

Benicar[®] HCT
olmesartana medoxomila
hidroclorotiazida

1. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Benicar[®] HCT é apresentado em embalagens com 20 ou 30 comprimidos revestidos nas seguintes concentrações de olmesartana medoxomila e hidroclorotiazida, respectivamente: 20 mg/ 12,5 mg; 40 mg/ 12,5 mg ou 40 mg/ 25 mg.

COMPRIMIDOS PARA INGESTÃO
USO ADULTO

Cada comprimido revestido de Benicar[®] HCT 20 mg/12,5 mg contém:

olmesartana medoxomila.....	20 mg
hidroclorotiazida.....	12,5 mg
ingredientes não ativos* q.s.p.	1 comprimido

Cada comprimido revestido de Benicar[®] HCT 40 mg/12,5 mg contém:

olmesartana medoxomila.....	40 mg
hidroclorotiazida.....	12,5 mg
ingredientes não ativos* q.s.p.	1 comprimido

Cada comprimido revestido de Benicar[®] HCT 40 mg/25 mg contém:

olmesartana medoxomila.....	40 mg
hidroclorotiazida.....	25 mg
ingredientes não ativos* q.s.p.	1 comprimido

*celulose microcristalina, hiprolose de baixa substituição, lactose monoidratada, hiprolose, estearato de magnésio, dióxido de titânio, talco, hipromelose, óxido férrico amarelo, óxido férrico vermelho.

2. INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ações do medicamento

A associação de olmesartana medoxomila e hidroclorotiazida, substâncias ativas do Benicar[®] 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 uma semana.

Indicações do medicamento

Benicar[®] HCT é indicado para o tratamento da pressão arterial alta, ou seja, a pressão cujas medidas estejam acima de 90 mm Hg (pressão “baixa” ou diastólica) ou 140 mm Hg (pressão “alta” ou sistólica).

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

Benicar[®] HCT **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).

Precauções

Queda repentina da pressão (e tonturas): as pessoas que estiverem se tratando com Benicar[®] 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 conseqüências da tontura e possível desmaio.

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 (uréia e creatinina), indicando mau funcionamento dos rins, que pode ser grave ou muito grave. Em portadores de doença renal grave, pode haver piora do funcionamento dos rins e os efeitos cumulativos do medicamento podem aparecer.

Deficiência do fígado: Benicar[®] 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.

Reações alérgicas: pessoas que já tiveram alergias ou bronquite asmática podem apresentar reação ao uso do medicamento devido à presença da hidroclorotiazida, não

podendo ser descartadas as mesmas reações em pessoas que nunca apresentaram tais manifestações.

Lúpus eritematoso: os diuréticos tiazídicos podem aumentar ou iniciar a manifestação do lúpus (doença reumática).

Lítio: não se recomenda o uso de lítio pela ação da hidroclorotiazida (diuréticos).

Ações sobre o metabolismo: pode ocorrer aumento da quantidade de açúcar no sangue com o uso de diuréticos tiazídicos. Nesse caso, pode ser necessário o ajuste de dose de insulina ou dos hipoglicemiantes orais. Diabetes melito latente pode se manifestar durante o tratamento com diuréticos tiazídicos. Pode, ainda, ocorrer aumento dos níveis de colesterol, triglicérides, ácido úrico no sangue ou crises de gota.

Desequilíbrio dos sais do sangue: 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, dores musculares ou câimbras, cansaço muscular, queda repentina da pressão arterial, diminuição do volume de urina, palpitações, náuseas e vômitos.

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. 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.

Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade: não foram realizados estudos de carcinogenicidade e de diminuição da fertilidade com a associação da olmesartana medoxomila e hidroclorotiazida, visto que em estudos com as substâncias isoladas a fertilidade não foi afetada e não se observou carcinogenicidade.

Gravidez e lactação

Caso seja diagnosticada gravidez durante o tratamento, deve-se interromper imediatamente o uso de Benicar[®] 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 contra-indicado durante toda a gravidez particularmente pelo risco que pode representar 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.

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

Faixa etária

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.

ESTE MEDICAMENTO É CONTRA-INDICADO PARA MENORES DE 18 ANOS.

Prazo de validade

Desde que observados os cuidados de conservação, o prazo de validade de Benicar[®] HCT é de 24 meses (vide embalagem externa). **ATENÇÃO:** não use o medicamento

com o prazo de validade vencido pois o seu efeito pode não ser o desejado.

Ingestão de Benicar[®] HCT junto com outras substâncias

Benicar[®] HCT pode ser tomado com ou sem alimentos (a alimentação não influencia na ação do medicamento). Pode haver interferência entre Benicar[®] HCT e outros medicamentos como barbitúricos, narcóticos e álcool, aumentando o risco de queda repentina de pressão quando se fica em 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 cálcio. 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 desejado.

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

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 uréia: pequenos aumentos foram observados com baixa frequência.

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

Raspe a face externa do cartucho com metal para visualizar a marca de segurança.

NÃO USE MEDICAMENTOS SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

Modo de uso

Características físicas e organolépticas

Benicar[®] HCT 20 mg/12,5 mg: comprimidos circulares, revestidos por uma película e alaranjados. Benicar[®] HCT 40 mg/12,5 mg: comprimidos ovais, revestidos por uma película e alaranjados. Benicar[®] HCT 40 mg/25 mg: comprimidos ovais, revestidos por uma película e rosados.

Como usar o medicamento

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.

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 Benicar[®] HCT.

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

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

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO.

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

ESTE MEDICAMENTO NÃO PODE SER PARTIDO OU MASTIGADO.

Reações adversas

Em estudos clínicos a incidência de eventos adversos foi semelhante à do placebo. Os índices de desistência dos pacientes tratados com a associação por causa de eventos adversos em todos os estudos foram de 2% e iguais ou menores aos dos grupos tratados com placebo.

O evento adverso mais freqüente foi tontura, mais na combinação do que no placebo.

Outros eventos adversos relatados estão relacionados abaixo:

Sistema nervoso e psiquiátrico: inquietação.

Aparelho digestório: 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, aumento de enzimas do fígado em exames de sangue - TGO, TGP e gama-GT, náuseas e vômitos.

Sentidos: visão embaçada ou transitoriamente amarela.

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

Músculo-esquelético: câimbras, dores musculares.

Sistema respiratório: tosse, problemas respiratórios incluindo pneumonite e edema pulmonar.

Sistema urinário: mau funcionamento dos rins (insuficiência renal aguda), urina anormal, infecção do trato urinário (nefrite), aumento dos níveis de creatinina no sangue.

Pele e anexos: aumento da sensibilidade à luz, reações anafiláticas, coceira, vermelhidão na pele, necrólise epidérmica tóxica e vasculite.

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 e alteração dos sais do sangue.

Inespecífico: fraqueza, febre, dor de cabeça, cansaço, apatia e indisposição.

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.

Também foram relatados raros casos de inchaço do rosto (angioedema) com o uso de olmesartana medoxomila ou da combinação olmesartana medoxomila-hidroclorotiazida.

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

Conduta em caso de superdosagem

Em caso de superdosagem, deve-se procurar atendimento médico imediatamente. Os dados disponíveis com relação à superdose de Benicar[®] HCT em seres humanos ainda são

limitados. A manifestação mais provável devido à diminuição de sal e à desidratação resultante do excesso de urina é a redução da pressão arterial (hipotensão), acompanhada de náuseas e sonolência. Nesses casos, 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 arritmias cardíacas, devido à diminuição da concentração de potássio no sangue.

Cuidados de conservação e uso

Benicar[®] HCT deve ser conservado em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO
ALCANCE DAS CRIANÇAS

3. INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Características farmacológicas

Farmacodinâmica

Olmesartana medoxomila: é uma pró-droga que, durante a absorção pelo trato gastrointestinal, é convertida por hidrólise 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 AT_1 e impede os efeitos vasoconstritores da angiotensina II, bloqueando seletivamente sua ligação ao receptor AT_1 no músculo liso vascular. A sua ação é independente da via de síntese da angiotensina II. O bloqueio do receptor AT_1 de angiotensina II inibe o *feedback* negativo regulador sobre a secreção de renina, entretanto, o aumento resultante na atividade de renina plasmática e nos níveis de angiotensina II circulante não suprime o efeito da olmesartana sobre a pressão arterial.

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

Receptores AT_2 também são encontrados em outros tecidos, mas se desconhece a sua associação com a homeostasia cardiovascular. A olmesartana tem uma afinidade 12.500 vezes superior ao receptor AT_1 comparada ao receptor AT_2 .

Doses de 2,5 a 40 mg de olmesartana medoxomila inibem o efeito pressórico da infusão de angiotensina I. A duração do efeito inibitório está relacionada com a dose. Com doses de olmesartana medoxomila maiores de 40 mg obtêm-se mais de 90% de inibição em 24 horas.

As concentrações plasmáticas de angiotensina I, angiotensina II e a atividade de renina plasmática aumentaram após a administração única e repetida de

olmesartana medoxomila a indivíduos sadios e pacientes hipertensos. A administração repetida de até 80 mg de olmesartana medoxomila teve influência mínima sobre os níveis de aldosterona e nenhum efeito sobre o potássio sérico.

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 bicarbonato 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.

A combinação de olmesartana medoxomila e hidroclorotiazida resulta em efeito anti-hipertensivo aditivo que aumenta em função da dose. A interrupção da terapia com olmesartana medoxomila isolada ou associada com hidroclorotiazida não resultou em efeito rebote.

Farmacocinética

Absorção, distribuição, metabolismo e excreção

Olmesartana medoxomila: olmesartana medoxomila é rápida e completamente bioativada por hidrólise do éster para olmesartana durante a absorção pelo trato

gastrintestinal. A olmesartana parece ser eliminada de maneira bifásica, com uma meia-vida de eliminação de 6-15 horas. A farmacocinética da olmesartana é linear após doses orais únicas e doses orais múltiplas maiores que as doses terapêuticas. Os níveis no estado de equilíbrio são atingidos após as primeiras doses e não ocorre nenhum acúmulo no plasma com a administração única diária. Após a administração, a biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 26%. A concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) após administração oral é atingida após aproximadamente 2 horas. Os alimentos não afetam a sua biodisponibilidade. Após a rápida e completa conversão de olmesartana medoxomila para olmesartana durante a absorção não há aparentemente nenhum metabolismo adicional da olmesartana. O *clearance* plasmático total é de 1,3 l/h, com

um *clearance* renal de 0,5-0,7 l/h. Aproximadamente 30% a 50% da dose absorvida são recuperados na urina, enquanto o restante é eliminado nas fezes, por intermédio da bile.

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

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

Hidroclorotiazida: a concentração máxima de hidroclorotiazida é atingida após 1,5-2 horas de sua

administração oral em associação à olmesartana medoxomila. A ligação de hidroclorotiazida às proteínas plasmáticas é de 68% e o seu volume aparente de distribuição é 0,83-1,14 l/kg. 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, 60% da dose oral é eliminada inalterada dentro de 48 horas. O *clearance* renal está entre 250-300 ml/min e a meia-vida de eliminação é de 10-15 horas. Cruza a barreira placentária, mas não a barreira hematoencefálica e é excretada no leite materno.

A administração concomitante de olmesartana medoxomila e hidroclorotiazida não resultou em alterações clinicamente

significantes na farmacocinética das duas substâncias em indivíduos saudáveis.

Populações especiais

Pediatria: a farmacocinética de olmesartana não foi investigada em menores de 18 anos.

Geriatrics: a farmacocinética de olmesartana foi estudada em idosos com 65 anos ou mais. Em geral, as concentrações plasmáticas máximas foram similares entre os adultos jovens e os idosos, sendo que nestes foi observado um pequeno acúmulo com a administração de doses repetidas (ASC foi 33% maior em pacientes idosos, correspondendo a aproximadamente 30% de redução no *clearance* renal).

Sexo: foram observadas diferenças mínimas na farmacocinética da olmesartana nas mulheres em

comparação aos homens. A ASC e $C_{m\acute{a}x}$ foram 10-15% maiores em mulheres do que em homens.

Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal, as concentrações séricas de olmesartana foram elevadas, quando comparadas a indivíduos com função renal normal. Em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 20 ml/min), a ASC foi aproximadamente triplicada após doses repetidas. A farmacocinética da olmesartana em pacientes sob hemodiálise ainda não foi estudada.

Insuficiência hepática: aumento de cerca de 48% em $ASC_{0-\infty}$ foi observado em pacientes com insuficiência hepática moderada em comparação com controles saudáveis e, em comparação com os controles equivalentes, foi observado um aumento na ASC de cerca de 60%.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Num estudo matricial a eficácia de olmesartana medoxomila associada à hidroclorotiazida (OM/HCT) foi avaliada em 502 pacientes com hipertensão (PA diastólica casual média entre 100 e 115 mm Hg). Foram utilizadas as doses de OM/HCT respectivamente de 20 mg ou 40 mg e/ou 12,5 mg ou 25 mg e placebo. As reduções observadas na PA diastólica casual foi de -8,2 mm Hg no placebo, -16,4 mm Hg na dose de 20/12,5 mg, -17,3 mm Hg na dose de 40/12,5 mg e de -21,9 mm Hg na dose máxima de 40/25 mg. As reduções na PA sistólica nas mesmas doses citadas anteriormente foram respectivamente: -3,3 mm Hg, -20,1 mm Hg, -20,6 mm Hg e -26,8 mm Hg. Nesse mesmo estudo o tratamento dos grupos com OM em monoterapia confirmou os dados de estudos anteriores, ou seja,

reduções de PAD de -13,8 mm Hg e PAS -15,5 mm Hg (OM 20 mg/dia) e PAD de -14,6 mm Hg e PAS -16,0 mm Hg (OM 40 mg/dia). Em outro estudo de desenho aberto, não comparativo, de escalonamento de dose (total de 24 semanas) testou-se a eficácia de olmesartana medoxomila em monoterapia (20 mg e 40 mg), associada à hidroclorotiazida (12,5 mg e 25 mg) e com adição de besilato de anlodipino à associação OM/HCT (5 mg e 10 mg). A cada 4 semanas os pacientes que não alcançaram a meta de PA \leq 130/85 mm Hg passaram para a fase seguinte. Ao final das 8 semanas de monoterapia, observou-se uma redução de -10,7 e -17,7 mm Hg na PAD e PAS, respectivamente. Na fase de terapia combinada, a redução na PAD foi de -16,1 mm Hg e na PAS de -29,3 mm Hg. Após a adição de anlodipino, observou-se uma maior redução na PAD de -18,2 mm Hg e na PAS de -33,7

mm Hg. Nesse mesmo estudo, avaliou-se o alcance das metas de PA em dois grupos distintos de pacientes pela classificação da JNC VI-E.U.A: estágio I= PAS entre 140-159 mm Hg ou PAD 90-99 mm Hg e estágio II = PAS \geq 160 mm Hg ou PAD \geq 100 mm Hg. No estágio I, 89% e no estágio 2, 54% dos pacientes alcançou a meta rigorosa (PA \leq 130/85 mm Hg) após 16 semanas de tratamento, ou seja, partindo da monoterapia com OM 20 mg até a associação OM/HCT 40/25 mg. A mesma análise para a meta de PA \leq 140/90 mm Hg mostrou, respectivamente, o alcance por 94% e 75% dos pacientes. 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.

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.

Indicações

Benicar[®] HCT é indicado para o tratamento da hipertensão arterial. Esta associação em dose fixa não é indicada para o tratamento inicial.

Contra-indicações

Benicar[®] HCT é contra-indicado em pacientes hipersensíveis aos componentes da fórmula ou a outros medicamentos derivados da sulfonamida; durante a gestação e em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina menor que 30 ml/min) ou com anúria.

Modo de usar

Benicar[®] HCT 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

Benicar[®] HCT conforme a titulação de dose, de forma individualizada.

O efeito anti-hipertensivo de Benicar[®] HCT é crescente na seguinte ordem de concentrações dos princípios ativos, respectivamente, olmesartana medoxomila e 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.

Benicar[®] 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 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.

Precauções e advertências

Hipotensão em pacientes com depleção de volume ou de sal: em pacientes cujo sistema renina-angiotensina esteja ativado, como aqueles com depleção de volume e/ou sal (ex: pacientes em tratamento com doses altas de diuréticos), pode ocorrer hipotensão sintomática após o início do tratamento com Benicar[®] HCT.

Função renal diminuída: em pacientes cuja função renal possa depender da atividade desse sistema (por exemplo,

ICC), o tratamento com inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores de angiotensina foi associado com azotemia, oligúria ou, raramente, com insuficiência renal aguda. Há um risco elevado de insuficiência renal quando pacientes com estenose unilateral ou bilateral de artéria renal, são tratados com medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina.

Os diuréticos tiazídicos são contra-indicados em pacientes com doença renal grave. Em pacientes com doença renal, pode-se precipitar a azotemia.

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

Reações de hipersensibilidade: pacientes com histórico de alergia ou bronquite asmática são mais propensos a apresentar reações de hipersensibilidade a hidroclorotiazida, no entanto, essas reações também podem ocorrer em pacientes sem tal histórico.

Lúpus eritematoso sistêmico: os diuréticos tiazídicos podem exacerbar ou ativar a manifestação do lúpus eritematoso.

Lítio: não se recomenda o uso concomitante de lítio e diuréticos.

Efeitos metabólicos e endócrinos: pode ocorrer hiperglicemia com o uso de diuréticos tiazídicos. Em diabéticos, pode ser necessário um ajuste na dose de insulina ou dos hipoglicemiantes orais. Diabetes Melito latente pode se manifestar durante a terapia com diuréticos tiazídicos.

Pode ocorrer também aumento nos níveis de colesterol e triglicérides com o tratamento.

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

Desequilíbrio eletrolítico: todos os pacientes em tratamento com diuréticos devem realizar, em intervalos adequados, determinações dos eletrólitos séricos.

Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem provocar desequilíbrio hidroeletrolítico incluindo hipocalcemia, hiponatremia e alcalose hipoclorêmica. Os sinais e sintomas de desequilíbrio hidroeletrolítico, consistem em boca seca, sede, fraqueza, letargia, sonolência, inquietação, dores musculares ou câimbras, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e distúrbios gastrintestinais como náuseas e vômitos.

A hipocloremia é geralmente moderada, não sendo necessário nenhum tratamento de suporte. Demonstrou-se que os diuréticos tiazídicos aumentam a excreção urinária de magnésio, resultando em hipomagnesemia, e podem reduzir a excreção urinária de cálcio, além de provocar elevação discreta e inconstante do cálcio sérico, sem alteração prévia da calcemia. A hipercalcemia significativa pode ser evidência de hiperparatireoidismo. O uso de tiazídicos deve ser interrompido antes da dosagem dos hormônios paratireóides.

Pode ocorrer hipocalcemia com o uso de diuréticos tiazídicos, especialmente em pacientes com cirrose hepática, diurese excessiva, que estejam recebendo reposição inadequada de eletrólitos e em pacientes que

estejam em terapia concomitante com corticosteróides ou hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).

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. Os diuréticos tiazídicos atravessam a barreira placentária e aparecem no cordão umbilical. Eles podem causar distúrbios eletrolíticos e, possivelmente, outros efeitos observados em adultos. Casos de trombocitopenia neonatal e icterícia fetal ou neonatal foram relatados com o uso de diuréticos tiazídicos em mulheres grávidas.

Não foram observados efeitos teratogênicos quando o Benicar[®] HCT foi administrado a camundongos e ratas prenhes mas toxicidade fetal foi evidenciada pela redução

de peso dos fetos após a administração de Benicar[®] HCT a ratas prenhes.

Gravidez: pacientes do sexo feminino em idade fértil devem ser informadas sobre as conseqüências da exposição no segundo e terceiro trimestres de gravidez a medicamentos que atuam sobre o sistema renina-angiotensina. Quando diagnosticada gravidez, a administração de Benicar[®] HCT deve ser interrompida o mais rapidamente possível. Como não há experiência clínica com seu uso em gestantes, o medicamento é contra-indicado durante a gestação.

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

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

Lactantes: 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, cabe ao médico decidir entre interromper a amamentação ou interromper o uso de Benicar[®] HCT, levando em conta a importância do medicamento para a mãe.

Carcinogênese, mutagênese, diminuição da fertilidade

Olmesartana medoxomila-hidroclorotiazida: não foram realizados estudos de carcinogenicidade com olmesartana medoxomila associada à hidroclorotiazida visto que as duas substâncias isoladas não apresentaram evidências de efeitos carcinogênicos relevantes.

A associação de olmesartana medoxomila e hidroclorotiazida, na proporção de 20:12,5, foi negativa no teste de mutação reversa de microsomo 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 vivo*. 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), administrada por via oral, teve teste negativo no ensaio de micronúcleo de eritrócito de medula espinhal de

camundongo *in vivo*, em doses de 1935 mg/kg de olmesartana medoxomila e 1209 mg/kg de hidroclorotiazida.

Não foram realizados estudos de redução da fertilidade com olmesartana medoxomila combinada à hidroclorotiazida pois os estudos demonstraram que os dois fármacos isolados não afetam a fertilidade em roedores.

Uso em crianças e 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

Gerais: o uso concomitante de Benicar[®] HCT com outros medicamentos anti-hipertensivos pode resultar em efeito aditivo ou potencialização.

Olmesartana medoxomila: não foram relatadas interações medicamentosas significativas em estudos nos quais a olmesartana medoxomila foi co-administrada com digoxina ou varfarina em voluntários saudáveis. A biodisponibilidade da olmesartana não foi significativamente alterada pela co-administração de antiácidos (hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio). A olmesartana medoxomila não é metabolizada pelo sistema do citocromo P450; portanto,

não são esperadas interações com medicamentos que inibem, induzem ou são metabolizados por essas enzimas. 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;

resinas (colestiramina e colestipol) - a absorção da hidroclorotiazida é prejudicada na presença de resinas de troca aniônica;

corticosteróides, ACTH - aumento do risco de hipocalcemia;

aminas vasopressoras (por exemplo, norepinefrina) - possível resposta diminuída a aminas vasopressoras;

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 tiazídicos.

Alterações em exames laboratoriais

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

Foram observados pequena diminuição nos valores de hematócrito e hemoglobina e, raramente, pequenos aumentos das enzimas hepáticas e/ou bilirrubina sérica; ácido úrico, uréia e creatinina sérica.

Reações adversas

Olmesartana medoxomila-hidroclorotiazida: em estudos clínicos a incidência de eventos adversos foi semelhante à do placebo. Os índices de desistência dos pacientes tratados com a associação por causa de eventos adversos em todos os estudos foram de 2% e iguais ou menores aos dos grupos tratados com placebo.

O evento adverso mais freqüente foi tontura, mais na combinação do que no placebo.

Olmesartana medoxomila: o evento adverso mais freqüente relatado foi tontura (incidência $\geq 1\% < 10\%$)

Após a comercialização de olmesartana medoxomila, muito raramente (incidência < 0,01%) foram relatados:

Aparelho digestório: dor abdominal, náuseas, vômitos e aumento das enzimas hepáticas;

Sistema respiratório: tosse;

Sistema urinário: insuficiência renal aguda, aumento dos níveis de creatinina sérica;

Pele e apêndices: rash cutâneo, prurido e angioedema;

Inespecífico: cefaléia, mialgia, astenia, fadiga, letargia e indisposição;

Metabólico/Nutricional: hipercalemia.

Hidroclorotiazida: abaixo estão outros eventos adversos relatados com a hidroclorotiazida:

Sistema nervoso/psiquiátrico: inquietação.

Aparelho digestório: pancreatite, icterícia (icterícia colestática intra-hepática), sialoadenite, gastrite.

Sentidos: visão embaçada (transitória), xantopsia.

Músculo-esquelético: espasmos musculares.

Sistema respiratório: dificuldades respiratórias, incluindo pneumonite e edema pulmonar.

Sistema urinário: disfunção renal, nefrite intersticial.

Metabólico e nutricional: hiperglicemia, glicosúria, hiperuricemia, desequilíbrio eletrolítico (incluindo hiponatremia e hipocalcemia), hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

Pele e apêndices: necrólise epidérmica tóxica, angeite necrosante (vasculite e vasculite cutânea), urticária, fotossensibilidade e reações anafiláticas.

Inespecífico: fraqueza, febre.

Sistema circulatório: leucopenia, agranulocitose, trombocitopenia, anemia aplástica, anemia hemolítica.

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.

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

Conduta em caso de superdosagem

Não há informação disponível sobre os efeitos ou tratamento em casos de superdosagem após a administração de Benicar[®] HCT.

Os dados disponíveis com relação à superdosagem em seres humanos após a administração de olmesartana medoxomila isolada são limitados. A manifestação mais provável é a hipotensão.

A superdosagem após a administração de hidroclorotiazida está associada à depleção de eletrólitos (hipocalemia, hipocloremia) e desidratação resultante da diurese excessiva. Os sinais e sintomas mais comuns são náuseas e sonolência. A hipocalemia pode acentuar o risco de arritmias cardíacas no caso de uso concomitante de digitálicos glicosídicos.

No caso de superdosagem com Benicar[®] HCT, o tratamento de suporte deve ser iniciado.

Não se sabe ainda se a olmesartana e/ou a hidroclorotiazida são passíveis de remoção por diálise.

Armazenagem

Benicar[®] HCT deve ser conservado em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Desde que observados os cuidados de conservação, o produto apresenta prazo de validade de 24 meses (vide embalagem externa).

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

4. DIZERES LEGAIS

Reg. MS- 1.0454.0173

Farm. Resp.: Dr. Rodrigo Martins – CRF-SP nº 39.031

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Serviço de Apoio ao Consumidor
0800-556596



Fabricado por:

Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.

Alameda Xingu, 766 - Alphaville - Barueri - São Paulo

CNPJ nº 60.874.187/0001-84 - Indústria Brasileira

www.daiichisankyo.com.br

Embalado por:

***Boehringer Ingelheim do Brasil Química e
Farmacêutica Ltda.***

Rodovia Regis Bittencourt (BR 116), Km 286 – Itapecerica
da Serra - SP

CNPJ nº 60.831.658/0021-10

Indústria Brasileira

B05