

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Olsar Plus 40 mg + 12,5 mg, comprimidos revestidos por película  
Olsar Plus 40 mg + 25 mg, comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Olsar Plus 40 mg + 12,5 mg, comprimidos revestidos por película:  
Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de olmesartan medoxomilo e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Olsar Plus 40 mg + 25 mg, comprimidos revestidos por película:  
Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de olmesartan medoxomilo e 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes com efeito conhecido:

Olsar Plus 40 mg + 12,5 mg, comprimidos revestidos por película: cada comprimido revestido por película contém 233,9 mg de lactose mono-hidratada.

Olsar Plus 40 mg + 25 mg, comprimidos revestidos por película: cada comprimido revestido por película contém 221,4 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.

Olsar Plus 40 mg + 12,5 mg comprimidos revestidos por película: comprimidos revestidos por película de cor alaranjada, forma oval, de 15 x 7 mm com C23 gravado num dos lados.

Olsar Plus 40 mg + 25 mg comprimidos revestidos por película: comprimidos revestidos por película de cor rosada, forma oval, de 15 x 7 mm com C25 gravado num dos lados.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1. Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial.

As combinações de dose fixa de Olsar Plus 40 mg + 12,5 mg e 40 mg + 25 mg estão indicadas em doentes adultos cuja tensão arterial não está adequadamente controlada com 40 mg de olmesartan medoxomilo em monoterapia.

#### 4.2. Posologia e modo de administração

## Posologia

### Adultos

A dose recomendada de Olsar Plus 40 mg + 12,5 mg ou 40 mg + 25 mg é de um comprimido por dia.

O Olsar Plus 40 mg + 12,5 mg pode ser utilizado em doentes cuja tensão arterial não esteja adequadamente controlada com 40 mg de olmesartan medoxomilo em monoterapia.

O Olsar Plus 40 mg + 25 mg pode ser utilizado em doentes cuja tensão arterial não esteja adequadamente controlada com a combinação de dose fixa de Olsar Plus 40 mg + 12,5 mg.

Por conveniência, os doentes a tomar olmesartan medoxomilo e hidroclorotiazida em comprimidos separados podem mudar para Olsar Plus 40 mg + 12,5 mg e 40 mg + 25 mg comprimidos contendo os componentes nas mesmas doses.

O Olsar Plus 40 mg + 12,5 mg e 40 mg + 25 mg pode ser tomado com ou sem alimentos.

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

Em idosos a dosagem recomendada da combinação é idêntica à usada nos adultos. A tensão arterial deve ser monitorizada cuidadosamente.

### Compromisso renal

O Olsar Plus está contraindicado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min). A dose máxima de olmesartan medoxomilo em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina de 30-60 ml/min) é de 20 mg de olmesartan medoxomilo uma vez por dia, devido à experiência limitada com doses mais elevadas neste grupo de doentes, sendo recomendada uma monitorização periódica. Olsar Plus 40 mg + 12,5 mg e 40 mg + 25 mg está assim contraindicado em todos os graus de compromisso renal (ver secções 4.3, 4.4, 5.2)

### Compromisso hepático

O Olsar Plus 40 mg + 12,5 mg e 40 mg + 25 mg deve ser usado com precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro (ver secções 4.4, 5.2). É aconselhável uma monitorização cuidadosa da tensão arterial e da função renal em doentes com compromisso hepático que estão em tratamento com diuréticos e/ou outros fármacos anti-hipertensores. Em doentes com compromisso hepático moderado, 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. Não existe experiência com olmesartan medoxomilo em doentes com compromisso hepático grave. Olsar Plus 40 mg + 12,5 mg e 40 mg + 25 mg não deve ser usado em doentes com compromisso hepático moderado e grave (ver secções 4.3, 5.2), colestase e obstrução biliar (ver secção 4.3).

### População pediátrica

A segurança e eficácia de Olsar Plus 40 mg + 12,5 mg e 40 mg + 25 mg 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, 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 (ver secções 4.4 e 5.2).

Hipocaliemia refractária, hipercalcemia, hiponatremia e hiperuricemia sintomática.

Compromisso hepático moderado e grave, colestase e afeções biliares obstrutivas (ver secção 5.2).

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

O uso concomitante de Olsar Plus com medicamentos contendo aliscireno é contra-indicado 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 Olsar 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, azotémia, 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 Olsar Plus não deverá ser utilizado em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min). A dose máxima de olmesartan medoxomilo em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina de 30 – 60 ml/min) é de 20 mg de olmesartan medoxomilo uma vez por dia. No entanto, a administração de Olsar Plus 20 mg + 12,5 mg e 20 mg + 25 mg 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 azotémia 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 descontinuação da terapêutica diurética.

Olsar Plus 40 mg + 12,5 mg e 40 mg + 25 mg está assim contraindicado em todos os graus de compromisso renal (ver secção 4.3).

Não existe experiência com a administração de Olsar 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.

Compromisso hepático:

Atualmente não existe experiência com olmesartan medoxomilo em doentes com compromisso hepático grave. Em doentes com compromisso hepático moderado a dose máxima de olmesartan medoxomilo é de 20 mg.

Além disso, pequenas alterações no equilíbrio hidro-eletrolítico durante a terapêutica tiazídica podem precipitar coma hepático em doentes com compromisso hepático ou doença hepática progressiva.

Consequentemente, a utilização de Olsar Plus 40 mg + 12,5 mg e 40 mg + 25 mg em doentes com compromisso hepático moderado e grave, colestase e obstrução biliar está contraindicada (ver secções 4.3, 5.2). Deve ter-se precaução em doentes com compromisso hepático ligeiro (ver secção 4.2).

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 Olsar Plus nestes doentes.

Efeitos metabólicos e endócrinos:

A terapêutica com tiazidas pode diminuir a tolerância à glucose. Em doentes diabéticos poderá ser necessário ajustar as doses de insulina ou de agentes 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 hiperuricémia 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, hiponatrémia e alcalose hipoclorémica). Os sinais de aviso de desequilíbrio hidro-eletrolítico são secura da boca, sede, fraqueza, letargia, sonolência, agitação, dores musculares ou câibras, 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 Olsar Plus, pode ocorrer hipercaliemia, especialmente em presença de insuficiência 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 coadministrados com precaução com Olsar Plus (ver secção 4.5).

Não existe evidência de que o olmesartan medoxomilo possa reduzir ou prevenir a hiponatrémia 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 hipercalcémia pode evidenciar um hiperparatiroidismo não diagnosticado. As tiazidas deverão ser descontinuadas antes de se efetuarem testes da função paratiroideia.

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

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

Lítio:

Como com outros medicamentos contendo antagonistas dos recetores da angiotensina II, não é recomendada a coadministração de Olsar 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, e na ausência de outras etiologias aparentes, o tratamento com olmesartan deve ser imediatamente descontinuado e não deve ser reiniciado. Se a diarreia não melhorar durante a semana após a interrupção, deve ser considerado o aconselhamento/consulta ainda mais especializado (por exemplo, um gastroenterologista).

#### Efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma secundário de ângulo fechado:

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, pode causar uma reação idiossincrática, resultando em efusão coroidal com perda do campo visual, miopia aguda transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem o aparecimento agudo da diminuição da acuidade visual ou dor ocular e geralmente ocorrem dentro de horas a semanas, após iniciação do fármaco. O glaucoma agudo de ângulo fechado, não tratado, pode levar à perda permanente de visão. O tratamento primário consiste em interromper a hidroclorotiazida o mais rapidamente possível. Se a pressão intraocular permanecer descontrolada podem ser considerados tratamentos médicos ou cirúrgicos imediatos. Os fatores de risco para desenvolver glaucoma agudo de ângulo fechado podem incluir uma história de alergia à sulfonamida ou à penicilina.

#### Cancro da pele não-melanoma

Em dois estudos epidemiológicos baseados no registo nacional de cancro da Dinamarca foi observado um aumento do risco de cancro da pele não-melanoma (NMSC) [carcinoma basocelular (BCC) e carcinoma espinocelular (SCC)] com uma dose cumulativa crescente de exposição a hidroclorotiazida (HCTZ). A atividade fotossensibilizadora da HCTZ pode atuar como mecanismo para o NMSC.

Os doentes em tratamento com HCTZ devem ser informados do risco de NMSC e aconselhados a observar regularmente a sua pele. Quaisquer novas lesões da pele suspeitas devem ser imediatamente comunicadas ao médico. Os doentes devem ser aconselhados a tomar medidas preventivas tais como limitação da exposição à luz solar e à radiação ultravioleta e, em caso de exposição, a utilização de proteção adequada com vista a minimizar o risco de cancro da pele. As lesões cutâneas suspeitas devem ser rapidamente examinadas, nomeadamente através de exames histológicos de biópsias. A utilização de HCTZ também poderá ter que ser reavaliada em doentes com antecedentes de NMSC (ver também secção 4.8).

#### Toxicidade respiratória aguda

Foram notificados casos muito raros graves de toxicidade respiratória aguda, incluindo síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS), após a toma de hidroclorotiazida. O edema pulmonar desenvolve-se tipicamente no espaço de minutos ou horas após a toma de hidroclorotiazida. No início, os sintomas incluem dispneia, febre, deterioração pulmonar e hipotensão. Em caso de suspeita de

diagnóstico de ARDS, Olsar Plus deve ser retirado e deve ser administrado o tratamento adequado. A hidroclorotiazida não deve ser administrada a doentes que tenham apresentado anteriormente ARDS após a toma de hidroclorotiazida.

**Diferenças étnicas:**

Como com todos os outros antagonistas dos recetores da angiotensina II, o efeito de diminuição da tensão arterial de Olsar Plus 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 uma terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

**Outras:**

Como acontece com outros anti-hipertensores, a diminuição excessiva da tensão arterial em doentes com doença cardíaca isquémica ou com doença vascular cerebral isquémica pode 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 total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

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

Interações potenciais relacionadas com a combinação Olsar Plus:

Uso concomitante não recomendado:

**Lítio:**

Foram notificados 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 Olsar 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 função renal comprometida), a administração concomitante de antagonistas dos recetores da angiotensina II e de agentes inibidores da cicloxigenase 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 concomitante e regularmente ao longo do tratamento.

Uso concomitante condicionado:

Amifostina:

Pode ocorrer uma potenciação do efeito anti-hipertensor.

Outros anti-hipertensores:

O efeito de redução da tensão arterial do Olsar 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, inibidores da ECA) pode causar aumento dos níveis de potássio sérico (ver secção 4.4). Se forem prescritos concomitantemente com Olsar Plus medicamentos que afetam os níveis de potássio, recomenda-se uma monitorização dos níveis de potássio plasmáticos.

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  $t_{1/2}$ . 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 coadministração 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 aniônica.

**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 Olsar 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 points" (taquicardia ventricular) (incluindo alguns antiarrítmicos), sendo a hipocaliemia um fator de predisposição para "torsades de points" (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, amisulprida, 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 atenuado.

**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 hiperuricémia e complicações do tipo gota.

**Tetraciclina:**

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

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

**Gravidez**

Devido aos efeitos sobre a gravidez de cada uma das substâncias ativas deste medicamento, a utilização de Olsar Plus não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A administração de Olsar Plus está contraindicada durante o 2º e 3º 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 2º e 3º 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 II, os riscos para esta classe de fármacos poderão ser semelhantes. A não ser que a manutenção do tratamento com antagonistas dos recetores da angiotensina II 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 a antagonistas dos recetores da angiotensina II durante o 2º e 3º 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 "Dados de segurança pré-clínica").

No caso de a exposição a antagonistas dos recetores da angiotensina II ter ocorrido a partir do 2º 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 1º 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 para edema gestativo, hipertensão da gravidez ou pré-eclâmpsia 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 Olsar Plus durante a amamentação, a terapêutica com Olsar Plus não está recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante a amamentação esteja estabelecido, particularmente em recém-nascidos e 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 Olsar Plus durante o aleitamento não está recomendado. Se o Olsar Plus for utilizado durante o aleitamento as doses devem ser mantidas as mais baixas possíveis.

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

Olsar Plus 40 mg + 12,5 mg e 40 mg + 25 mg 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 notificadas durante o tratamento com Olsar Plus 40 mg + 12,5 mg e 40 mg + 25 mg 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)

A segurança do Olsar Plus 40 mg + 12,5 mg e 40 mg + 25 mg foi estudada em ensaios clínicos envolvendo 3709 doentes tratados com olmesartan medoxomilo em combinação com hidroclorotiazida.

Outras reacções adversas relatadas com a combinação de dose fixa de olmesartan medoxomilo e hidroclorotiazida nas doses mais baixas de 20 mg + 12,5 mg e 20 mg + 25 mg podem ser potenciais reações adversas de Olsar Plus 40 mg + 12,5 mg e 40 mg + 25 mg.

As reações adversas do Olsar 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 ( $\geq 1/10$ ); frequente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito rara ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas	Frequência		
		Olsar Plus	Olmesartan	HCTZ
Infeções e infestações	Sialadenite			Rara
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)	Cancro da pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular)			Desconhecido
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
	Miopia aguda, glaucoma agudo de ângulo fechado			Desconhecido
	Efusão coroidal			Desconhecido
	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	Embolismo			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	
Síndrome da insuficiência respiratória aguda (ARDS) (ver secção 4.4)			Muito rara	
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 coles-tática)			Rara
	Hepatite autoimune*		Desconhecido	
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
	Dor esquelética		Frequente	
Doenças renais e urinárias	Insuficiência renal aguda	Rara	Rara	
	Hematúria	Pouco frequente	Frequente	
	Nefrite intersticial			Rara
	Insuficiência renal		Rara	
	Disfunção renal			Rara
	Infeção do trato urinário		Frequente	
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Disfunção erétil	Pouco frequente		Pouco frequente
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia	Frequente	Pouco frequente	
	Dor no peito	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	Pouco frequente		

	aminotransferase			
	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	

\*Na experiência pós-comercialização foram reportados casos de hepatite autoimune, com períodos de latência de alguns meses a anos, que foram reversíveis após a descontinuação da terapêutica com olmesartan.

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

Cancro da pele não-melanoma: Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa (ver também secções 4.4 e 5.1).

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:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

Ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

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 Olsar 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, hipoclorémia) e desidratação, decorrentes de uma diurese excessiva. Os sinais e sintomas mais frequentes de sobredosagem consistem em náusea 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.

3.4.1.1 Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Diuréticos. Tiazidas e análogos.

Código ATC: C09D A 08.

Mecanismo de ação/ efeitos farmacodinâmicos

O Olsar 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 Olsar 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 vasoconstrictor 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 morbilidade 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 que 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 morbilidade 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.

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 olmesartan medoxomilo em monoterapia. As reduções médias adicionais da tensão arterial sistólica/diastólica no vale comparadas com os valores basais 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.

As combinações fixas de olmesartan medoxomilo e hidroclorotiazida 40 mg + 12,5 mg e 40 mg + 25 mg foram investigadas em três estudos clínicos incluindo 1482 doentes hipertensos.

Um estudo sob dupla ocultação, com hipertensão essencial, avaliou a eficácia da terapia combinada com Olsar Plus 40 mg + 12,5 mg versus olmesartan medoxomilo 40 mg em monoterapia (Olsar), sendo o primeiro parâmetro de eficácia a redução média da tensão diastólica, na posição sentada. A tensão sistólica/diastólica foi reduzida em 31,9/18,9 mmHg no grupo com a combinação, quando comparada com 26,5/15,8 no grupo em monoterapia ( $p < 0,0001$ ) após 8 semanas de tratamento.

Numa segunda fase não-controlada deste estudo sob dupla ocultação, o aumento da titulação em doentes que inicialmente não responderam à monoterapia com olmesartan medoxomilo (Olsar) 40 mg para Olsar Plus 40 mg + 12,5 mg ou de Olsar Plus 40 mg + 12,5 mg para Olsar Plus 40 mg + 25 mg resultou numa diminuição adicional relevante na tensão sistólica/diastólica, confirmando assim que o aumento de titulação é uma maneira clinicamente significativa de melhorar o controlo da tensão arterial.

Um segundo estudo sob dupla ocultação, aleatorizado e controlado por placebo avaliou a eficácia da adição de hidroclorotiazida ao tratamento de doentes não adequadamente controlados após 8 semanas de tratamento com Olsar 40 mg. Os doentes ou continuaram com Olsar 40 mg ou receberam adicionalmente hidroclorotiazida 12,5 mg ou 25 mg respetivamente durante outras 8 semanas. Um quarto grupo foi aleatorizado para receber Olsar Plus 20 mg + 12,5 mg.

Adicionar 12,5 mg ou 25 mg de hidroclorotiazida resultou numa redução adicional da tensão sistólica/diastólica de 5,2/3,4 mmHg ( $p < 0,0001$ ) e 7,4/5,3 mmHg ( $p < 0,0001$ ) respetivamente, quando comparada com a monoterapia com Olsar 40 mg.

Uma comparação entre doentes que receberam Olsar Plus 20 mg + 12,5 mg e doentes que receberam 40 mg + 12,5 mg mostrou uma diferença estatisticamente significativa na redução da tensão sistólica de 2,6 mmHg, favorecendo a combinação de dose mais alta ( $p=0,0255$ ) enquanto que na redução da tensão diastólica, observou-se uma diferença de 0,9 mmHg. Os dados da monitorização da tensão arterial em ambulatório baseada nas variações médias durante 24 horas, da tensão diastólica e sistólica, diurna e noturna confirmaram os resultados de medições convencionais da tensão arterial.

Outro estudo sob dupla ocultação e aleatorizado comparou a eficácia de um tratamento combinado com Olsar Plus 20 mg + 25 mg e Olsar Plus 40 mg + 25 mg em doentes com a tensão arterial inadequadamente controlada após 8 semanas de tratamento com Olsar 40 mg.

Após 8 semanas de terapia combinada a tensão sistólica/ diastólica foi reduzida significativamente quando comparada com os valores basais em 17,1/10,5 mmHg no grupo com Olsar Plus 20 mg + 25 mg e 17,4/11,2 mmHg no grupo com Olsar Plus 40 mg + 25 mg. A diferença entre ambos os grupos de tratamento não foi estatisticamente significativa quando se usaram medições convencionais da tensão arterial, o que pode ser explicado pelo conhecido efeito flat dose-resposta dos antagonistas dos recetores da angiotensina II tal como o olmesartan medoxomilo.

Porém, foi observada uma diferença clinicamente e estatisticamente significativa em favor do Olsar Plus 40 mg + 25 mg quando comparado com o Olsar Plus 20mg + 25 mg, na média da monitorização da tensão arterial em ambulatório, diurna e noturna, durante 24 horas, tanto na tensão sistólica como diastólica.

O efeito anti-hipertensor do Olsar Plus foi semelhante independentemente da idade, sexo e presença ou ausência de diabetes.

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.

#### Cancro da pele não-melanoma:

Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos, observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa. Um estudo incluiu uma população constituída por 71 533 casos de BCC e por 8 629 casos de SCC, em 1 430 833 e 172 462 controlos, respetivamente, da população em estudo. Uma utilização elevada de HCTZ ( $\geq 50\,000$  mg cumulativos) foi associada a uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 1,29 (95 % IC: 1,23-1,35) para BCC e 3,98 (95 % IC: 3,68-4,31) para SCC. Observou-se uma clara relação da resposta à dose cumulativa para BCC e SCC. Outro estudo revelou uma possível associação entre o carcinoma espinocelular (SCC) do lábio e a exposição à HCTZ: 633 casos de SCC do lábio foram identificados em 63 067 controlos da população, com base numa amostragem longitudinal (risk-set sampling). Foi demonstrada uma associação dose-resposta com uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 2,1 (95 % IC: 1,7-2,6), aumentando OR para 3,9 (95 % IC: 3,0-4,9) para uma utilização elevada (25 000 mg HCTZ) e para OR de 7,7 (95 % IC: 5,7-10,5) para a dose cumulativa mais elevada (aprox.100 000 mg HCTZ) (ver também secção 4.4).

#### 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 administrados concomitantemente 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 <sup>14</sup>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.

##### Olsar 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 administração concomitante 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 (> 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, 4.3, 4.4).

A dose máxima de olmesartan medoxomilo em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina de 30 – 60 ml/min) é de 20 mg de olmesartan medoxomilo uma vez por dia. Não se recomenda o uso de olmesartan medoxomilo em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min).

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 compromisso hepático ligeiro e moderado, respetivamente, do que nos correspondentes controlos saudáveis. A fração livre de olmesartan 2 horas após a administração a indivíduos saudáveis, doentes com compromisso hepático ligeiro e em doentes com compromisso hepático moderado foi, respetivamente, 0,26%, 0,34% e 0,41%. Após doses repetidas em doentes com compromisso hepático moderado, 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>máx.</sub> de olmesartan foram similares nos doentes com compromisso hepático e nos indivíduos saudáveis.

Em doentes com compromisso hepático moderado recomenda-se uma dose inicial de 10 mg de olmesartan medoxomilo, uma vez por dia, e a dose máxima não deve exceder os 20 mg, uma vez por dia. O olmesartan medoxomilo não foi avaliado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2, 4.3, 4.4).

O compromisso hepático 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 terem 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, 10 x 28 e 10 x 30 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

Menarini International Operations Luxembourg, S.A.  
1, Avenue de Gare  
L-1611 Luxemburgo

Sob licença da Daiichi Sankyo Europe GmbH

### 8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5350160 – 14 comprimidos revestidos por película, 40 mg + 12,5 mg, blister laminado de Poliamida/Alu/PVC/Alu.

Nº de registo: 5350178, - 56 comprimidos revestidos por película, 40 mg + 12,5 mg, blister laminado de Poliamida/Alu/PVC/Alu.

Nº de registo: 5350202 - 14 comprimidos revestidos por película, 40 mg + 25 mg, blister laminado de Poliamida/Alu/PVC/Alu.

Nº de registo: 5350210 - 56 comprimidos revestidos por película, 40 mg + 25 mg, blister laminado de Poliamida/Alu/PVC/Alu.

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

Data da primeira autorização: 29 de dezembro de 2010

Data da última renovação: 27 de março de 2018

### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO