

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Olmetec Plus 20 mg+12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Olmetec Plus 20 mg+25 mg comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Olmetec Plus 20 mg+12,5 mg comprimidos revestidos por película:  
Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de olmesartan medoxomilo e 12,5 mg de hidroclorotiazida

Olmetec Plus 20 mg+25 mg comprimidos revestidos por película:  
Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de olmesartan medoxomilo e 25 mg de hidroclorotiazida

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Olmetec Plus 20 mg+12,5 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido revestido por película contém 110,7 mg de lactose mono-hidratada.

Olmetec Plus 20 mg+25 mg comprimidos revestidos por película: Cada comprimido revestido por película contém 98,2 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.

Olmetec Plus 20 mg+12,5 mg comprimidos revestidos por película: de cor alaranjada, forma redonda, comprimidos revestidos por película de 8,5 mm com C22 gravado num dos lados.

Olmetec Plus 20 mg+25 mg comprimidos revestidos por película: de cor rosada, forma redonda, comprimidos revestidos por película de 8,5 mm com C24 gravado num dos lados.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial.

A combinação de dose fixa de Olmetec Plus está indicada em doentes adultos cuja tensão arterial não está adequadamente controlada com olmesartan medoxomilo em monoterapia.

## 4.2 Posologia e modo de administração

### Posologia

#### Adultos

O Olmetec Plus não deve ser utilizado como terapêutica inicial, mas em doentes cuja tensão arterial não esteja adequadamente controlada com 20 mg de olmesartan medoxomilo em monoterapia. Olmetec Plus é administrado uma vez por dia, com ou sem alimentos.

Quando clinicamente apropriado, pode ser considerada uma mudança direta da monoterapia com 20 mg de olmesartan medoxomilo para a combinação fixa, tendo em atenção que o efeito anti-hipertensor do olmesartan medoxomilo atinge o seu máximo cerca de 8 semanas após o início do tratamento (ver secção 5.1). Recomenda-se a titulação da dose dos componentes individuais:

olmesartan medoxomilo 20 mg+hidroclorotiazida 12,5 mg pode ser administrado em doentes cuja tensão arterial não esteja adequadamente controlada pela monoterapia otimizada com olmesartan medoxomilo 20 mg.

olmesartan medoxomilo 20 mg+hidroclorotiazida 25 mg pode ser administrado em doentes cuja tensão arterial não esteja adequadamente controlada com olmesartan medoxomilo 20 mg+hidroclorotiazida 12,5 mg.

#### Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

Em idosos a dosagem recomendada da combinação é idêntica à usada nos adultos.

### Compromisso renal

Quando o Olmetec Plus é utilizado em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina 30 – 60 ml/min), recomenda-se a monitorização periódica da função renal (ver secção 4.4). O Olmetec Plus está contraindicado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) (ver secção 4.3).

### Afeção hepática

Olmetec Plus deve ser usado com precaução em doentes com afeção hepática ligeira a moderada (ver secções 4.4, 5.2). Em doentes com afeção hepática

moderada, a dose inicial recomendada de olmesartan medoxomilo é de 10 mg uma vez por dia e a dose máxima não deve exceder os 20 mg uma vez por dia. É aconselhável uma monitorização cuidadosa da tensão arterial e da função renal em doentes com afeção hepática que estão em tratamento com diuréticos e/ou outros fármacos anti-hipertensores. Não existe experiência com olmesartan medoxomilo em doentes com afeção hepática grave.

Olmetec Plus não deve ser usado em doentes com afeção hepática grave (ver secções 4.3, 5.2), colestase e obstrução biliar (ver secção 4.3).

#### População pediátrica

A segurança e eficácia de Olmetec Plus em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração:

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

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 ou a outras substâncias derivadas da sulfonamida (dado que a hidroclorotiazida é um fármaco derivado da sulfonamida).

Compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min).

Hipocaliemia refractária, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática.

Afeção hepática grave, colestase e afeções biliares obstrutivas.

Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).

O uso concomitante de Olmetec Plus com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.5 e 5.1).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Depleção do volume intravascular:

Pode ocorrer hipotensão sintomática, especialmente após a primeira toma, em doentes com depleção de volume e/ou de sódio devido a terapêutica diurética intensiva, restrição de sal na dieta, diarreia ou vômitos. Estas situações devem ser corrigidas antes da administração de Olmetec Plus.

Outras afeções que estimulam o sistema renina-angiotensina-aldosterona:  
Em doentes cujo tónus vascular e função renal dependem predominantemente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (por exemplo, doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave ou com doença renal subjacente, incluindo estenose da artéria renal), o tratamento com fármacos que afetam este sistema foi associado a hipotensão aguda, azotemia, oligúria ou, raramente, a insuficiência renal aguda.

Hipertensão renovascular:

Existe um risco acrescido de hipotensão grave e de insuficiência renal quando doentes com estenose bilateral das artérias renais ou estenose da artéria que irriga um rim único funcional são tratados com medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Compromisso renal e transplante renal:

O Olmetec Plus não deverá ser utilizado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) (ver secção 4.3). Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina  $\geq$  30 ml/min, < 60 ml/min). No entanto, a administração de Olmetec Plus neste grupo de doentes deverá ser feita com precaução e recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio, creatinina e ácido úrico. Em doentes com compromisso renal pode ocorrer azotemia associada aos diuréticos tiazídicos. Se se verificar que o grau de compromisso renal aumenta, é necessária a reavaliação do tratamento, podendo considerar-se a possibilidade de suspensão da terapêutica diurética. Não existe experiência com a administração de Olmetec Plus em doentes com transplante renal recente.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

Afeção hepática:

Atualmente não existe experiência com olmesartan medoxomilo em doentes com afeção hepática grave. Além disso, pequenas alterações no equilíbrio

hidro-eletrolítico durante a terapêutica tiazídica podem precipitar coma hepático em doentes com afeção hepática ou doença hepática progressiva. Consequentemente, deve ter-se precaução em doentes com afeção hepática ligeira a moderada (ver secção 4.2). A utilização de Olmetec Plus em doentes com afeção hepática grave, colestase e obstrução biliar está contraindicada (ver secções 4.3, 5.2).

Estenose da válvula aórtica ou mitral; cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva: Como acontece com outros vasodilatadores, recomenda-se precaução especial em doentes com estenose aórtica ou mitral ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Aldosteronismo primário:

Geralmente, os doentes com aldosteronismo primário não respondem aos fármacos anti-hipertensores que atuam através da inibição do sistema renina-angiotensina. Por conseguinte, não se recomenda a utilização de Olmetec Plus nestes doentes.

Efeitos metabólicos e endócrinos:

A terapêutica com tiazidas pode diminuir a tolerância à glucose. Em doentes diabéticos poderá ser necessário ajuste posológico de insulina ou de fármacos hipoglicemiantes orais (ver secção 4.5). Durante a terapêutica tiazídica a diabetes mellitus latente pode manifestar-se.

Níveis de colesterol e triglicéridos aumentados são efeitos indesejáveis conhecidos associados à terapêutica diurética tiazídica.

Em alguns doentes sob terapêutica com tiazidas pode ocorrer hiperuricemia ou desencadear-se uma crise de gota.

Desequilíbrio eletrolítico:

Tal como em qualquer doente sob terapêutica diurética, deverá ser feita a determinação periódica adequada dos eletrólitos séricos.

As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem causar desequilíbrio hidro-eletrolítico (incluindo hipocaliemia, hiponatremia e alcalose hipoclorémica). Os sinais de aviso de desequilíbrio hidro-eletrolítico são secura da boca, sede, fraqueza, letargia, sonolência, agitação, dores musculares ou câimbras, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia e distúrbios gastrointestinais tais como náuseas e vômitos (ver secção 4.8).

O risco de hipocaliemia é maior em doentes com cirrose hepática, em doentes com estimulação da diurese, em doentes que recebem uma quantidade inadequada de eletrólitos por via oral e em doentes sob terapêutica concomitante com corticosteroides ou ACTH (ver secção 4.5).

Por outro lado, devido ao antagonismo dos recetores de angiotensina II (AT1) pelo componente olmesartan medoxomilo do Olmetec Plus, pode ocorrer

hipercaliemia, especialmente em presença de compromisso renal e/ou de insuficiência cardíaca e de diabetes mellitus. Recomenda-se uma monitorização adequada do potássio sérico em doentes de risco. Os diuréticos poupadores de potássio, os suplementos de potássio ou os substitutos do sal contendo potássio e outros medicamentos que possam elevar os níveis de potássio (por exemplo, a heparina) devem ser administrados concomitantemente com precaução com Olmetec Plus (ver secção 4.5).

Não existe evidência de que o olmesartan medoxomilo possa reduzir ou prevenir a hiponatremia induzida por diuréticos. O défice de cloreto é geralmente ligeiro e habitualmente não requer tratamento.

As tiazidas podem diminuir a excreção urinária do cálcio e causar um aumento ligeiro e intermitente do cálcio sérico na ausência de perturbações conhecidas do metabolismo do cálcio. A hipercalemia pode evidenciar um hiperparatiroidismo não diagnosticado. As tiazidas deverão ser suspensas antes de se efetuarem testes da função paratiroideia.

Verificou-se que as tiazidas aumentam a excreção urinária de magnésio, o que pode resultar em hipomagnesemia.

Com temperaturas elevadas pode ocorrer hiponatremia de diluição em doentes com edemas.

Lítio:

Como com outros medicamentos contendo antagonistas dos recetores da angiotensina II e tiazida em combinação, não é recomendada a administração concomitante de Olmetec Plus e lítio (ver secção 4.5).

Enteropatia semelhante a esprue:

Em casos muito raros foi notificada diarreia crónica grave com perda de peso substancial em doentes a tomar olmesartan, alguns meses a anos após o início do medicamento, possivelmente causada por uma reação de hipersensibilidade retardada localizada. As biópsias intestinais dos doentes demonstraram muitas vezes atrofia das vilosidades. Se um doente desenvolver estes sintomas durante o tratamento com olmesartan, devem excluir-se outras etiologias. Considerar a descontinuação de olmesartan medoxomilo nos casos em que não foi identificada outra etiologia. Em casos em que os sintomas desaparecem e a enteropatia semelhante a esprue é confirmada por biópsia, o tratamento com olmesartan medoxomilo não deve ser reiniciado.

Diferenças étnicas:

Como com todos os outros antagonistas dos recetores da angiotensina II, o efeito de diminuição da tensão arterial de olmesartan medoxomilo é ligeiramente menor em doentes de raça negra do que em doentes de outras raças,

possivelmente devido a uma prevalência mais elevada de casos de níveis reduzidos de renina na população negra hipertensa.

Teste antidoping:

A hidroclorotiazida presente neste medicamento pode induzir um resultado positivo num teste antidoping.

Gravidez:

Os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com antagonistas dos recetores da angiotensina II seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secção 4.3. e 4.6.).

Outras:

Na arteriosclerose geral, nos doentes com doença cardíaca isquémica ou com doença isquémica cerebrovascular, há sempre o risco de uma redução excessiva da tensão arterial poder resultar em enfarte do miocárdio ou em acidente vascular cerebral.

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade à hidroclorotiazida em doentes com ou sem antecedentes de alergia ou asma brônquica, sendo embora mais prováveis em doentes com estes antecedentes.

Foi referida a exacerbação ou ativação de lúpus eritematoso sistémico com a utilização de diuréticos tiazídicos.

Este medicamento contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações potenciais relacionadas quer com olmesartan medoxomilo quer com hidroclorotiazida:

Uso concomitante não recomendado:

Lítio:

Foram referidos aumentos reversíveis das concentrações séricas e da toxicidade do lítio durante a administração concomitante de lítio com inibidores da enzima de conversão da angiotensina e, raramente, com antagonistas dos recetores da

angiotensina II. Além disso, a depuração renal do lítio é reduzida pelas tiazidas e conseqüentemente pode aumentar o risco de toxicidade por lítio. Por conseguinte, não é recomendada a utilização concomitante de Olmetec Plus e lítio (ver secção 4.4). Se a utilização concomitante for necessária recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio.

Uso concomitante com precaução:

Baclofeno:

Pode ocorrer uma potenciação do efeito anti-hipertensor.

Anti-inflamatórios não esteroides:

AINEs (i.e. ácido acetilsalicílico (>3 g/dia), inibidores da COX-2 e AINEs não seletivos) podem reduzir o efeito anti-hipertensor dos diuréticos tiazídicos e dos antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Em alguns doentes com a função renal comprometida (por exemplo, doentes desidratados ou idosos com insuficiência renal), a administração concomitante de antagonistas dos recetores da angiotensina II e de agentes inibidores da ciclooxigenase pode resultar num risco acrescido de deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, geralmente reversível. Por conseguinte, a combinação deve ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve ser dada particular atenção à monitorização da função renal no início da terapêutica e regularmente ao longo do tratamento.

Uso concomitante condicionado:

Amifostina:

Pode ocorrer uma potenciação do efeito anti-hipertensor.

Outros fármacos anti-hipertensores:

O efeito de redução da tensão arterial do Olmetec Plus pode ser potenciado pela utilização concomitante de outros fármacos anti-hipertensores.

Álcool, barbitúricos, narcóticos ou antidepressivos:

Pode ocorrer uma potenciação da hipotensão ortostática.

Interações potenciais relacionadas com olmesartan medoxomilo:

Uso concomitante não recomendado:

Inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno:

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como



hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Fármacos que afetam os níveis de potássio:

Com base na experiência com a utilização de outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, a utilização concomitante de diuréticos poupadores de potássio, de suplementos de potássio, de substitutos do sal que contenham potássio ou de outros fármacos que possam aumentar os níveis do potássio sérico (por exemplo, heparina, IECA) pode causar aumento do potássio sérico (ver secção 4.4). Se forem prescritos concomitantemente com Olmetec Plus medicamentos que afetam os níveis de potássio, recomenda-se uma monitorização dos níveis plasmáticos de potássio.

Agente sequestrador de ácidos biliares, colessevelam:

A administração concomitante do agente sequestrador de ácidos biliares, cloridrato de colessevelam, reduz a exposição sistémica e o pico de concentração plasmática do olmesartan e reduz o t<sub>1/2</sub>. A administração de olmesartan medoxomilo pelo menos 4 horas antes da administração de cloridrato de colessevelam diminuiu o efeito de interação dos fármacos. Deve considerar-se administrar o olmesartan medoxomilo pelo menos 4 horas antes da administração de cloridrato de colessevelam (ver secção 5.2).

Informação adicional:

Após tratamento com antiácidos (hidróxido de alumínio e magnésio) registou-se uma ligeira redução na biodisponibilidade do olmesartan.

O olmesartan medoxomilo não teve efeito significativo na farmacocinética ou na farmacodinamia da varfarina nem na farmacocinética da digoxina.

A administração concomitante de olmesartan medoxomilo com pravastatina não teve efeitos clinicamente relevantes na farmacocinética de cada componente em indivíduos saudáveis.

O olmesartan 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 efeitos ou teve efeitos indutores mínimos nas atividades do citocromo P450 do rato. Não são esperadas interações clinicamente relevantes entre o olmesartan e medicamentos metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 acima mencionadas.

Interações potenciais relacionadas com hidroclorotiazida:

Uso concomitante não recomendado:

Fármacos que afetam os níveis de potássio:

O efeito depletor de potássio da hidroclorotiazida (ver secção 4.4) pode ser potenciado pela administração concomitante de outros fármacos associados à diminuição de potássio e hipocaliemia (por exemplo, outros diuréticos caluréticos, laxantes, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G sódica ou derivados de ácido salicílico). Não se recomenda, portanto, o uso concomitante destes fármacos.

Uso concomitante com precaução:

Sais de cálcio:

Os diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis séricos de cálcio devido à diminuição da sua excreção. Se a prescrição de suplementos de cálcio for necessária, os níveis séricos de cálcio devem ser monitorizados e a dosagem do cálcio deve ser ajustada em conformidade.

Colestiramina e resinas de colestipol:

A absorção da hidroclorotiazida é prejudicada em presença de resinas de troca aniónica.

Glicosídeos digitálicos:

A hipocaliemia ou a hipomagnesemia induzida por diuréticos tiazídicos podem favorecer o início de arritmias cardíacas induzidas por digitálicos.

Fármacos afetados pelos desequilíbrios do potássio sérico:

É recomendada uma monitorização periódica do potássio sérico e a realização de ECG quando o Olmetec Plus é administrado com medicamentos afetados pelos desequilíbrios do potássio sérico (por exemplo, glicosídeos digitálicos e antiarrítmicos) e com os seguintes medicamentos indutores de “torsades de pointes” (taquicardia ventricular) (incluindo alguns antiarrítmicos), sendo a hipocaliemia um fator de predisposição para “torsades de pointes” (taquicardia ventricular):

- Antiarrítmicos Classe Ia (por exemplo, quinidina, hidroquinidina, disopiramida).
- Antiarrítmicos Classe III (por exemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida).
- Alguns antipsicóticos (por exemplo, tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpirida, sultoprida, amissulprida, tiaprida, pimozida, haloperidol, droperidol)
- Outros (por exemplo, bepridilo, cisaprida, difemanil, eritromicina I.V., halofantrina, mizolastina, pentamidina, esparfloxacina, terfenadina, vincamina I.V.).

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

O efeito dos relaxantes não despolarizantes do músculo esquelético pode ser potenciado pela hidroclorotiazida.

Agentes anticolinérgicos (por exemplo, atropina, biperideno):

Aumento da biodisponibilidade dos diuréticos tiazídicos pela diminuição da motilidade gastrointestinal e do ritmo de esvaziamento do estômago.

Medicamentos antidiabéticos (agentes orais e insulina):

O tratamento com tiazida pode influenciar a tolerância à glucose. Pode ser necessário ajustar a dosagem do medicamento antidiabético (ver secção 4.4).

Metformina:

A metformina deve ser utilizada com precaução devido ao risco de acidose láctica induzida por uma possível insuficiência renal funcional relacionada com a hidroclorotiazida.

Bloqueadores beta e diazóxido:

O efeito hiperglicémico dos bloqueadores beta e do diazóxido pode ser potenciado pelas tiazidas.

Aminas vasopressoras (por exemplo, noradrenalina):

O efeito das aminas vasopressoras pode ser diminuído.

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

Poderá ser necessário proceder a um ajuste da dosagem dos fármacos uricosúricos uma vez que a hidroclorotiazida pode aumentar os níveis séricos de ácido úrico. Poderá ser necessário aumentar a dosagem de probenecida ou sulfimpirazona. A administração concomitante de tiazídicos 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 diminuir a excreção renal de medicamentos citotóxicos e potenciar os seus efeitos mielossupressores.

Salicilatos:

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

Metildopa:

Há registo de casos isolados de anemia hemolítica com o uso concomitante de hidroclorotiazida e metildopa.

Ciclosporina:

A terapêutica concomitante com ciclosporina pode aumentar o risco de hiperuricemia e complicações do tipo gota.

Tetraciclina:

A administração concomitante de tetraciclina e tiazidas aumenta o risco de uricemia induzida por tetraciclina. Provavelmente, no caso da doxiciclina esta interação não é aplicável.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez (ver secção 4.3):

Devido aos efeitos sobre a gravidez de cada uma das substâncias ativas deste medicamento, a utilização de Olmetec Plus não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de Olmetec Plus está contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

Olmesartan medoxomilo:

A administração de antagonistas dos recetores da angiotensina II não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de antagonistas dos recetores da angiotensina II está contraindicada durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após a exposição aos IECA durante o 1º trimestre de gravidez não é conclusiva; contudo, não é possível excluir um ligeiro aumento do risco. Enquanto não existem dados de estudos epidemiológicos controlados relativos ao risco associado aos antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA), os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com ARA seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição aos antagonistas dos recetores da angiotensina II durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3.).

No caso de a exposição a antagonistas dos recetores da angiotensina II ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio. Recém-nascidos cujas mães estiveram expostas a antagonistas dos recetores da angiotensina II devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3. e 4.4.).

Hidroclorotiazida:

A experiência decorrente da administração da hidroclorotiazida durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes.

A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária. Com base no mecanismo de ação farmacológico da hidroclorotiazida, a sua administração durante o segundo e o terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais tais como icterícia, distúrbios no equilíbrio eletrolítico e trombocitopenia.

A hidroclorotiazida não deve ser administrada no edema gestativo, hipertensão da gravidez ou pré-eclampsia devido ao risco de diminuição do volume plasmático e hipoperfusão placentária, sem efeitos benéficos relativamente ao curso da doença.

A hidroclorotiazida não deve ser administrada na hipertensão essencial em mulheres grávidas, exceto nas raras situações em que não pode ser utilizada outra alternativa terapêutica.

Amamentação:

Olmesartan medoxomilo:

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de Olmetec Plus durante a amamentação, a terapêutica com Olmetec Plus não está recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante a amamentação esteja estabelecido, particularmente em recém-nascidos ou pré-termo.

Hidroclorotiazida:

A hidroclorotiazida é excretada no leite humano em pequenas quantidades. As tiazidas em doses elevadas causando uma intensa diurese podem inibir a produção de leite.

O uso de Olmetec Plus durante a amamentação não está recomendado. Se o Olmetec Plus for utilizado durante a amamentação as doses devem ser mantidas as mais baixas possíveis.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Olmetec Plus apresenta uma influência ligeira ou moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Tonturas ou fadiga podem ocorrer ocasionalmente em doentes submetidos a terapêutica anti-hipertensora, podendo diminuir a capacidade de reação.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas mais frequentemente relatadas durante o tratamento com Olmetec Plus são cefaleias (2,9%), tonturas (1,9%) e fadiga (1,0%).

A hidroclorotiazida pode causar ou exacerbar uma depleção de volume que pode levar a desequilíbrio eletrolítico (ver secção 4.4).

Em ensaios clínicos envolvendo 1155 doentes tratados com combinações de olmesartan medoxomilo e hidroclorotiazida nas dosagens de 20 mg/12,5 mg ou 20 mg+25 mg e 466 doentes tratados com placebo durante períodos até 21 meses, a frequência global de reações adversas na terapêutica combinada de olmesartan medoxomilo e hidroclorotiazida foi similar à terapêutica com placebo. As interrupções devidas a reações adversas foram também similares para olmesartan medoxomilo+hidroclorotiazida 20 mg+12,5 mg – 20 mg+25 mg (2%) e placebo (3%). A frequência global de reações adversas com olmesartan medoxomilo+hidroclorotiazida relativamente ao placebo aparentou não estar relacionada com a idade (< 65 anos versus ≥ 65 anos), sexo ou raça, embora a frequência de tonturas tenha sido ligeiramente superior em doentes com idade ≥ 75 anos.

Adicionalmente, a segurança de Olmetec Plus como combinação de dose elevada foi estudada em ensaios clínicos realizados em 3709 doentes que receberam olmesartan medoxomilo em combinação com hidroclorotiazida nas dosagens de 40 mg +12,5 mg e 40 mg +25 mg.

As reações adversas do Olmetec Plus em ensaios clínicos, estudos de segurança pós-autorização e notificações espontâneas estão resumidas na tabela em baixo, bem como as reações adversas dos componentes individuais, olmesartan medoxomilo e hidroclorotiazida, baseadas no perfil de segurança conhecido destas substâncias.

Foi utilizada a seguinte terminologia para classificar a ocorrência das reações adversas: muito frequente (≥1/10); frequente (≥1/100 a <1/10); pouco frequente (≥1/1.000 a <1/100); rara (≥1/10.000 a <1/1.000); muito rara (<1/10.000).

Classe de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas	Frequência		
		Olmetec Plus	Olmesartan	HCTZ
Infeções e infestações	Sialadenite			Rara
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia aplástica			Rara
	Depressão da medula óssea			Rara
	Anemia hemolítica			Rara
	Leucopenia			Rara

	Neutropenia / Agranulocitose			Rara
	Trombocitopenia		Pouco frequente	Rara
Doenças do sistema imunitário	Reações anafiláticas		Pouco frequente	Pouco frequente
Doenças do metabolismo e da nutrição	Anorexia			Pouco frequente
	Glicosúria			Frequente
	Hipercalcemia			Frequente
	Hipercolesterolemia	Pouco frequente		Muito frequente
	Hiperglicemia			Frequente
	Hiperkaliemia		Rara	
	Hipertrigliceridemia	Pouco frequente	Frequente	Muito frequente
	Hiperuricemia	Pouco frequente	Frequente	Muito frequente
	Hipocloremia			Frequente
	Alcalose hipoclorémica			Muito rara
	Hipocaliemia			Frequente
	Hipomagnesemia			Frequente
	Hiponatremia			Frequente
Hiperamilasemia			Frequente	
Perturbações do foro psiquiátrico	Apatia			Rara
	Depressão			Rara
	Agitação			Rara
	Perturbações do sono			Rara
Doenças do sistema nervoso	Estado confuso			Frequente
	Convulsões			Rara
	Perturbações de consciência (tais como perda de consciência)	Rara		
	Tonturas / Sensação de cabeça leve	Frequente	Frequente	Frequente
	Cefaleias	Frequente	Frequente	Rara
	Perda de apetite			Pouco frequente
	Parestesia			Rara
	Tonturas posturais	Pouco		

		frequente		
	Sonolência	Pouco frequente		
	Síncope	Pouco frequente		
Afeções oculares	Diminuição da formação do líquido lacrimal			Rara
	Visão turva transitória			Rara
	Agravamento da miopia pré-existente			Pouco frequente
	Xantopsia			Rara
Afeções do ouvido e do labirinto	Vertigens	Pouco frequente	Pouco frequente	Rara
Cardiopatias	Angina de peito		Pouco frequente	
	Arritmias cardíacas			Rara
	Palpitações	Pouco frequente		
Vasculopatias	Embolia			Rara
	Hipotensão	Pouco frequente	Rara	
	Angeíte necrótica (vasculite, vasculite cutânea)			Rara
	Hipotensão ortostática	Pouco frequente		Pouco frequente
	Trombose			Rara
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Bronquite		Frequente	
	Tosse	Pouco frequente	Frequente	
	Dispneia			Rara
	Pneumonia intersticial			Rara
	Faringite		Frequente	
	Edema pulmonar			Rara
	Dificuldade respiratória			Pouco frequente
	Rinite		Frequente	
Doenças Gastrointestinais	Dor abdominal	Pouco frequente	Frequente	Frequente
	Obstipação			Frequente



	Diarreia	Pouco frequente	Frequente	Frequente
	Dispepsia	Pouco frequente	Frequente	
	Irritação gástrica			Frequente
	Gastroenterite		Frequente	
	Meteorismo			Frequente
	Náuseas	Pouco frequente	Frequente	Frequente
	Pancreatite			Rara
	Ileus paralítico			Muito rara
	Vómitos	Pouco frequente	Pouco frequente	Frequente
	Enteropatia semelhante a esprue (ver secção 4.4)		Muito rara	
Afeções hepatobiliares	Colecistite aguda			Rara
	Icterícia (icterícia intra-hepática colestática)			Rara
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Dermatite alérgica		Pouco frequente	
	Reações anafiláticas cutâneas			Rara
	Edema angioneurótico	Rara	Rara	
	Reações do tipo lúpus eritematoso cutâneo			Rara
	Eczema	Pouco frequente		
	Eritema			Pouco frequente
	Exantema		Pouco frequente	
	Reações de fotossensibilidade			Pouco frequente
	Prurido		Pouco frequente	Pouco frequente
	Púrpura			Pouco frequente
	Erupção cutânea	Pouco frequente	Pouco frequente	Pouco frequente

	Reativação de lúpus eritematoso cutâneo			Rara
	Necrólise epidérmica tóxica			Rara
	Urticária	Rara	Pouco frequente	Pouco frequente
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia	Pouco frequente		
	Artrite		Frequente	
	Dorsalgia	Pouco frequente	Frequente	
	Espasmos musculares	Pouco frequente	Rara	
	Fraqueza muscular			Rara
	Mialgia	Pouco frequente	Pouco frequente	
	Dores nas extremidades	Pouco frequente		
	Paresia			Rara
Doenças renais e urinárias	Dor esquelética		Frequente	
	Insuficiência renal aguda	Rara	Rara	
	Hematúria	Pouco frequente	Frequente	
	Nefrite intersticial			Rara
	Insuficiência renal		Rara	
	Disfunção renal			Rara
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Infeção do trato urinário		Frequente	
	Disfunção erétil	Pouco frequente		Pouco frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia	Frequente	Pouco frequente	
	Dor torácica	Frequente	Frequente	
	Edema facial		Pouco frequente	
	Fadiga	Frequente	Frequente	
	Febre			Rara
	Sintomas do tipo gripal		Frequente	
	Letargia		Rara	
	Mal-estar	Rara	Pouco	

			frequente	
	Dor		Frequente	
	Edema periférico	Frequente	Frequente	
	Fraqueza	Pouco frequente		
Exames complementares de diagnóstico	Aumento da alanina aminotransferase	Pouco frequente		
	Aumento da aspartato aminotransferase	Pouco frequente		
	Aumento do cálcio no sangue	Pouco frequente		
	Aumento da creatinina no sangue	Pouco frequente	Rara	Frequente
	Aumento da creatina fosfoquinase no sangue		Frequente	
	Aumento da glucose no sangue	Pouco frequente		
	Diminuição do hematócrito sanguíneo	Rara		
	Diminuição da hemoglobina sanguínea	Rara		
	Aumento dos lípidos no sangue	Pouco frequente		
	Diminuição do potássio no sangue	Pouco frequente		
	Aumento do potássio no sangue	Pouco frequente		
	Aumento da ureia no sangue	Pouco frequente	Frequente	Frequente
	Aumento do azoto ureico sanguíneo	Rara		
	Aumento do ácido úrico sanguíneo	Rara		
	Aumento da gama glutamil transferase	Pouco frequente		
Aumento das enzimas hepáticas		Frequente		

Foram relatados casos singulares de rabdomiólise em associação temporal com a toma de bloqueadores dos recetores da angiotensina II.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Não existe informação disponível específica em relação aos efeitos ou tratamento da sobredosagem com Olmetec Plus. O doente deve ser cuidadosamente monitorizado e o tratamento deve ser sintomático e de suporte. A abordagem depende do período desde a ingestão e da gravidade dos sintomas. As medidas sugeridas incluem indução do vômito e/ou lavagem gástrica. O carvão vegetal ativado pode ser útil no tratamento da sobredosagem. Os eletrólitos séricos e os níveis de creatinina deverão ser monitorizados com frequência. Se ocorrer hipotensão, o doente deverá ser colocado em decúbito dorsal, procedendo-se à administração rápida de suplementos de sal e volume.

Prevê-se que as manifestações mais prováveis de uma sobredosagem com olmesartan medoxomilo consistam em hipotensão e taquicardia, podendo também ocorrer bradicardia. A sobredosagem com hidroclorotiazida está associada à depleção eletrolítica (hipocaliemia, hipocloremia) e desidratação, decorrentes de uma diurese excessiva. Os sinais e sintomas mais frequentes de sobredosagem consistem em náuseas e sonolência. A hipocaliemia poderá induzir espasmos musculares e/ou agravamento de arritmias cardíacas associadas à administração concomitante de glicosídeos digitálicos ou de alguns fármacos antiarrítmicos.

Não há informação relativamente à possibilidade de diálise do olmesartan ou da hidroclorotiazida.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

## 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.2.2 Aparelho Cardiovascular, Anti-hipertensores, Modificadores do eixo renina angiotensina, Antagonistas dos recetores da angiotensina e 3.4.1.1 Aparelho Cardiovascular, Anti-hipertensores, Diuréticos, Tiazidas e análogos  
Código ATC: C09D A 08.

### Mecanismo de ação / Efeitos farmacodinâmicos

O Olmetec Plus é uma combinação de um antagonista dos recetores da angiotensina II, o olmesartan medoxomilo, e de um diurético tiazídico, a hidroclorotiazida. A combinação destes componentes tem um efeito anti-hipertensor aditivo, reduzindo a tensão arterial em maior grau do que cada componente em separado.

A administração uma vez por dia de Olmetec Plus proporciona uma redução eficaz e suave da tensão arterial durante 24 horas.

O olmesartan medoxomilo é um antagonista seletivo dos recetores da angiotensina II (tipo AT1), ativo por via oral. A angiotensina II é a principal hormona vasoativa do sistema renina-angiotensina-aldosterona e desempenha um papel significativo na fisiopatologia da hipertensão. Os efeitos da angiotensina II incluem vasoconstrição, estimulação da síntese e libertação de aldosterona, estimulação cardíaca e reabsorção renal de sódio. O olmesartan inibe os efeitos vasoconstritor e secretor de aldosterona da angiotensina II por bloqueio da sua ligação ao recetor AT1 em tecidos, incluindo o músculo liso vascular e a glândula suprarrenal. A ação do olmesartan é independente da origem ou via de síntese da angiotensina II. O antagonismo seletivo em relação aos recetores da angiotensina II (tipo AT1) do olmesartan induz um aumento dos níveis plasmáticos de renina e das concentrações da angiotensina I e angiotensina II e alguma diminuição das concentrações plasmáticas da aldosterona.

Na hipertensão, o olmesartan medoxomilo induz uma diminuição da tensão arterial de longa duração e dose-dependente. Não se registou qualquer ocorrência de hipotensão após a primeira dose, de taquifilaxia durante o tratamento a longo prazo ou de hipertensão reacional após suspensão abrupta do tratamento.

A administração uma vez por dia de olmesartan medoxomilo induz uma redução eficaz e suave da tensão arterial durante um período de 24 horas. A administração uma vez por dia induziu uma redução da tensão arterial semelhante à que se verificou com a administração duas vezes por dia da mesma dose total diária.

Em tratamento continuado, as reduções máximas da tensão arterial são atingidas 8 semanas após o início da terapêutica, embora uma proporção substancial da redução da tensão arterial seja observada logo após 2 semanas de tratamento.

O efeito do olmesartan medoxomilo na mortalidade e morbidade não é ainda conhecido.

O estudo “Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention” (ROADMAP), realizado em 4447 doentes com diabetes tipo 2, normoalbuminúria e pelo menos um fator de risco cardiovascular adicional, investigou se o tratamento com olmesartan podia adiar o início de microalbuminúria. Durante o período de seguimento mediano, com duração de 3,2 anos, os doentes receberam ou olmesartan ou placebo em adição a outros agentes anti-hipertensores, exceto IECAs ou ARAs.

Para o endpoint primário, o estudo demonstrou uma redução significativa do risco no tempo para início de microalbuminúria, a favor de olmesartan. Após ajuste para diferenças de pressão arterial, esta redução do risco já não era estatisticamente significativa. 8,2% (178 de 2160) dos doentes no grupo olmesartan e 9,8% (210 de 2139) dos doentes no grupo placebo desenvolveram microalbuminúria.

Em relação aos endpoints secundários, ocorreram acontecimentos cardiovasculares em 96 doentes (4,3%) com olmesartan e em 94 doentes (4,2%) com placebo. A incidência de mortalidade cardiovascular foi mais elevada com olmesartan comparativamente com o tratamento placebo (15 doentes (0,7%) vs. 3 doentes (0,1%)), apesar de as taxas para acidente vascular cerebral não fatal (14 doentes (0,6%) vs. 8 doentes (0,4%)), enfarte do miocárdio não fatal (17 doentes (0,8%) vs. 26 doentes (1,2%)) e mortalidade não cardiovascular (11 doentes (0,5%) vs. 12 doentes (0,5%)) serem similares. A mortalidade global com olmesartan aumentou numericamente (26 doentes (1,2%) vs. 15 doentes (0,7%)), o que foi principalmente impulsionado por um número mais elevado de acontecimentos cardiovasculares fatais.

O estudo “Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial” (ORIENT) investigou os efeitos do olmesartan nos resultados renais e cardiovasculares em 577 doentes japoneses e chineses, aleatorizados, com diabetes tipo 2 e com nefropatia evidente. Durante um período de seguimento mediano de 3,1 anos, os doentes receberam ou olmesartan ou placebo em adição a outros agentes anti-hipertensores, incluindo IECAs.

O endpoint primário composto (tempo até ao primeiro acontecimento de duplicação da creatinina sérica, doença renal terminal, morte por todas as causas) ocorreu em 116 doentes no grupo olmesartan (41,1%) e 129 doentes no

grupo placebo (45,4%) (HR 0,97 (95% IC 0,75 a 1,24); p=0,791). O endpoint cardiovascular secundário composto ocorreu em 40 doentes tratados com olmesartan (14,2%) e 53 doentes tratados com placebo (18,7%). Este endpoint cardiovascular composto incluiu morte cardiovascular em 10 (3,5%) doentes a tomar olmesartan versus 3 (1,1%) doentes a tomar placebo, mortalidade global 19 (6,7%) versus 20 (7,0%), acidente vascular cerebral não fatal 8 (2,8%) versus 11 (3,9%) e enfarte do miocárdio não fatal 3 (1,1%) versus 7 (2,5%), respetivamente.

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico. O mecanismo do efeito anti-hipertensor dos diuréticos tiazídicos não é totalmente conhecido. As tiazidas interferem com o mecanismo tubular renal de reabsorção dos eletrólitos, aumentando diretamente a excreção de sódio e de cloreto em quantidades aproximadamente equivalentes. A ação diurética da hidroclorotiazida reduz o volume plasmático, aumenta a atividade plasmática da renina e aumenta a secreção de aldosterona, com aumento consequente de potássio urinário e perda de bicarbonato e diminuição de potássio sérico. A relação renina-aldosterona é mediada pela angiotensina II e consequentemente a coadministração de um antagonista dos recetores 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 após a administração e o efeito máximo ocorre cerca de 4 horas após a administração, enquanto a ação persiste durante cerca de 6 a 12 horas.

Estudos epidemiológicos demonstraram que o tratamento a longo prazo com hidroclorotiazida em monoterapia reduz o risco de mortalidade e morbidade cardiovascular.

### Eficácia e segurança clínicas

A combinação de olmesartan medoxomilo e hidroclorotiazida induz reduções aditivas na tensão arterial, as quais geralmente aumentam com a dose de cada componente. Num conjunto de estudos controlados com placebo, a administração das combinações 20 mg +12,5 mg e 20 mg +25 mg de olmesartan medoxomilo+hidroclorotiazida resultou em reduções médias da tensão arterial sistólica/diastólica no vale, deduzido o efeito placebo, de 12/7 mmHg e 16/9 mmHg, respetivamente. A idade e o sexo não tiveram efeitos clinicamente relevantes na resposta ao tratamento com a terapêutica combinada olmesartan medoxomilo+hidroclorotiazida.

Em doentes não suficientemente controlados com 20 mg de olmesartan medoxomilo em monoterapia, a administração de 12,5 mg e 25 mg de hidroclorotiazida induziu reduções adicionais da tensão arterial sistólica/diastólica de 24 horas medidas por monitorização ambulatória de 7/5 mmHg e 12/7 mmHg, respetivamente, quando comparadas com os valores basais de olmesartan medoxomilo em monoterapia. As reduções médias

adicionais da tensão arterial sistólica/diastólica no vale comparadas com os valores basais, medida convencionalmente, foram de 11/10 mmHg e 16/11 mmHg, respetivamente.

A eficácia da terapêutica combinada de olmesartan medoxomilo/hidroclorotiazida manteve-se durante o tratamento a longo prazo (um ano). A interrupção da terapêutica com olmesartan medoxomilo, com ou sem terapêutica concomitante com hidroclorotiazida, não resultou em hipertensão reacional. Atualmente não são ainda conhecidos os efeitos da dose combinada fixa de olmesartan medoxomilo+hidroclorotiazida na mortalidade e na morbidade cardiovascular.

Outra informação:

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET (“ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial”) e VA NEPHRON-D (“The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes”)) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II. Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE (“Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas



## Absorção e distribuição

### Olmesartan medoxomilo:

O olmesartan medoxomilo é um pró-fármaco. É rapidamente convertido no metabolito farmacologicamente ativo, olmesartan, por esterases na mucosa intestinal e no sangue portal, durante a absorção pelo trato gastrointestinal.

O olmesartan medoxomilo ou a fração molecular medoxomilo da cadeia lateral não foram detetados intactos no plasma ou excreções. A biodisponibilidade absoluta média do olmesartan na formulação de comprimidos foi de 25,6%.

O pico médio de concentração plasmática ( $C_{max}$ ) de olmesartan é atingido cerca de 2 horas após a administração oral de olmesartan medoxomilo e as concentrações plasmáticas de olmesartan aumentam de forma quase linear com doses orais únicas crescentes até cerca de 80 mg.

Os alimentos tiveram um efeito mínimo na biodisponibilidade do olmesartan, pelo que o olmesartan medoxomilo pode ser administrado com ou sem alimentos.

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do olmesartan relacionadas com o sexo.

O olmesartan apresenta uma forte ligação às proteínas plasmáticas (99,7%), no entanto, o potencial para originar interações de deslocação clinicamente significativas entre o olmesartan e outros fármacos coadministrados com uma forte ligação às proteínas plasmáticas é baixo (o que se comprova pela ausência de interações clinicamente significativas entre o olmesartan medoxomilo e a varfarina). A ligação do olmesartan às células sanguíneas é insignificante. O volume médio de distribuição após a administração intravenosa é baixo (16 – 29 l).

### Hidroclorotiazida:

Após a administração oral de olmesartan medoxomilo 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 tem uma ligação às proteínas plasmáticas de 68% e o seu volume de distribuição aparente é de 0,83 – 1,14 l/kg.

## Biotransformação e eliminação

### Olmesartan medoxomilo:

A depuração plasmática total foi de 1,3 l/h (coeficiente de variação, 19%) e foi relativamente lenta quando comparada com o fluxo sanguíneo hepático (cerca de 90 l/h). Após uma dose oral única de olmesartan medoxomilo marcado com  $^{14}C$ , 10 a 16% da radioatividade administrada foi excretada na urina (a grande

maioria nas 24 horas após a administração da dose) e a restante radioatividade recuperada foi excretada nas fezes. Considerando a disponibilidade sistémica de 25,6%, pode calcular-se que o olmesartan absorvido é eliminado por excreção renal (cerca de 40%) e hepatobiliar (cerca de 60%). A radioatividade recuperada foi totalmente identificada como olmesartan. Não foi detetado qualquer outro metabolito significativo. A recirculação entero-hepática do olmesartan é mínima. Uma vez que uma grande proporção de olmesartan é excretada por via biliar, a utilização em doentes com obstrução biliar é contraindicada (ver secção 4.3).

A semivida de eliminação terminal do olmesartan variou entre 10 e 15 horas após administração de doses orais múltiplas. O estado de equilíbrio foi atingido após as primeiras doses e não se observou acumulação adicional 14 dias após a administração repetida. A depuração renal foi aproximadamente de 0,5 a 0,7 l/h e foi independente da dose.

#### Hidroclorotiazida:

A hidroclorotiazida não é metabolizada no homem e é excretada quase completamente como fármaco inalterado na urina. Cerca de 60 % da dose oral é eliminada como fármaco inalterado em 48 horas. A depuração renal é cerca de 250 – 300 ml/min. A semivida de eliminação terminal da hidroclorotiazida é de 10 a 15 horas.

#### Olmetec Plus

A disponibilidade sistémica da hidroclorotiazida diminui cerca de 20% quando coadministrada com olmesartan medoxomilo, mas esta diminuição ligeira não tem qualquer relevância clínica. A cinética do olmesartan não é afetada pela coadministração com a hidroclorotiazida.

#### Farmacocinética em populações especiais

##### Idosos (idade igual ou superior a 65 anos):

Em doentes hipertensos, a AUC de olmesartan no estado de equilíbrio aumentou em cerca de 35% em idosos (65 – 75 anos) e em cerca de 44% em muito idosos ( $\geq 75$  anos) em comparação com o grupo etário mais jovem (ver secção 4.2).

Dados ainda limitados sugerem que a depuração sistémica da hidroclorotiazida é inferior em idosos, quer saudáveis quer hipertensos, em comparação com voluntários jovens e saudáveis.

##### Compromisso renal:

Em doentes com compromisso renal, a AUC de olmesartan no estado de equilíbrio aumentou 62%, 82% e 179% em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave respetivamente, em comparação com os controlos saudáveis (ver secções 4.2, 4.4).

A semivida da hidroclorotiazida é prolongada em doentes com compromisso renal.

#### Compromisso hepático:

Após administração oral única, os valores da AUC de olmesartan foram 6% e 65% mais elevados em doentes com afeção hepática ligeira e moderada, respetivamente, do que nos correspondentes controlos saudáveis. A fração livre de olmesartan 2 horas após a administração a indivíduos saudáveis, doentes com afeção hepática ligeira e doentes com afeção hepática moderada foi, respetivamente, 0,26%, 0,34% e 0,41%. Após doses repetidas em doentes com afeção hepática moderada, os valores médios da AUC de olmesartan foram, novamente, cerca de 65% mais elevados do que nos seus correspondentes controlos saudáveis. Os valores médios da C<sub>max</sub> de olmesartan foram similares nos doentes com afeção hepática e nos indivíduos saudáveis. O olmesartan medoxomilo não foi avaliado em doentes com afeção hepática grave (ver secções 4.2, 4.4).

A afeção hepática não influencia significativamente a farmacocinética da hidroclorotiazida.

#### Interações medicamentosas

##### Agente sequestrador de ácidos biliares, colessevelam:

A administração concomitante de 40 mg de olmesartan medoxomilo e de 3750 mg de cloridrato de colessevelam em indivíduos saudáveis, resultou numa redução de 28% na C<sub>max</sub> e numa redução de 39% na AUC de olmesartan. Foram observados efeitos menores, reduções de 4% e de 15% na C<sub>max</sub> e AUC, respetivamente, quando o olmesartan medoxomilo foi administrado 4 horas antes do cloridrato de colessevelam. A semivida de eliminação de olmesartan foi reduzida em 50 - 52% independentemente de ter sido administrado concomitantemente, ou 4 horas antes do cloridrato de colessevelam (ver secção 4.5).

#### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

O potencial tóxico das combinações olmesartan medoxomilo+hidroclorotiazida foi avaliado em estudos de toxicidade oral de dose repetida durante seis meses, em ratos e cães.

Tal como se verificou com a administração de cada substância isolada e com a administração de outros fármacos da mesma classe, foi o rim o principal órgão alvo de toxicidade com a combinação. A combinação olmesartan medoxomilo+hidroclorotiazida induziu modificações na função renal (aumentos da ureia e da creatinina sérica). Dosagens elevadas causaram degenerescência tubular e regeneração nos rins de ratos e cães, provavelmente devido a uma mudança na hemodinâmica renal (perfusão renal reduzida resultante de hipotensão com hipóxia tubular e degeneração das células tubulares). Adicionalmente, a combinação olmesartan medoxomilo+hidroclorotiazida causou

uma diminuição dos parâmetros eritrocitários (eritrócitos, hemoglobina e hematócrito) e uma diminuição do peso cardíaco no rato. Estes efeitos, também observados com outros antagonistas dos recetores AT1 e com inibidores da ECA, parecem ter sido induzidos pela ação farmacológica de doses elevadas de olmesartan medoxomilo e serão irrelevantes para o homem nas doses terapêuticas recomendadas.

Estudos de genotoxicidade usando a combinação de olmesartan medoxomilo e hidroclorotiazida bem como os componentes individuais não mostraram qualquer sinal de atividade genotóxica clinicamente relevante.

O potencial carcinogénico da combinação olmesartan medoxomilo+hidroclorotiazida não foi investigado, dado que não existiu evidência de efeitos carcinogénicos relevantes para os dois componentes individuais em condições de uso clínico.

Não houve evidência de teratogenicidade em ratos e ratinhos tratados com combinações de olmesartan medoxomilo+hidroclorotiazida. Tal como esperado nesta classe de fármacos, foi observada toxicidade fetal nos ratos, evidenciada por reduções significativas no peso do feto, quando tratados com combinações de olmesartan medoxomilo+hidroclorotiazida durante a gestação (ver secções 4.3, 4.6).

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido  
Celulose microcristalina  
Lactose mono-hidratada  
Hiprolose de baixa substituição  
Hiprolose  
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido  
Talco  
Hipromelose  
Dióxido de titânio (E 171)  
Óxido de ferro (III) amarelo (E 172)  
Óxido de ferro (III) vermelho (E 172)

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

5 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister laminado de poliamida/alumínio/cloreto de polivinil/alumínio.

Embalagens de 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 e 10 x 28 comprimidos revestidos por película.

Embalagens com blisters destacáveis para dose unitária de 10, 50 e 500 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

DAIICHI SANKYO PORTUGAL, LDA.

Lagoas Park, Edifício 11

2740-270 Porto Salvo

## 8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Olmetec Plus 20 mg+12,5 mg:

– N.º de registo: 5910989 - 14 comprimidos, 20 mg+12,5 mg, blister de poliamida/alumínio/cloreto de polivinil/alumínio

N.º de registo: 5911086 - 28 comprimidos, 20 mg+12,5 mg, blister de poliamida/alumínio/cloreto de polivinil/alumínio

- N.º de registo: 5911185 - 56 comprimidos, 20 mg+12,5 mg, blister de poliamida/alumínio/cloreto de polivinil/alumínio

- N.º de registo: 5911284 - 10 comprimidos, 20 mg+12,5 mg, blister unidose picotado de poliamida/alumínio/cloreto de polivinil/alumínio

Olmetec Plus 20 mg+25 mg:

- N.º de registo: 5911383 - 14 comprimidos, 20 mg+25 mg, blister de poliamida/alumínio/cloreto de polivinil/alumínio

– N.º de registo: 5911482 - 28 comprimidos, 20 mg+25 mg, blister de poliamida/alumínio/cloreto de polivinil/alumínio

- N.º de registo: 5911581- 56 comprimidos, 20 mg+25 mg, blister de poliamida/alumínio/cloreto de polivinil/alumínio

- N.º de registo: 5911680 - 10 comprimidos, 20 mg+25 mg, blister unidose picotado de poliamida/alumínio/cloreto de polivinil/alumínio

#### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17 de agosto de 2006

Data da última renovação: 8 de fevereiro de 2012

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Dezembro de 2014