

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BENICAR®
olmesartana medoxomila



APRESENTAÇÕES

Benicar® é apresentado em embalagens com 10 ou 30 comprimidos revestidos de olmesartana medoxomila nas concentrações de 20 mg ou 40 mg.

USO ORAL USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Benicar® 20 mg contém:
olmesartana medoxomila..... 20 mg
ingredientes não ativos*q.s.p..... 1 comprimido

Cada comprimido revestido de Benicar® 40 mg contém:
olmesartana medoxomila..... 40 mg
ingredientes não ativos*q.s.p..... 1 comprimido

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Benicar® é indicado para o tratamento da hipertensão essencial (primária). Pode ser usado como monoterapia ou em combinação com outros agentes anti-hipertensivos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os efeitos anti-hipertensivos de olmesartana medoxomila foram demonstrados em sete estudos clínicos randomizados, duplos-cegos e paralelos, controlados com placebo nas fases 2 e 3. Esses estudos envolveram pacientes com hipertensão, que receberam doses crescentes de 2,5 a 80 mg por seis a 12 semanas, e mostraram reduções estatisticamente significativas da pressão arterial. Foram analisados 2.693 pacientes com hipertensão, sendo 2.145 no grupo tratado com olmesartana medoxomila e 548 no grupo tratado com placebo. A administração de olmesartana medoxomila uma vez ao dia provocou redução da PA (pressão arterial) de maneira dose-dependente e superior àquela obtida com placebo. Para a dose de 20 mg ao dia, a redução de PA sistólica (PAS) e diastólica (PAD), além do efeito do placebo, foi de 10/6 mm Hg, respectivamente (em valores absolutos -15,1 mm Hg e -12,2 mm Hg). Para a dose de 40 mg, a redução da PA sistólica e diastólica, além do efeito do placebo, foi de 12/7 mm Hg, respectivamente (-17,6 mm Hg e -13,1 mm Hg).

O percentual de pacientes com PAD controlada no grupo olmesartana medoxomila (variando de 38% a 51%) foi significativamente maior ($p < 0,001$) do que o observado com placebo (23%). O controle da PAS também foi significativamente maior ($p < 0,001$) para a olmesartana medoxomila (35% a 42%) em comparação com o placebo (16%). Os índices de resposta nos grupos olmesartana medoxomila para a PAD casual (56% a 72%) e para a PAS casual (56% a 68%) foram significativamente maiores ($p < 0,001$) do que os observados nos grupos tratados com placebo (37% e 30%). O efeito anti-hipertensivo se manteve por um período de 24 horas, com picos de resposta entre 57% e 70%. Doses de olmesartana superiores a 40 mg não apresentaram resultados adicionais significativos.

O início do efeito anti-hipertensivo ocorreu dentro de uma semana e se manifestou amplamente depois de duas semanas de tratamento.

Em pacientes tratados durante um ano ou mais, o efeito redutor da pressão arterial provocado pela olmesartana medoxomila, associada ou não à hidroclorotiazida, se manteve. Não houve evidência de taquifilaxia durante o

período de tratamento nem de efeito rebote com a retirada abrupta do medicamento após esse mesmo período.

O efeito anti-hipertensivo foi similar em ambos os sexos e em idosos acima de 65 anos. Em pacientes negros, o efeito foi menor, assim como já foi observado para outros agentes anti-hipertensivos, tais como inibidores da ECA, bloqueadores de receptor de angiotensina e betabloqueadores.

Benicar® apresenta efeito adicional na redução da pressão arterial quando associado à hidroclorotiazida.

Num estudo duplo-cego, controlado com placebo de olmesartana medoxomila (20 mg/dia) em 199 pacientes constatou-se redução significativa dos marcadores de inflamação após seis semanas de tratamento no grupo tratado com olmesartana medoxomila, independente de seu efeito anti-hipertensivo. As reduções foram: proteína C reativa ultrasensível 15,1% ($p < 0,05$), fator de necrose tumoral-alfa 8,9% ($p < 0,02$), interleucina-6 14% ($p < 0,05$) e proteína quimiotática do monócito-1 6,5% ($p < 0,01$). O acréscimo de pravastatina (20 mg/dia) aos dois grupos de tratamento não alterou o resultado dos marcadores de inflamação no grupo placebo apesar de baixar significativamente o colesterol em todos os pacientes.

Num estudo duplo-cego, comparativo de olmesartana medoxomila (40 mg/dia) com atenolol (100 mg/dia) em 100 pacientes não diabéticos constatou-se, após um ano de tratamento, redução significativa da razão parede/luz de artérias da gordura subcutânea da região glútea ($p < 0,001$) apenas no grupo tratado com olmesartana medoxomila, independente de seu efeito anti-hipertensivo.

Estudos clínicos comparativos

A eficácia da olmesartana medoxomila foi avaliada em estudos comparativos competitivos diretos com outros anti-hipertensivos: bloqueadores de receptores de angiotensina II, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores de canais de cálcio e betabloqueadores, nos quais se observou uma eficácia favorável para a olmesartana medoxomila.

Em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego com duração de 8 semanas, comparou-se a eficácia anti-hipertensiva em 578 pacientes com hipertensão leve a moderada. Esses pacientes receberam a dose inicial de olmesartana medoxomila 20 mg/dia ($n=145$), ou losartana potássica 50 mg/dia ($n=146$), ou valsartana 80 mg/dia ($n=142$), ou irbesartana 150 mg/dia ($n=145$). A redução da PAD casual obtida com olmesartana medoxomila (-11,5 mm Hg) foi significativamente superior à obtida com losartana potássica (-8,2 mm Hg), valsartana (-7,9 mm Hg) ou irbesartana (-9,9 mm Hg). As reduções da PAS casual com olmesartana medoxomila (-11,3 mm Hg), losartana potássica (-9,5 mm Hg), valsartana (-8,4 mm Hg) ou irbesartana (-11,0 mm Hg) não foram significativamente diferentes. Na avaliação feita pela MAPA, a redução na PAD com olmesartana (-8,5 mm Hg) foi significativamente maior do que as reduções obtidas com losartana potássica (-6,2 mm Hg) e valsartana (-5,6 mm Hg), apresentando uma tendência à significância em comparação com a irbesartana (-7,4 mm Hg; $p=0,087$). A redução da PAS na MAPA obtida com olmesartana (-12,5 mm Hg) foi significativamente maior do que as reduções com losartana potássica e valsartana (-9,0 e -8,1 mm Hg, respectivamente) e equivalente à redução obtida com irbesartana (-11,3 mm Hg). Uma revisão de eficácia com base no alcance das metas de PA revelou que 32,4% dos pacientes do grupo da olmesartana medoxomila alcançou a meta de $PA < 140/90$ mm Hg e 12,5% alcançou a meta mais rigorosa de $PA < 130/85$ mm Hg. Esses resultados

são, respectivamente, de duas a quatro vezes maiores do que os obtidos com a losartana potássica e valsartana.

Em outro estudo, pacientes com hipertensão leve a moderada foram distribuídos para receber a dose inicial de olmesartana medoxomila 20 mg/dia (n= 293) ou de candesartana cilexetila 8 mg/dia (n= 311). Na oitava semana de tratamento, as reduções da PA média pela MAPA em 24 horas com a olmesartana medoxomila [-9,1 mm Hg (PAD) e -12,7 mm Hg (PAS)] foram superiores às da candesartana [-7,7 mm Hg (PAD) e -11,0 mm Hg (PAS)]. Houve significância estatística na redução da PAD média em 24 horas em favor da olmesartana medoxomila (p= 0,0143).

Em outra comparação entre olmesartana medoxomila 40 mg, losartana potássica 100 mg, valsartana 160 mg e placebo (8 semanas de tratamento), o decréscimo na PAD casual foi significativamente maior com olmesartana medoxomila comparado à losartana potássica e à valsartana. A eficácia da olmesartana medoxomila na redução da PAS foi estatisticamente superior à da valsartana (reduções de -16,2 mm Hg e -13,2 mm Hg, respectivamente).

Na comparação com besilato de anlodipino e placebo (oito semanas de tratamento, n=397), a redução na PAD casual além do efeito do placebo foi de 7,2 mm Hg para olmesartana medoxomila (20 mg) e 6,5 mm Hg para besilato de anlodipino (5 mg/dia). A porcentagem de pacientes que alcançaram as metas mais exigentes (PA < 130/85 mm Hg na MAPA) foi significativamente superior no grupo tratado com olmesartana medoxomila (PAD = 48% e PAS = 33,9%) em comparação àqueles tratados com o besilato de anlodipino [PAD = 34,3% (p = 0,01) e PAS = 17,4% (p < 0,001)].

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A olmesartana medoxomila, substância ativa de Benicar[®], é descrita quimicamente como 2,3-diidroxi-2-butenil-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-2-propil-1-[p-(o-1H-tetrazol-5-il-fenil)benzil]imidazol-5-carboxilato, 2,3-carbonato cíclico. Sua fórmula empírica é C₂₉H₃₀N₆O₆.

Trata-se de um pró-fármaco que, durante a absorção pelo trato gastrointestinal, é hidrolisado para olmesartana, o composto biologicamente ativo. É um antagonista seletivo do receptor de angiotensina II subtipo AT₁.

A angiotensina II é formada a partir da angiotensina I em uma reação catalisada pela enzima conversora da angiotensina (ECA, cininase II). A angiotensina II é o principal agente pressórico do sistema renina-angiotensina, com efeitos que incluem vasoconstrição, estimulação da síntese e liberação de aldosterona, estimulação cardíaca e reabsorção renal de sódio. A olmesartana liga-se de forma competitiva e seletiva ao receptor AT₁ e impede os efeitos vasoconstritores da angiotensina II, bloqueando seletivamente sua ligação ao receptor AT₁ no músculo liso vascular. Sua ação é independente da via de síntese da angiotensina II.

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

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

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

Farmacocinética

Absorção, distribuição, metabolismo e excreção: a olmesartana medoxomila é rápida e completamente bioativada por hidrólise do éster para a olmesartana durante a absorção pelo trato gastrointestinal. Parece ser eliminada de maneira bifásica, com uma meia-vida de eliminação de seis a 15 horas. A farmacocinética da

olmesartana é linear após doses orais únicas e doses orais múltiplas maiores do que as doses terapêuticas. Os níveis no estado de equilíbrio são atingidos após as primeiras doses, e não ocorre nenhum acúmulo no plasma com a administração única diária.

Após a administração, a biodisponibilidade absoluta da olmesartana é de aproximadamente 26%. A concentração plasmática máxima (C_{max}) após a administração oral é atingida depois de aproximadamente 2 horas. Os alimentos não afetam a biodisponibilidade da olmesartana.

Após a rápida e completa conversão da olmesartana medoxomila em olmesartana durante a absorção, não há, virtualmente nenhum metabolismo adicional. O *clearance* plasmático total é de 1,3 l/h, com um *clearance* renal de 0,5-0,7 l/h. Aproximadamente de, 30% a 50% da dose absorvida é recuperada na urina, enquanto o restante é eliminado nas fezes; por intermédio da bile.

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

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

Populações especiais

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

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

Sexo: foram observadas diferenças mínimas na farmacocinética de olmesartana nas mulheres em comparação aos homens. A ASC e C_{max} foram de 10 a 15% maiores nas mulheres do que nos homens avaliados.

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

Insuficiência hepática: em comparação a voluntários sadios, observou-se um aumento de aproximadamente 48% em ASC_{0-∞} em pacientes com insuficiência hepática moderada e, em comparação aos controles equivalentes, observou-se aumento na ASC_{0-∞} de cerca de 60%.

Farmacodinâmica

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

As concentrações plasmáticas de angiotensina I, angiotensina II e a atividade de renina plasmática aumentaram após a administração única e repetida de olmesartana medoxomila a indivíduos sadios e pacientes hipertensos. A administração repetida de até 80 mg teve influência mínima sobre os níveis de aldosterona e nenhum efeito sobre o potássio sérico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Benicar[®] é contraindicado a pacientes hipersensíveis aos componentes da fórmula e durante a gravidez.

O uso de drogas que agem diretamente no sistema renina-angiotensina durante o segundo e terceiro

trimestres de gravidez foi associado com dano fetal e até morte.

Pacientes do sexo feminino em idade fértil devem ser informadas sobre as consequências da exposição a esses fármacos durante esses trimestres de gravidez e devem ser orientadas a relatar a ocorrência de gravidez imediatamente. Quando for diagnosticada a gravidez, Benicar® deve ser descontinuado o mais breve possível, e a medicação para a gestante deve ser substituída.

Não há experiência clínica de Benicar® em mulheres grávidas.

Categoria de risco na gravidez: C (primeiro trimestre)

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

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

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Função renal: em pacientes cuja função renal possa depender da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (por exemplo, pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave), o tratamento com drogas que afetam esse sistema (inibidores da enzima conversora da angiotensina e antagonistas dos receptores de angiotensina) é associado com oligúria e/ou azotemia e (raramente) insuficiência renal aguda. Resultados similares podem ocorrer em pacientes tratados com olmesartana medoxomila.

Quando pacientes com estenose unilateral ou bilateral de artéria renal são tratados com drogas que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona há risco aumentado do desenvolvimento de insuficiência renal. Apesar de não haver estudos relacionados ao uso prolongado de olmesartana medoxomila nesse grupo de pacientes, resultados semelhantes podem ser esperados.

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

Carcinogênese, mutagênese, comprometimento da fertilidade

Estudos em animais demonstraram que a olmesartana medoxomila não é um agente carcinogênico.

A olmesartana medoxomila não se mostrou clastogênica nem mutagênica *in vivo* (teste de micronúcleo em camundongos e teste de reparo de DNA não programado em ratos). A avaliação dos estudos *in vitro* com olmesartana e olmesartana medoxomila não revelou nenhum risco clinicamente significativo de mutagenicidade.

A fertilidade em ratos não foi afetada pela administração de olmesartana medoxomila.

Uso durante a lactação

A olmesartana é secretada em concentração baixa no leite de ratas lactantes, mas não se sabe se é excretada no leite humano. Devido ao potencial para eventos adversos sobre o lactente, cabe ao médico decidir entre interromper a amamentação ou o uso da olmesartana medoxomila, levando em conta a importância do medicamento para a mãe.

Uso pediátrico: a eficácia e a segurança da olmesartana medoxomila não foram estabelecidas em pacientes menores de 18 anos.

Uso geriátrico: do número total de pacientes hipertensos tratados com BENICAR® em estudos clínicos, mais de 20% tinham 65 anos de idade ou mais, enquanto que mais de 5% tinham 75 anos de idade ou mais. Nenhuma diferença geral na eficácia ou na segurança foi observada entre pacientes idosos e os mais jovens. Outras experiências clínicas relatadas não identificaram diferenças nas respostas entre os idosos e os pacientes mais jovens, porém uma sensibilidade maior de alguns indivíduos não pode ser excluída.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhuma interação medicamentosa significativa foi relatada em estudos nos quais a olmesartana medoxomila foi coadministrada com digoxina ou varfarina em voluntários saudáveis. A biodisponibilidade da olmesartana não foi significativamente alterada pela administração de antiácidos (hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio). A olmesartana medoxomila não é metabolizada pelo sistema do citocromo P450 e não tem nenhum efeito sobre as enzimas P450. Assim, não são esperadas interações com fármacos que inibem, induzem ou são metabolizados por essas enzimas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Benicar® deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da umidade.

Desde que observados os cuidados de conservação, o prazo de validade de Benicar® é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Os comprimidos de Benicar 20 mg são redondos, revestidos por uma película branca.

Os comprimidos de Benicar 40 mg são ovais, revestidos por uma película branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Normalmente, a dose inicial recomendada de Benicar® é de 20 mg uma vez ao dia, quando usado como monoterapia. Para pacientes que necessitam de redução adicional da pressão arterial, a dose pode ser aumentada para até 40 mg uma vez ao dia. Doses acima de 40 mg não aparentaram ter efeito superior.

Os pacientes devem engolir o comprimido inteiro com um pouco de água potável.

O início do efeito anti-hipertensivo usualmente se manifesta dentro de uma semana e a redução máxima da pressão arterial em geral é obtida com duas a quatro semanas de tratamento com Benicar®.

Nenhum ajuste da dose inicial é necessário para idosos, pacientes com insuficiência renal leve a moderada ou com disfunção hepática leve a moderada. Para pacientes com possível depleção de volume intravascular (por exemplo: pacientes tratados com diuréticos, particularmente aqueles com função renal diminuída), insuficiência renal grave ($CL_{CR} < 40$ ml/min) ou insuficiência hepática grave, o tratamento deve ser iniciado sob cuidadosa supervisão e uma dose inicial inferior deve ser considerada.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Nos diversos estudos realizados o tratamento com Benicar® foi bem tolerado, com uma incidência de eventos adversos similar à do placebo. Os eventos geralmente foram leves, transitórios e não tinham nenhuma relação com a dose de olmesartana medoxomila. A frequência geral de eventos adversos não teve nenhuma relação com a dose administrada. O evento adverso mais frequente (>1/100 e < 1/10) foi tontura.

Após a comercialização de Benicar®, muito raramente (incidência < 1/10000) foram relatados:

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

Sistema respiratório: tosse;

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

Pele e apêndices: rash cutâneo, prurido, edema angioneurótico e edema periférico;

Inespecífico: cefaleia, mialgia, astenia, fadiga, letargia, indisposição e reação anafilática.

Metabólico/nutricional: hiperpotassemia.

Em casos de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária –NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os dados disponíveis com relação à superdose em seres humanos são limitados. A manifestação mais provável de superdose é a hipotensão. Se ocorrer hipotensão sintomática, o tratamento de suporte deve ser iniciado. Não se sabe ainda se a olmesartana medoxomila é passível de remoção por diálise.

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

DIZERES LEGAIS

Reg. MS- 1.0454.0172

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

Registrado e fabricado por:

Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.

Alameda Xingu, 766 - Alphaville – Barueri - São Paulo

CNPJ nº 60.874.187/0001-84

Indústria Brasileira

Serviço de Apoio ao Consumidor: 0800-556596

Em caso de intoxicação ligue CEATOX: 0800-014-8110

www.daiichisankyo.com.br



Daiichi-Sankyo

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 12/04/2012.

B08

