deve ser colocado na posição supina e, se necessário, deve ser feita reidratação com infusão intravenosa de solução fisiológica. Quando os desequilíbrios hidroeletrolíticos tiverem sido corrigidos, o tratamento pode ser continuado normalmente, sem dificuldades. A resposta hipotensora transitória não é uma contraindicação ao tratamento subsequente com Olmetec® HCT.

Insuficiência hepática: os diuréticos tiazídicos devem ser utilizados com cuidado em pacientes com função hepática prejudicada ou doença hepática progressiva, visto que pequenas alterações no equilíbrio hidroeletrolítico podem precipitar coma hepático.

Função renal diminuída: em consequência da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, pode-se prever mudanças na função renal em indivíduos susceptíveis tratados com olmesartana medoxomila. Em pacientes cuja função renal possa depender da atividade desse sistema (por exemplo, ICC), o tratamento com inibidores da ECA e antagonistas dos receptores de angiotensina tem sido associado com oligúria e/ou azotemia progressiva e,



raramente, com insuficiência renal aguda e/ou morte. O mesmo pode ocorrer com pacientes tratados com olmesartana medoxomila.

Em estudos clínicos com inibidores da ECA em pacientes com estenose unilateral ou bilateral da artéria renal, foram relatados aumentos da creatinina e/ou da ureia séricas. Não houve uso de longo prazo de olmesartana medoxomila em pacientes nessas condições, mas pode-se esperar resultados semelhantes.

Os diuréticos tiazídicos devem ser usados com cuidado em doença renal grave. Em pacientes com doença renal, pode-se precipitar a azotemia. Os efeitos cumulativos do medicamento podem se manifestar em pacientes com função renal diminuída.

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, assim como os diuréticos tiazídicos. Quando a gravidez é detectada, a administração de Olmetec® HCT deve ser interrompida o mais rapidamente possível.

Como não há experiência clínica com o seu uso em gestantes, o medicamento é contraindicado durante a gestação.

Não foram observados efeitos teratogênicos quando o Olmetec® HCT foi administrado a camundongos prenhes em doses orais de até 1.625 mg/kg/dia (110 vezes a dose humana recomendada máxima de olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida numa base em mg/m²) ou ratas prenhes em doses orais de 1.625 mg/kg/dia (220 vezes numa base em mg/m²).

Uso durante a 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-aldosterona e devem ser informadas também que estas consequências não parecem ser resultado da exposição intra-uterina ao medicamento que tenha sido limitada ao primeiro trimestre.

Olmetec® HCT é um medicamento classificado na categoria de risco de gravidez C (primeiro trimestre) e D (segundo e terceiro trimestres). Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante a Lactação: a olmesartana é secretada em concentração baixa no leite de ratas lactantes, mas não se sabe se é excretada no leite humano. Os diuréticos tiazídicos aparecem no leite humano. Devido ao potencial para eventos adversos sobre o lactente, deve-se tomar uma decisão sobre interromper a amamentação ou interromper o uso de Olmetec® HCT, levando em conta a importância do medicamento para a mãe.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso em Crianças e em Pacientes Idosos

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia em crianças.

Do número total de pacientes em todos os estudos clínicos de hipertensão com a associação, 18,3% tinham 65 anos ou mais e 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

Olmesartana medoxomila: não foram relatadas interações medicamentosas significativas em estudos nos quais a olmesartana medoxomila foi co-administrada com hidroclorotiazida, 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 e nem interfere no sistema do CYP450; portanto, não são esperadas interações com medicamentos que inibem, induzem ou são metabolizados por essas enzimas.

Hidroclorotiazida: quando administrados simultaneamente, os fármacos abaixo podem interagir com os diuréticos tiazídicos:

Álcool, barbituratos ou narcóticos: pode ocorrer potencialização da hipotensão ortostática;

Medicamentos antidiabéticos (agentes orais e insulina): pode ser necessário o ajuste de dose do medicamento antidiabético;

Outros medicamentos anti-hipertensivos: efeito aditivo ou potencialização;

Resinas (colestiramina e colestipol): a absorção da hidroclorotiazida é prejudicada na presença de resinas de troca aniônica. Doses únicas de colestiramina ou colestipol se ligam à hidroclorotiazida e reduzem sua absorção pelo trato gastrointestinal em até 85 ou 43%, respectivamente;

Corticosteróides, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH): depleção de eletrólitos intensificada, particularmente hipocalemia;

Aminas vasopressoras (por exemplo, norepinefrina): possível resposta diminuída a aminas vasopressoras, mas não o suficiente para impedir seu uso;

Relaxantes de musculatura esquelética, não despolarizantes (por exemplo, tubocurarina): possível resposta aumentada ao relaxante muscular.

Lítio: de maneira geral, não deve ser administrado com diuréticos pois estes reduzem a depuração renal do lítio e provocam um alto risco de toxicidade por lítio.

Medicamentos antiinflamatórios não-esteróides: em alguns pacientes, a administração de um agente antiinflamatório não-esteróide pode reduzir os efeitos diuréticos, natriuréticos e anti-hipertensivos dos diuréticos de alça, poupadores de potássio e tiazídicos. Portanto, quando do uso concomitante com Olmetec® HCT (olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida), deve-se observar com cuidado o efeito alcançado.

Alterações em exames laboratoriais

Em estudos clínicos controlados, mudanças clinicamente importantes nos parâmetros laboratoriais raramente foram associadas à administração da combinação.



Hemoglobina e hematócrito: uma redução maior que 20% no hematócrito foi observada em 0,4% (apenas 1 paciente), dos pacientes de olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida, em comparação com nenhum dos pacientes tratados com placebo. Nenhum paciente foi excluído do estudo devido à anemia.

Enzimas hepáticas: elevações das enzimas hepáticas e/ou bilirrubina sérica foram observadas com pouca frequência.

Três pacientes foram retirados dos estudos clínicos por uma elevação de enzimas hepáticas; nestes pacientes, já havia elevação antes do tratamento.

Creatinina e ureia séricas: pequenos aumentos da ureia e da creatinina séricas foram observados infrequentemente. Nenhum paciente teve a administração interrompida devido a isso.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida: avaliou-se a segurança em 1.243 hipertensos; o tratamento foi bem tolerado, com incidência de eventos adversos semelhante a do placebo. Os eventos geralmente foram leves, transitórios e não relacionados com as doses, tal como sua frequência.

A análise do sexo, idade e grupos raciais não demonstrou diferenças entre os pacientes tratados com olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida e os tratados com placebo. Os índices de desistência dos pacientes hipertensos tratados com a associação por causa de eventos adversos em todos os estudos foram de 2,0% (25/1.243) comparado aos 2,0% (7/342) dos pacientes dos grupos tratados com placebo.

Em um estudo clínico controlado por placebo, os eventos adversos com olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida que ocorreram em frequência maior que 2%, e mais frequentemente na combinação do que no placebo, independentemente da relação do medicamento, estão descritos, respectivamente, para os grupos OM-HCT (n=247) / placebo (n=42) / OM (n=125) / HCT (n=88): vertigem (% = 9/2/1/8), infecção do trato respiratório superior (% = 7/0/6/7), hiperuricemia (% = 4/2/0/2) e náusea (% = 3/0/2/1).

Relatou-se, ainda, cefaleia e infecção do trato urinário com frequência maior que 2%, igual ou menor ao grupo placebo.

Outros eventos adversos relatados com incidência maior que 1,0%, atribuídos ou não ao tratamento:

Sistema nervoso/psiquiátrico: vertigem, insônia;

Digestivo: dor abdominal, dispepsia, gastroenterite, diarreia; aumento de AST, ALT e gama-GT;

Músculo-esquelético: artrite, artralgia, mialgia;

Sistema respiratório: faringite, tosse, rinite, sinusite, bronquite;

Sistema urinário: urina anormal, hematúria;

Metabólico e nutricional: hiperlipidemia, aumento de CPK, hiperglicemia;



Pele: exantema;

Inespecífico: dor no tórax, fadiga, sintomas de gripe, dor nas costas, edema periférico, dor, ferimento auto-infligido.

Foi relatado edema facial em 2 de 1.243 pacientes recebendo o medicamento. Não se relatou angioedema com o uso de olmesartana medoxomila ou olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida, como foi o caso de outros antagonistas dos receptores de angiotensina II.

Olmesartana medoxomila: em mais de 0,5% (dentre 3.100 hipertensos), relatou-se taquicardia e hipercolesterolemia, relacionadas ou não ao tratamento ativo em monoterapia.

Hidroclorotiazida: abaixo estão outros eventos adversos relatados com a hidroclorotiazida, sem relação de causalidade:

Sistema nervoso/psiquiátrico: inquietação;

Sentidos: visão embaçada (transitória), xantopsia;

Digestivo: pancreatite, icterícia (icterícia colestática intra-hepática), sialadenite, câibras, irritação gástrica;

Músculo-esquelético: espasmo muscular;

Hematológico: anemia aplástica, agranulocitose, leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia;

Sistema urinário: insuficiência renal, disfunção renal, nefrite intersticial;

Hipersensibilidade: púrpura, fotossensibilidade, urticária, angiite necrosante (vasculite e vasculite cutânea), febre, dificuldade respiratória inclusive pneumonite e edema pulmonar, reações anafiláticas. Reações de hipersensibilidade à hidroclorotiazida podem ocorrer em pacientes com ou sem histórico de alergia ou asma brônquica, mas são mais prováveis em pacientes asmáticos. Os diuréticos tiazídicos provocam exacerbação ou ativação de lúpus eritematoso sistêmico;

Metabólico e nutricional: hiperglicemia, glicosúria, hiperuricemia;

Pele: eritema multiforme (inclusive síndrome de Stevens-Johnson), dermatite esfoliativa (inclusive necrólise epidérmica tóxica);

Inespecífico: fraqueza.

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.



SUPERDOSE

Olmesartana medoxomila: os dados disponíveis com relação à superdose em seres humanos são limitados. As manifestações mais prováveis de superdose são hipotensão e taquicardia; pode ocorrer bradicardia se houver estimulação parassimpática (vagal). No caso de hipotensão sintomática, o tratamento de suporte deve ser iniciado. Não se sabe ainda se a olmesartana é passível de remoção por diálise.

Hidroclorotiazida: os sinais e sintomas mais comuns de superdose observados em humanos são aqueles causados pela depleção de eletrólitos (hipocalemia, hipocloremia, hiponatremia) e desidratação resultante da diurese excessiva. A hipocalemia pode acentuar o risco de arritmias cardíacas no caso de uso concomitante de digitálicos. Não se sabe o grau de remoção de hidroclorotiazida por hemodiálise.

ARMAZENAGEM

Olmetec® HCT (olmesartana medoxomila/hidroclorotiazida) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).



PARTE IV

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0216.0169

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.
Barueri – SP

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 registrada sob licença de Daiichi Sankyo Co. – Tóquio – Japão



OLH03A(140)