

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Olsar 10 mg comprimidos revestidos por película

Olsar 20 mg comprimidos revestidos por película

Olsar 40 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Olmesartan medoxomilo

Cada comprimido revestido por película contém 10 mg de olmesartan medoxomilo.

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de olmesartan medoxomilo.

Cada comprimido revestido por película contém 40 mg de olmesartan medoxomilo.

Excipientes com efeito conhecido:

Olsar 10 mg comprimidos revestidos por película: cada comprimido revestido por película contém 61,6 mg de lactose mono-hidratada.

Olsar 20 mg comprimidos revestidos por película: cada comprimido revestido por película contém 123,2 mg de lactose mono-hidratada.

Olsar 40 mg comprimidos revestidos por película: cada comprimido revestido por película contém 246,4 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Olsar 10 e 20 mg comprimidos: cor branca, forma circular, comprimidos revestidos por película com C13 e C14 gravado num dos lados, respetivamente.

Olsar 40 mg comprimidos: cor branca, forma oval, comprimidos revestidos por película com C15 gravado num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial em adultos.

Tratamento da hipertensão em crianças e adolescentes dos 6 anos a menos de 18 anos de idade.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia:

Adultos

A dose inicial recomendada de olmesartan medoxomilo é de 10 mg uma vez por dia. Em doentes cuja tensão arterial não está adequadamente controlada com esta dose, a posologia de olmesartan medoxomilo pode ser aumentada para 20 mg uma vez por dia como dose ótima. Se for necessária uma maior redução da tensão arterial, a dose de olmesartan medoxomilo pode ser aumentada para um máximo de 40 mg uma vez por dia ou associar-se a uma terapêutica com hidroclorotiazida.

A ação anti-hipertensora do olmesartan medoxomilo é já evidente às 2 semanas de terapêutica e o efeito máximo atinge-se cerca de 8 semanas após o início da terapêutica. Deve ter-se presente este facto quando se pondera a alteração do regime posológico em qualquer doente.

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

Geralmente não é necessário um ajuste posológico em idosos (ver recomendações relativas à posologia em doentes com compromisso renal). Se for necessária a titulação para a dose máxima diária de 40 mg, a tensão arterial deve ser cuidadosamente monitorizada.

Compromisso renal

A dose máxima em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina 20-60 ml/min) é de 20 mg de olmesartan medoxomilo uma vez por dia, devido à experiência limitada com dosagens mais elevadas neste grupo de doentes. Não se recomenda a utilização de olmesartan medoxomilo em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 20 ml/min), dado que existe uma experiência limitada com este grupo de doentes (ver secções 4.4, 5.2).

Compromisso hepático

Não são necessários ajustes das doses recomendadas em doentes com compromisso hepático ligeiro. 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. É aconselhável uma monitorização cuidadosa da tensão arterial e da função renal em doentes com compromisso hepático que já estão em tratamento com diuréticos e/ou outros fármacos anti-hipertensores. Não existe experiência com olmesartan medoxomilo em doentes com compromisso hepático grave, pelo que não se recomenda a sua utilização neste grupo de doentes (ver secções 4.4 e 5.2). Olmesartan medoxomilo não deve ser usado em doentes com obstrução biliar (ver secção 4.3).

População pediátrica

Crianças e adolescentes dos 6 anos a menos de 18 anos de idade:

A dose inicial recomendada de olmesartan medoxomilo em crianças de 6 a menos de 18 anos de idade é de 10 mg de olmesartan medoxomilo uma vez por dia. Em crianças cuja pressão arterial não está adequadamente controlada com esta dose, a dose de olmesartan medoxomilo

pode ser aumentada para 20 mg uma vez por dia. Se for necessária uma redução adicional da pressão arterial, em crianças com peso ≥ 35 kg, a dose de olmesartan medoxomilo pode ser aumentada para um máximo de 40 mg. Em crianças com peso <35 kg, a dose diária não deve exceder 20 mg.

Outra população pediátrica:

A segurança e eficácia do olmesartan medoxomilo em crianças e adolescentes com idade de 1 a 5 anos ainda não foi estabelecida. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.8 e 5.1 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Olmesartan medoxomilo não deve ser utilizado em crianças com menos de 1 ano de idade devido a preocupações com a segurança e a falta de dados neste grupo etário.

Modo de administração:

A fim de facilitar a adesão à terapêutica, recomenda-se que os comprimidos de Olsar sejam tomados aproximadamente à mesma hora, todos os dias, com ou sem alimentos, por exemplo ao pequeno-almoço. O comprimido deve ser engolido com uma quantidade suficiente de líquido (por exemplo, um copo de água). O comprimido não deve ser mastigado.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

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

Obstrução biliar (ver secção 5.2).

O uso concomitante de Olsar com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min./1,73 m²) (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 olmesartan medoxomilo.

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 outros fármacos que afetam este sistema foi associado a hipotensão aguda, azotemia, oligúria ou, raramente, a insuficiência renal aguda. A possibilidade de efeitos similares com antagonistas dos recetores da angiotensina II não deve ser excluída.

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 único rim funcionante são tratados com medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Compromisso renal e transplante renal:

Recomenda-se a monitorização periódica dos níveis séricos de potássio e creatinina quando se utiliza olmesartan medoxomilo em doentes com compromisso renal. Não é recomendada a utilização de olmesartan medoxomilo em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 20 ml/min) (ver secções 4.2, 5.2). Não existe experiência com a administração de olmesartan medoxomilo em doentes submetidos a transplante renal recente ou em doentes com um compromisso renal terminal (isto é, depuração da creatinina < 12 ml/min).

Compromisso hepático:

Não existe experiência em doentes com compromisso hepático grave, pelo que a utilização de olmesartan medoxomilo neste grupo de doentes não é recomendada (ver secção 4.2 para recomendações relativas à dosagem em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado).

Hipercaliemia:

O uso de medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona pode causar hipercaliemia.

O risco, que pode ser fatal, é maior nos idosos, em doentes com insuficiência renal e em doentes diabéticos, em doentes tratados concomitantemente com outros medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio, e/ou em doentes com eventos intercorrentes.

Antes de se considerar o uso concomitante de medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, deve ser avaliada a relação benefício-risco e consideradas outras alternativas (ver também abaixo a secção “Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)”).

Os principais fatores de risco a ter em conta para a hipercaliemia são:

- Diabetes, compromisso renal, idade (>70 anos),
- Combinação com um ou mais medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona e/ou suplementos de potássio. Alguns medicamentos ou classe terapêutica de medicamentos podem provocar hipercaliemia: substitutos do sal contendo potássio, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), antagonistas dos recetores da angiotensina II, anti-inflamatórios não esteroides (incluindo os inibidores seletivos da COX-2), heparina, imunossuppressores como a ciclosporina ou o tacrolímus, trimetoprim.
- Eventos intercorrentes, em particular, desidratação, descompensação cardíaca aguda, acidose metabólica, deterioração da função renal, deterioração súbita da condição renal (por exemplo, doenças infecciosas), lise celular (por exemplo, isquemia aguda de membro, rabdomiólise, trauma extensivo).

Recomenda-se uma monitorização cuidadosa do potássio sérico em doentes de risco (ver secção 4.5).

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.

Lítio:

Como com outros antagonistas dos recetores da angiotensina II, a associação de lítio e olmesartan medoxomilo não é recomendada (ver secção 4.5).

Estenose da válvula aórtica ou mitral; cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva:

Como acontece com outros vasodilatadores, recomenda-se precaução especial em doentes que sofrem de estenose da válvula aórtica ou mitral ou de 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 olmesartan medoxomilo nestes doentes.

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 outra aparente etiologia, o tratamento com olmesartan deve ser imediatamente descontinuado e não deve ser reiniciado. Se a diarreia não melhorar na semana seguinte à descontinuação do tratamento, deve ser consultado um especialista para aconselhamento (por exemplo, um gastroenterologista).

Diferenças étnicas:

Como com todos os outros antagonistas da angiotensina II (ARA), o efeito de diminuição da tensão arterial de olmesartan medoxomilo é ligeiramente menor em doentes de raça negra do que em doentes de outras raças, possivelmente devido a uma prevalência mais elevada de casos de níveis reduzidos de renina na população negra hipertensa.

Gravidez:

Os antagonistas da angiotensina II (ARA) não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com ARA 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 ARA deve ser interrompido imediatamente, e, se apropriado, deverá ser iniciada 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 cerebrovascular isquémica pode resultar em enfarte do miocárdio ou em acidente vascular cerebral.

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros fármacos no olmesartan medoxomilo:

Outras medicações anti-hipertensoras:

O efeito de redução da tensão arterial do olmesartan medoxomilo pode ser potenciado pela utilização concomitante de outras medicações anti-hipertensoras.

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).

Suplementos de potássio e diuréticos poupadores de potássio:

Com base na experiência com a utilização de outros fármacos 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), pode causar aumento do potássio sérico (ver secção 4.4). Por conseguinte, a sua utilização concomitante não é recomendada.

Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs):

Os anti-inflamatórios não esteroides (incluindo o ácido acetilsalicílico em doses > 3 g/dia e também os inibidores da COX-2) e os antagonistas dos recetores da angiotensina II podem atuar sinergicamente por diminuição da filtração glomerular. O risco do uso concomitante de anti-inflamatórios não esteroides e de antagonistas da angiotensina II é a ocorrência de insuficiência renal aguda. Deve ser recomendada a monitorização da função renal no início do tratamento bem como a hidratação adequada do doente.

Adicionalmente, o tratamento concomitante pode diminuir o efeito anti-hipertensor dos antagonistas dos recetores da angiotensina II, conduzindo a redução parcial da sua eficácia.

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).

Outros compostos:

Após tratamento com antiácido (hidróxido de alumínio e magnésio), observou-se uma ligeira diminuição da biodisponibilidade do olmesartan. A administração concomitante de varfarina e de digoxina não teve efeito na farmacocinética do olmesartan.

Efeitos do olmesartan medoxomilo noutros fármacos:

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 com antagonistas da angiotensina II. Por conseguinte, não é recomendada a utilização concomitante de olmesartan medoxomilo e lítio (ver secção 4.4). Se a utilização concomitante for necessária é recomendada uma monitorização cuidadosa dos níveis séricos de lítio.

Outros compostos:

As substâncias que foram investigadas em estudos clínicos específicos em voluntários saudáveis incluem a varfarina, a digoxina, um antiácido (hidróxido de alumínio e magnésio), a hidroclorotiazida e a pravastatina. Não foram observadas interações clinicamente relevantes e, em particular, o olmesartan medoxomilo não teve efeito significativo na farmacocinética ou na farmacodinâmica da varfarina nem na farmacocinética da digoxina.

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. Por conseguinte, não foram conduzidos estudos de interação in vivo com inibidores e indutores conhecidos das enzimas do citocromo P450, e não são esperadas interações clinicamente relevantes entre o olmesartan e medicamentos metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 acima mencionadas.

População pediátrica:

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Não se sabe se as interações em crianças são semelhantes às dos adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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

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

A exposição a ARA durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercalemia) (ver secção 5.3 "Dados de segurança pré-clínica").

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

Amamentação:

O olmesartan é excretado no leite de ratos lactantes mas não se tem conhecimento se é excretado no leite humano. Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de Olsar durante o aleitamento, a terapêutica com Olsar não está recomendada e são preferíveis terapêuticas alternativas cujo perfil de segurança durante o aleitamento esteja estabelecido, particularmente em recém-nascidos e pré termo.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Olsar possui uma influência ligeira ou moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Podem ocorrer ocasionalmente tonturas ou fadiga em doentes submetidos a terapêutica anti-hipertensora, podendo diminuir a capacidade de reação.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento com Olsar são cefaleias (7,7%), sintomas do tipo gripal (4,0%) e tonturas (3,7%).

Em estudos de monoterapia controlados com placebo, a única reação adversa inequivocamente relacionada com o tratamento foi a ocorrência de tonturas (incidência de 2,5% com o olmesartan medoxomilo e de 0,9% com o placebo). A incidência foi também ligeiramente superior com olmesartan medoxomilo comparativamente com placebo para hipertrigliceridemia (2,0% versus 1,1%) e para creatina-fosfoquinase aumentada (1,3% versus 0,7%).

Lista tabular de reações adversas:

As reações adversas do Olsar em ensaios clínicos, estudos de segurança pós-autorização e notificações espontâneas estão resumidas na tabela abaixo.

Foi utilizada a seguinte terminologia para classificar a ocorrência das reações adversas: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$).

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitopenia	Pouco frequente
Doenças do sistema imunitário	Reações anafiláticas	Pouco frequente
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipertrigliceridemia	Frequente
	Hiperuricemia	Frequente
	Hipercalemia	Rara
Doenças do sistema nervoso	Tonturas	Frequente
	Cefaleias	Frequente
Afeções do ouvido e do labirinto	Vertigens	Pouco frequente
Cardiopatias	Angina de peito	Pouco frequente
Vasculopatias	Hipotensão	Rara
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Bronquite	Frequente
	Faringite	Frequente
	Tosse	Frequente
	Rinite	Frequente
Doenças gastrointestinais	Gastroenterite	Frequente
	Diarreia	Frequente
	Dor abdominal	Frequente
	Náuseas	Frequente
	Dispepsia	Frequente
	Vômitos	Pouco frequente
	Enteropatia semelhante a esprue (ver secção 4.4)	Muito rara
Afeções hepatobiliares	Hepatite autoimune*	Desconhecido
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Exantema	Pouco frequente
	Dermatite alérgica	Pouco frequente
	Urticária	Pouco frequente
	Erupção cutânea	Pouco frequente
	Prurido	Pouco frequente
	Angiedema	Rara
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artrite	Frequente
	Dorsalgia	Frequente
	Dor esquelética	Frequente
	Mialgia	Pouco frequente

	Espasmos musculares	Rara
Doenças renais e urinárias	Hematúria	Frequente
	Infeção do trato urinário	Frequente
	Insuficiência renal aguda	Rara
	Insuficiência renal	Rara
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor	Frequente
	Dor torácica	Frequente
	Edema periférico	Frequente
	Sintomas do tipo gripal	Frequente
	Fadiga	Frequente
	Edema facial	Pouco frequente
	Astenia	Pouco frequente
	Mal-estar	Pouco frequente
Exames complementares de diagnóstico	Letargia	Rara
	Aumento das enzimas hepáticas	Frequente
	Aumento da ureia no sangue	Frequente
	Aumento da creatina-fosfoquinase no sangue	Frequente
	Aumento da creatinina no sangue	Rara

*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.

Informação adicional em populações especiais

População pediátrica

A segurança do olmesartan medoxomilo foi monitorizada em 361 crianças e adolescentes, com idades entre 1-17 anos em 2 ensaios clínicos. Embora a natureza e gravidade dos acontecimentos adversos sejam semelhantes às dos adultos, a frequência dos seguintes acontecimentos adversos é mais elevada nas crianças:

- A epistaxe é um acontecimento adverso frequente em crianças (ou seja $\geq 1/100$, $<1/10$) que não tem sido notificado em adultos.
- Durante as 3 semanas do ensaio de dupla ocultação, a incidência de tonturas e de cefaleias emergentes do tratamento quase duplicou em crianças com 6-17 anos de idade no grupo de dose elevada de olmesartan medoxomilo.

O perfil de segurança global para o olmesartan medoxomilo em doentes pediátricos não difere de forma significativa do perfil de segurança em adultos.

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos) Nas pessoas idosas, a frequência de hipotensão aumenta ligeiramente, de rara para pouco frequente.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: +351 21 798 73 97

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

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A informação disponível relativamente à sobredosagem no humano é limitada. O efeito mais provável da sobredosagem é a hipotensão. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado e o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

Não há informação relativamente à possibilidade de diálise do olmesartan.

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. Código ATC: C09C A 08.

Mecanismo de ação / Efeitos farmacodinâmicos

O olmesartan medoxomilo é um potente antagonista seletivo dos recetores da angiotensina II (tipo AT1), ativo por via oral. Bloqueia toda a atividade da angiotensina II mediada pelos recetores AT1, independentemente da origem ou via de síntese da angiotensina II. O antagonismo seletivo em relação aos recetores da angiotensina II (AT1) 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.

A angiotensina II é a principal hormona vasoativa do sistema renina-angiotensina-aldosterona e desempenha um papel significativo na fisiopatologia da hipertensão mediado pelo recetor do tipo 1 (AT1).

Eficácia e segurança clínicas

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 do tratamento.

A administração uma vez por dia de olmesartan medoxomilo proporciona uma redução eficaz e suave da tensão arterial durante um intervalo 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 para a mesma dose total diária.

Com 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. Quando utilizado juntamente com a hidroclorotiazida, a diminuição da tensão arterial é potenciada e a administração concomitante é bem tolerada.

O efeito do olmesartan sobre a mortalidade e morbidade não está ainda estabelecido.

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.

População pediátrica

Os efeitos anti-hipertensores do olmesartan medoxomilo na população pediátrica foram avaliados num estudo de dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo em 302 doentes hipertensos com idade entre 6 a 17 anos. A população do estudo consistiu numa coorte de 112 doentes de raça negra e numa coorte racial mista de 190 doentes, incluindo 38 doentes de raça negra. A etiologia da hipertensão foi predominantemente hipertensão essencial (87% da coorte de raça negra e 67% da coorte mista). Os doentes que pesavam 20 a <35 kg foram aleatorizados para 2,5 mg (dose baixa) ou 20 mg (dose elevada) de olmesartan medoxomilo uma vez por dia e os doentes que pesavam ≥ 35 kg foram aleatorizados para 5 mg (dose baixa) ou 40 mg (dose elevada) de olmesartan medoxomilo uma vez por dia. Olmesartan medoxomilo reduziu significativamente a pressão arterial sistólica e diastólica de um modo dependente da dose ajustada ao peso. Olmesartan medoxomilo tanto em doses baixas como em doses elevadas reduziu significativamente a pressão arterial sistólica em 6,6 mmHg e 11,9 mmHg a partir da linha de base, respetivamente. Este efeito também foi observado durante as 2 semanas de fase de descontinuação aleatorizada, em que ambas as médias de pressão arterial sistólica e diastólica demonstraram uma recuperação estatisticamente significativa no grupo placebo em comparação com o grupo olmesartan medoxomilo. O tratamento foi eficaz tanto nos doentes pediátricos com hipertensão primária como nos com hipertensão secundária. Como observado nas populações adultas, as diminuições de pressão arterial foram menores nos doentes de raça negra.

No mesmo estudo, 59 doentes com idades entre 1 a 5 anos com peso ≥ 5 kg receberam 0,3 mg / kg de olmesartan medoxomilo uma vez por dia durante três semanas em fase aberta e depois foram aleatorizados para receber olmesartan medoxomilo ou placebo numa fase duplamente cega. No final da segunda semana de descontinuação do tratamento, a pressão arterial média sistólica/diastólica no vale foi 3/3 mmHg menor no grupo aleatorizado para olmesartan medoxomilo; esta diferença de pressão arterial não foi estatisticamente significativa (IC 95% -2 a 7/ -1 a 7).

Outra informação:

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

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

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II. Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética. O estudo ALTITUDE (“Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição

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 intactos não foram detetados no plasma ou excreções. A biodisponibilidade absoluta média do olmesartan na formulação de comprimidos foi de 25,6%.

O pico médio da 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 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 género.

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).

Biotransformação e eliminação

A depuração plasmática total foi de 1,3 l/h (coeficiente de variação, 19%) e foi relativamente lenta comparada com o fluxo sanguíneo hepático (cerca de 90 l/h). Após uma dose oral única de olmesartan medoxomilo marcado com ^{14}C , 10 a 16% da radioatividade administrada foi excretada na urina (a grande maioria nas 24 horas após a administração da dose) e o resto da 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.

Farmacocinética em populações especiais

População pediátrica:

A farmacocinética do olmesartan foi estudada em doentes hipertensos pediátricos com idades entre 1 e 16 anos. A depuração do olmesartan em doentes pediátricos foi semelhante à dos doentes adultos, quando ajustada pelo peso corporal.

Não há informações de farmacocinética disponíveis em doentes pediátricos com insuficiência renal.

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos):

Em doentes hipertensos, a AUC 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. Isto pode estar, pelo menos em parte, relacionado com uma redução média da função renal neste grupo de doentes.

Compromisso renal:

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

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 seus correspondentes controlos saudáveis. A fração livre de olmesartan 2 horas após administração em indivíduos saudáveis, em 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_{max} de olmesartan foram similares nos doentes com compromisso hepático e nos indivíduos saudáveis. O olmesartan medoxomilo não foi avaliado em doentes com compromisso hepático grave (ver secções 4.2, 4.4).

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_{max} e numa redução de 39% na AUC de olmesartan. Foram observados efeitos menores, reduções de 4% e de 15% na C_{max} 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

Em estudos de toxicidade crónica em ratos e cães, o olmesartan medoxomilo evidenciou efeitos semelhantes aos dos outros antagonistas dos recetores AT₁ e inibidores da ECA: ureia sanguínea (BUN) e creatinina elevadas (devido às alterações funcionais do rim causadas pelo bloqueio dos recetores AT₁), diminuição do peso cardíaco, diminuição dos parâmetros eritrocitários (eritrócitos, hemoglobina, hematócrito), indicações histológicas de lesão renal (lesões regenerativas do epitélio renal, espessamento da membrana basal, dilatação dos túbulos). Estes efeitos adversos causados pela ação farmacológica do olmesartan medoxomilo também ocorreram em ensaios pré-clínicos com outros antagonistas dos recetores AT₁ e com outros inibidores da ECA e podem ser diminuídos pela administração oral simultânea de cloreto de sódio.

Observou-se nas duas espécies, um aumento da atividade da renina plasmática e a hipertrofia/hiperplasia das células justaglomerulares do rim. Estas alterações, que são um efeito típico da classe dos inibidores da ECA e de outros antagonistas dos recetores AT₁ não têm relevância clínica aparente.

Tal como outros antagonistas dos recetores AT₁, o olmesartan medoxomilo aumentou a incidência de ruturas cromossómicas em culturas celulares *in vitro*. Não foram observados efeitos relevantes em diversos estudos *in vivo* utilizando olmesartan medoxomilo em doses orais muito elevadas até um máximo de 2000 mg/kg. Os dados globais de uma bateria extensiva de testes de genotoxicidade sugerem que é muito improvável que o olmesartan exerça efeitos genotóxicos nas condições de uso clínico.

O olmesartan medoxomilo revelou-se não carcinogénico, tanto num estudo de 2 anos realizado em ratos como em dois estudos de carcinogenicidade de 6 meses em ratinhos usando modelos transgénicos.

Em estudos de reprodução em ratos, o olmesartan medoxomilo não afetou a fertilidade e não houve qualquer evidência de efeito teratogénico. Em comum com outros antagonistas da angiotensina II, a sobrevivência da descendência diminuiu após a exposição ao olmesartan medoxomilo e observou-se dilatação pélvica renal após exposição das progenitoras na fase tardia da gestação e lactação. Em comum com outros agentes anti-hipertensores, demonstrou-se que o olmesartan medoxomilo era mais tóxico em coelhos gestantes do que em ratos gestantes, não havendo contudo qualquer indicação de efeito fetotóxico.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

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

Revestimento do comprimido
Dióxido de titânio (E 171)
Talco
Hipromelose

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem blister laminado de poliamida/alumínio/cloreto de polivinilo/alumínio.
Embalagens de 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 e 10 x 28 comprimidos revestidos por película.

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

Sob licença da Daiichi Sankyo Europe GmbH

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 4729885 - 14 comprimidos revestidos por película, 10 mg, blister laminado de poliamida/alumínio/cloreto de polivinilo/alumínio.

N.º de registo: 4729984 - 28 comprimidos revestidos por película, 10 mg, blister laminado de poliamida/alumínio/cloreto de polivinilo/alumínio.

N.º de registo: 4730081 - 56 comprimidos revestidos por película, 10 mg, blister laminado de poliamida/alumínio/cloreto de polivinilo/alumínio.

N.º de registo: 4730180 - 98 comprimidos revestidos por película, 10 mg, blister laminado de poliamida/alumínio/cloreto de polivinilo/alumínio.

N.º de registo: 4730289 - 14 comprimidos revestidos por película, 20 mg, blister laminado de poliamida/alumínio/cloreto de polivinilo/alumínio.

N.º de registo: 4730388 - 28 comprimidos revestidos por película, 20 mg, blister laminado de poliamida/alumínio/cloreto de polivinilo/alumínio.

N.º de registo: 4730487 - 56 comprimidos revestidos por película, 20 mg, blister laminado de poliamida/alumínio/cloreto de polivinilo/alumínio.

N.º de registo: 4730586 - 98 comprimidos revestidos por película, 20 mg, blister laminado de poliamida/alumínio/cloreto de polivinilo/alumínio.

N.º de registo: 4730685 - 14 comprimidos revestidos por película, 40 mg, blister laminado de poliamida/alumínio/cloreto de polivinilo/alumínio.

N.º de registo: 4730784 - 28 comprimidos revestidos por película, 40 mg, blister laminado de poliamida/alumínio/cloreto de polivinilo/alumínio.

N.º de registo: 4730883 - 56 comprimidos revestidos por película, 40 mg, blister laminado de poliamida/alumínio/cloreto de polivinilo/alumínio.

N.º de registo: 4730982 - 98 comprimidos revestidos por película, 40 mg, blister laminado de poliamida/alumínio/cloreto de polivinilo/alumínio.

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

Data da primeira autorização: 28 de julho de 2003

Data da última renovação: 15 de julho de 2008

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO