

BENICAR HCT[®]

20/12,5mg, 40/12,5mg e 40/25mg
Comprimidos Revestidos

Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica LTDA.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BENICAR HCT®

olmesartana medoxomila

hidroclorotiazida

APRESENTAÇÕES

BENICAR HCT® é apresentado em embalagens com 7 comprimidos revestidos de olmesartana medoxomila e hidroclorotiazida nas seguintes concentrações: 20 mg/12,5 mg e 40 mg/12,5 mg.

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

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de BENICAR HCT® 20mg/12,5mg contém:

Olmesartana medoxomila.....20mg

Hidroclorotiazida.....12,5mg

excipientes q.s.p.....1 comprimido revestido

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

Cada comprimido revestido de BENICAR HCT® 40mg/12,5mg contém:

Olmesartana medoxomila.....40mg

Hidroclorotiazida.....12,5mg

excipientes q.s.p.....1 comprimido revestido

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

Cada comprimido revestido de BENICAR HCT® 40mg/25mg contém:

Olmesatana medoxomila.....40mg

Hidroclorotiazida.....25mg

excipientes q.s.p.....1 comprimido revestido

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

BENICAR HCT® é indicado para o tratamento da hipertensão arterial essencial (primária). Essa associação em dose fixa não é indicada para o tratamento inicial.

2. 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 casuais foram 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 (pressão arterial diastólica) de -13,8 mm Hg e PAS (pressão arterial sistólica) -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 da 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 quatro semanas os pacientes que não alcançaram a meta de PA $\leq$ 130/85 mm Hg passaram para a fase seguinte. Ao final das oito 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.



Daichi-Sankyo

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 alcançaram 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 de longo prazo por até dois 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 uma semana e foi máximo após quatro semanas. Após administração oral de hidroclorotiazida, o aumento de diurese ocorreu nas primeiras duas horas e foi máximo em aproximadamente quatro horas. A duração da ação diurética foi de seis a 12 horas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Olmesartana medoxomila: É um pró-fármaco que, durante a absorção pelo trato gastrointestinal, é convertido 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 AT1 e impede os efeitos vasoconstritores da angiotensina II, bloqueando seletivamente sua ligação ao receptor AT1 no músculo liso vascular. Sua ação é independente da via de síntese da angiotensina II.

O bloqueio do receptor AT1 de angiotensina II inibe o feedback negativo regulador sobre a secreção de renina, entretanto, o aumento resultante na atividade de renina plasmática e nos níveis de angiotensina II circulante não suprime o efeito da olmesartana sobre a pressão arterial.

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



Daiichi-Sankyo

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

Doses orais 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 que 40 mg se obtêm 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 consequente 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 coadministração de um antagonista do receptor de angiotensina II tende a reverter a perda de potássio associada a esses 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 gastrointestinal. A olmesartana parece ser eliminada de maneira bifásica, com uma meia-vida de eliminação de 6-15 horas. A farmacocinética da olmesartana é linear após doses orais únicas e doses orais múltiplas maiores que as doses terapêuticas. Os níveis no estado de equilíbrio são atingidos após as primeiras doses 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 da olmesartana medoxomila em 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 de 30% a 50% da dose absorvida é recuperada na urina, enquanto o restante é eliminado nas fezes, pela bile. O volume de distribuição da olmesartana é de 16 a 29 litros. A olmesartana possui alta ligação a proteínas plasmáticas (99%) e não penetra nas hemácias. A ligação proteica 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, e alcança o feto através da barreira placentária. 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 seu volume aparente de distribuição é de 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 em estado inalterado 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 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 da olmesartana não foi investigada em menores de 18 anos.

Geriatrics: a farmacocinética da 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 (a 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



Daiichi-Sankyo

comparação aos homens. A ASC e a C_{máx} foram de 10 a 15% maiores em mulheres do que em homens.

Insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal, as concentrações séricas de olmesartana mostraram-se 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: um aumento de aproximadamente 48% na ASC₀₋ 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%.

Pacientes utilizando sequestradores de ácidos biliares: A administração concomitante de 40 mg de olmesartana medoxomila e 3,750mg de colestevam em indivíduos saudáveis resultou em 28% de redução do C_{máx} e 39% de redução da ASC da olmesartana. Efeitos mais brandos, 4% e 15% de redução em C_{máx} e ASC respectivamente, foi observado quando a olmesartana é administrada 4 horas antes do colestevam (ver INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

4. CONTRA-INDICAÇÕES

BENICAR HCT[®] é contraindicado nos seguintes casos: em pacientes hipersensíveis aos componentes da fórmula ou a outros medicamentos derivados da sulfonamida; durante a gestação; em pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina menor que 30 mL/min) ou com anúria.

A coadministração de BENICAR HCT[®] e alisquireno é contraindicada em pacientes com diabetes (ver INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Quando for diagnosticada a gravidez, BENICAR HCT[®] deve ser descontinuado o mais breve possível.

Caso BENICAR HCT[®] seja utilizado durante a gravidez, ou caso a paciente engravide durante o tratamento com o BENICAR HCT[®], a paciente deve ser alertada dos potenciais riscos ao feto. Caso ocorra exposição ao BENICAR HCT[®] em mulheres grávidas a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se realização de ultrassom de função renal e do crânio. Neonatos que tenham sido expostos no útero a antagonistas da angiotensina II devem ser constantemente monitorados quanto à ocorrência de hipotensão, oligúria e hiperpotassemia.

Categoria de risco na gravidez: C (primeiro trimestre)

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Categoria de risco na gravidez: D (segundo e terceiros trimestres)

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipotensão em pacientes com depleção de volume ou de sal: Em pacientes cujo sistema renina-angiotensina (SRA) esteja ativado, como aqueles com depleção de volume e/ou sal (por exemplo, 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 predominantemente da atividade do SRA (por exemplo, pacientes com ICC), o tratamento com inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores de angiotensina é 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 contraindicados a pacientes com doença renal grave. Em pacientes com doença renal, pode-se precipitar a azotemia.

Miopia aguda e Glaucoma secundário de ângulo fechado: A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, pode causar uma reação idiossincrática, resultando em miopia aguda transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Sintomas incluem início agudo da diminuição da acuidade visual ou dor ocular, e ocorrem tipicamente após algumas horas ou semanas após o início do uso do medicamento. A falta de tratamento do glaucoma agudo de ângulo fechado pode levar à perda permanente da visão. O tratamento primário é a descontinuação da hidroclorotiazida o mais rápido possível. Intervenção médica ou cirúrgica pode ser necessária caso a pressão intraocular permaneça descontrolada. Fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado incluem história de alergia à sulfonamida ou penicilina.

Câncer de pele não-melanoma: foi observado um risco aumentado de câncer de pele não-



Daiichi-Sankyo

melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas) com o aumento da dose cumulativa de hidroclorotiazida. Ações fotossensibilizadoras da hidroclorotiazida poderiam atuar como um possível mecanismo para a doença. Pacientes em tratamento com hidroclorotiazida devem ser informados sobre o risco de câncer de pele não-melanoma e aconselhados a verificar regularmente a sua pele quanto a novas lesões e a notificar imediatamente quaisquer lesões cutâneas suspeitas. Medidas preventivas tais como limitação da exposição à luz solar e aos raios UV podem ser aconselhadas aos pacientes no intuito de minimizar o risco de câncer de pele. Lesões cutâneas suspeitas devem ser prontamente examinadas, incluindo exame histológico de biópsias. O uso de hidroclorotiazida pode ser revisto em pacientes com histórico de câncer de pele não-melanoma.

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 à 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 sistêmico.

Lítio: Não se recomenda o uso concomitante de lítio e diuréticos (ver: INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

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

Também pode ocorrer aumento nos níveis de colesterol e triglicérides durante o tratamento com diuréticos tiazídicos.

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 hidroeletrólítico, incluindo hipopotassemia, hiponatremia e alcalose hipoclorêmica. Os sinais e sintomas de desequilíbrio hidroeletrólítico, 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.

Geralmente, a hipocloremia é leve, não sendo necessário nenhum tratamento de suporte.

Demonstrou-se que os diuréticos tiazídicos aumentam a excreção urinária de magnésio, resultando em hipomagnesemia, e que 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 paratireoides.

Pode ocorrer hipopotassemia 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).

BENICAR HCT[®] contém olmesartana, um composto inibidor do sistema renina-angiotensina (BRA). Moléculas inibidoras do sistema renina-angiotensina podem causar hiperpotassemia. Os níveis eletrólíticos séricos devem ser monitorados periodicamente.

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. Podem causar distúrbios eletrólíticos 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 evidenciou-se toxicidade fetal pela redução de peso dos fetos após a administração de BENICAR HCT[®] a ratas prenhes.

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.

Enteropatia semelhante à doença celíaca: Foi reportada diarreia crônica severa com perda de peso substancial em pacientes tomando olmesartana medoxomila meses ou anos após o início do tratamento. Biopsias intestinais de pacientes frequentemente revelam atrofia das vilosidades. Os efeitos adversos associados a olmesartana podem estender-se além do intestino delgado para outras partes do trato gastrointestinal, como a ocorrência de colite. Se o paciente apresentar esses sintomas durante o tratamento com olmesartana medoxomila considere descontinuar o tratamento em casos em que nenhuma outra etiologia seja identificada.

Angioedema intestinal: Angioedema intestinal foi relatado em pacientes tratados com antagonistas do receptor da angiotensina II, incluindo BENICAR HCT[®]. Esses pacientes apresentaram dor abdominal, náusea, vômito e diarreia. Os sintomas foram resolvidos após a descontinuação do medicamento. Se angioedema intestinal for diagnosticado, BENICAR HCT[®] deve ser descontinuado e o monitoramento apropriado deve ser iniciado até a resolução completa dos sintomas.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista. Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

Informe ao seu paciente que ele deve evitar se levantar rapidamente, dirigir veículos e/ou operar máquinas principalmente no início do tratamento ou ao aumentar a dose.

Estudos Clínicos: Dados de um estudo clínico controlado – ROADMAP (Randomised Olmesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention), e de um estudo epidemiológico conduzido nos EUA, sugeriram que altas doses de olmesartana podem aumentar o risco cardiovascular em pacientes diabéticos, mas os dados gerais não são conclusivos.

O estudo clínico ROADMAP incluiu 4447 pacientes com diabetes tipo 2, normoalbuminúricos e com pelo menos um risco cardiovascular adicional. Os pacientes foram randomizados para



Daichi-Sankyo

olmesartana 40 mg, uma vez ao dia, ou placebo. O estudo alcançou seu desfecho primário, com atraso na ocorrência da microalbuminúria. Para os desfechos secundários, os quais o estudo não foi desenhado para avaliar formalmente, eventos cardiovasculares ocorreram em 96 pacientes (4,3%) com olmesartana e em 94 pacientes (4,2%) com placebo. A incidência de mortalidade cardiovascular foi maior com olmesartana comparada com o tratamento utilizando placebo (15 pacientes [0,67%] vs. 3 pacientes [0,14%] [HR=4,94, IC 95% = 1,43-17,06]), mas o risco para infarto do miocárdio não fatal foi menor com olmesartana (HR 0,64, IC 95% = 0,35, 1,18). O estudo epidemiológico incluiu pacientes com 65 anos ou mais, com exposição geral de >300.000 pacientes por ano. No subgrupo de pacientes diabéticos recebendo altas doses de olmesartana (40mg/dia) por 6 meses ou mais, houve um aumento no risco de morte (HR 2,0, IC 95% = 1,1, 3,8) em comparação aos pacientes que receberam outros bloqueadores do receptor de angiotensina. Por outro lado, o uso de altas doses de olmesartana em pacientes não diabéticos está associado a um menor risco de morte (HR 0,46, IC 95% = 0,24, 0,86) comparado a pacientes em condições semelhantes tomando outros bloqueadores do receptor de angiotensina. Não foi observada diferença entre os grupos que receberam doses inferiores de olmesartana em comparação com outros bloqueadores do receptor de angiotensina ou entre os grupos que receberam a terapia por menos de 6 meses.

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 nem 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. Não foram observadas diferenças na eficácia nem na segurança entre os idosos e os mais jovens, porém, não pode ser descartada a maior sensibilidade de alguns indivíduos mais idosos.

Este medicamento pode causar *doping*.

6. 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 coadministrada com digoxina ou varfarina em voluntários saudáveis. A biodisponibilidade da olmesartana não foi significativamente alterada pela coadministração 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.

Lítio: foi relatado aumento nas concentrações de lítio sérico e toxicidade ocasionada por lítio durante o uso concomitante com bloqueadores dos receptores de angiotensina II, incluindo olmesartana. Aconselha-se o monitoramento do lítio sérico durante o uso concomitante.

Bloqueio duplo do sistema renina angiotensina (SRA): o bloqueio duplo do sistema renina angiotensina com o uso de bloqueadores dos receptores de angiotensina II, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou alisquireno está associado a maior risco de hipotensão, hiperpotassemia e alterações na função renal (incluindo insuficiência renal aguda) comparado à monoterapia. Aconselha-se o monitoramento da pressão arterial, função renal e eletrólitos em pacientes sendo tratados com olmesartana ou outros medicamentos que afetam o sistema renina angiotensina.

Alisquireno: alisquireno não deve ser coadministrado com olmesartana medoxomila em pacientes diabéticos. O uso concomitante foi associado a um aumento no risco de hipotensão, hiperpotassemia, e alterações na função renal (incluindo insuficiência renal aguda) quando comparado à monoterapia.

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs): bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA) podem agir sinergicamente com AINEs e reduzir a filtração glomerular. O uso concomitante desses medicamentos pode levar a um maior risco de piora da função renal. Adicionalmente, o efeito anti-hipertensivo dos BRAs, incluindo a olmesartana, pode ser atenuado pelos AINEs, inclusive inibidores seletivos da COX-2.

Colesevelam: uso concomitante com o sequestrador de ácidos biliares, colesevelam reduz a exposição sistêmica e concentração de pico plasmático da olmesartana. A administração de olmesartana no mínimo 4 horas antes do colesevelam reduz a interação medicamentosa.

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 (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES);

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

Corticosteroides e ACTH: aumento do risco de hipopotassemia (ver ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES);

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;



Daichi-Sankyo

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. Caso seja necessário o tratamento concomitante, o monitoramento cauteloso dos níveis de lítio séricos é recomendado

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs): em alguns pacientes, a administração de um agente anti-inflamatório não esteroidal 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, ureia e creatinina sérica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

BENICAR HCT[®] deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

Desde que observados os cuidados de conservação, o prazo de validade de BENICAR HCT[®] é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Em pacientes cuja pressão arterial estiver inadequadamente controlada por olmesartana medoxomila ou por hidroclorotiazida em monoterapia, pode-se substituir por BENICAR HCT[®] conforme a titulação da dose, de forma individualizada.

O efeito anti-hipertensivo de BENICAR HCT[®] é crescente na seguinte ordem de concentrações dos princípios ativos, olmesartana medoxomila e hidroclorotiazida, respectivamente: 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 duas a quatro 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 um comprimido ao dia.

Substituição: a associação pode ser substituída por seus princípios ativos isolados. 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 inicial.

BENICAR HCT[®] deve ser administrado por via oral, devendo o comprimido ser engolido inteiro, com água, uma vez ao dia.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Olmesartana medoxomila-hidroclorotiazida: em estudos clínicos a incidência de eventos adversos foi semelhante à do placebo. A taxa de descontinuação por eventos adversos em todos os estudos foi baixa (2%) e não maior do que a do placebo.

A seguir estão listados os eventos adversos observados nos estudos clínicos realizados com a associação de olmesartana medoxomila e hidroclorotiazida.

Reações comuns ($\geq 1\%$ e $< 10\%$): tontura e fadiga.

Reações incomuns ($> 0,001\%$ e $< 0,01\%$): hiperuricemia, hipertrigliceridemia, síncope, palpitações, hipotensão, hipotensão ortostática, erupção cutânea, eczema, fraqueza, hiperlipidemia, aumento de ureia no sangue e alterações de sais no sangue (potássio e cálcio).

Com relação às drogas isoladas observou-se:



Daichi-Sankyo

Olmesartana medoxomila: o evento adverso mais frequente relatado nos estudos clínicos foi tontura (incidência $\geq 1\%$ e $<10\%$)

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

Aparelho digestório: dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, enteropatia semelhante à doença celíaca, 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, edema angioneurótico e edema periférico; Inespecífico: cefaleia, mialgia, astenia, fadiga, letargia, indisposição e reação anafilática;

Metabólico/nutricional: hiperpotassemia.

Evento adverso de incidência desconhecida:

Aparelho digestório: angioedema intestinal e colite.

Hidroclorotiazida: abaixo estão outros eventos adversos relatados com a hidroclorotiazida por ordem de frequência:

Reações comuns ($> 0,01\%$ e $< 0,1\%$): hiperglicemia, glicosúria, hiperuricemia, desequilíbrio eletrolítico (incluindo hiponatremia e hipopotassemia), hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, gastrite e fraqueza.

Reações incomuns ($> 0,001\%$ e $< 0,01\%$): fotossensibilidade e urticária.

Reações raras ($> 0,0001\%$ e $< 0,001\%$): sialoadenite, leucopenia, agranulocitose, trombocitopenia, anemia aplástica, anemia hemolítica, inquietação, visão embaçada (transitória), xantopsia, angeíte necrosante (vasculite e vasculite cutânea), dificuldades respiratórias (incluindo pneumonite e edema pulmonar), pancreatite, icterícia (icterícia colestática intra-hepática), reações anafiláticas, necrólise epidérmica tóxica, espasmos musculares, febre, edema periférico, diarreia, disfunção renal e nefrite intersticial.

Reações de frequência desconhecida: Câncer de pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma de células escamosas).

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.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da

Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há informação disponível sobre os efeitos ou tratamento em casos de superdose de BENICAR HCT®.

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

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

No caso de superdose com BENICAR HCT®, o tratamento de suporte deve ser iniciado. Não se sabe se a olmesartana e/ou a hidroclorotiazida são passíveis de remoção por diálise.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0454.0173.

Registrado e Produzido por:

Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.

Alameda Xingu, 766 - Alphaville - Barueri - SP

CNPJ nº 60.874.187/0001-84

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 055 6596

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

HCP-BEH-C12-0726



Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/07/2026	-	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Todas as apresentações
18/12/2025	1624889255	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	COMPOSIÇÃO O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Todas as apresentações

17/04/2025	0531171/25-6	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	COMPOSIÇÃO APRESENTAÇÕES ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Todas as apresentações
29/05/2024	0719222/24-9	10451 - MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Todas as apresentações
26/11/2020	4173919/20-1	MEDICAMENT O NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Todas as apresentações

19/05/2020	1569457/20-7	Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	COMPOSIÇÃO O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? RESULTADOS DE EFICÁCIA CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS CONTRAINDICAÇÕES ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VP/VPS	Todas as apresentações
24/10/2019	2583029/19-5	Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	APRESENTAÇÕES DIZERES LEGAIS REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Todas as apresentações
19/12/2018	1205081/18-4	Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Todas as apresentações

16/06/2016	1935747168	Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Todas as apresentações
25/07/2014	0930902/14-1	Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	Todas as apresentações
24/09/2013	0807334/13-1	Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Todas as apresentações
11/09/2013	0767510/13-1	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC60/12	NA	NA	NA	NA	PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA	VP/VPS	Todas as apresentações

							DESTE MEDICAMENTO? CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS CONTRA-INDICAÇÕES ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--