

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO

DCI – Amlodipina + Olmesartan medoxomilo + Hidroclorotiazida

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM	PVP
5369319	Zolnor HCT	14 unidades, comprimidos revestidos por película, doseados a 5 mg + 20 mg + 12.5 mg	Menarini International Operations	11,00 €
5369327		56 unidades, comprimidos revestidos por película, doseados a 5 mg + 20 mg + 12.5 mg	Luxembourg, S.A.	35,16 €

Escalão de comparticipação: Regime Geral B (69%)

Data de Comparticipação: 19/04/2018

Estatuto quanto à dispensa: Medicamento Sujeito a Receita Médica

Medicamento Genérico: Sim ☐ Não ☒

Indicações Terapêuticas à data da avaliação:

Tratamento da hipertensão essencial.

Terapêutica adjuvante

Zolnor HCT está indicado em doentes adultos cuja tensão arterial não está adequadamente controlada com a combinação de olmesartan medoxomilo e amlodipina tomados através de uma formulação de dois componentes.

Terapêutica de substituição

Zolnor HCT está indicado como terapêutica de substituição em doentes adultos cuja tensão arterial está adequadamente controlada com a combinação de olmesartan medoxomilo, amlodipina e hidroclorotiazida, tomados através de uma formulação com dois componentes (olmesartan medoxomilo e amlodipina ou olmesartan medoxomilo e hidroclorotiazida) e uma formulação de um componente (hidroclorotiazida ou amlodipina).

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação: ver secção anterior.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida: as mesmas indicações para as quais foi solicitada avaliação (ver secção anterior).

Classificação Farmcoterapêutica: 3.4.3 Bloqueadores da entrada do cálcio; 3.4.2.2 Antagonistas dos receptores da angiotensina; 3.4.1.1 Tiazidas e análogos

Código ATC: C09D ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS, COMBINATIONS

Nota: os preços aprovados no âmbito da comparticipação e outras informações podem ser revistos periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](http://infomed.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento Zolnor HCT, amlodipina + olmesartan medoxomilo + hidroclorotiazida, apresenta equivalência terapêutica e vantagem económica na indicação em avaliação, em relação ao comparador, o conjunto dos componentes individuais incluídos na associação, nas mesmas dosagens.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

Propriedades farmacológicas

O Zolnor HCT é uma associação de um antagonista dos recetores da angiotensina II, o olmesartan medoxomilo, de um bloqueador dos canais de cálcio, o besilato de amlodipina 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.

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.

Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no [Infomed](#).

Adequação das apresentações à posologia

Cumprido o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro.

Enquadramento

Alínea d) do n.º 2 do artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, na sua atual redação:

legal	Novo medicamento que não constitua inovação terapêutica significativa, se apresentar vantagens económicas relativamente a medicamentos já comparticipados, utilizados com as mesmas finalidades terapêuticas comprovadas através da documentação entregue. Trata-se de uma associação fixa de três fármacos em que um deles não está comparticipado isoladamente (hidroclorotiazida).																																																						
Comparador selecionado	Associação fixa dupla (olmesartan + hidroclorotiazida) associada à amlodipina isolada, nas mesmas dosagens. Uma vez que não há hidroclorotiazida isolada comparticipada, a comparação efetuou-se deste modo.																																																						
Valor terapêutico acrescentado	O ensaio clínico CS8635-A-E302 (Volpe et al., 2012), de fase III, multicêntrico, multinacional, aleatorizado, efetuado em dupla ocultação, com grupos paralelos, avaliou a eficácia e segurança de terapêuticas de associação tripla de OM/AML/HCTZ (OM/AML/HCTZ 20/5/12,5 mg, 40/5/12,5 mg, 40/5/25 mg, 40/10/12,5 mg, ou 40/10/25 mg) comparativamente às terapêuticas de associação dupla OM/AML correspondentes (OM/AML 20/5 mg, 40/5 mg, ou 40/10 mg) em doentes com hipertensão ligeira a grave, após 10 semanas de tratamento. Este estudo envolveu doentes com obesidade moderada, DCV de proporções consideráveis, diabetes e fumadores. Os resultados deste estudo CS8635-A-E302 demonstraram uma contribuição positiva da adição de HCTZ 12,5 mg a OM/AML 20/5 mg, como terapêuticas de associação tripla, resultando em reduções médias estatisticamente significativas, embora moderadas, na PA na posição sentada, comparativamente às terapêuticas de OM/AML (Tabela seguinte). <table><tr><th>Tratamento</th><th>N [1]</th><th>Início [2]</th><th>Última observação efetuada na 10ª Semana [3]</th><th>Alteração da média dos MQ</th><th>Comparação de tratamentos; média dos MQ</th></tr><tr><td>OM20/AML5</td><td>337</td><td>168,4/104,0</td><td>137,1/84,1</td><td>-29,9/-20,5</td><td></td></tr><tr><td>OM20/AML5/HCTZ12,5</td><td>334</td><td>167,7/103,5</td><td>133,3/81,9</td><td>-33,2/-22,5</td><td>-3,4*/-1,9*</td></tr><tr><td>OM40/AML5</td><td>334</td><td>168,4/103,8</td><td>136,6/83,4</td><td>-30,4/-21,2</td><td></td></tr><tr><td>OM40/AML5/HCTZ12,5</td><td>336</td><td>168,7/103,9</td><td>133,4/82,1</td><td>-33,7/-22,5</td><td>-3,3*/-1,3*</td></tr><tr><td>OM40/AML5/HCTZ25</td><td>335</td><td>168,2/103,7</td><td>131,6/81,5</td><td>-35,3/-23,0</td><td>-4,9*/-1,8*</td></tr><tr><td>OM40/AML10</td><td>335</td><td>168,5/103,6</td><td>134,3/82,4</td><td>-32,8/-22,1</td><td></td></tr><tr><td>OM40/AML10HCTZ12,5</td><td>336</td><td>168,5/103,9</td><td>131,5/80,7</td><td>-35,5/-23,9</td><td>-2,7*/-1,9*</td></tr><tr><td>OM40/AML10/HCTZ25</td><td>332</td><td>168,3/103,8</td><td>130,7/80,8</td><td>-36,2/-23,8</td><td>-3,4*/-1,7*</td></tr></table> 1. N corresponde ao número de doentes com valores em ambos os pontos temporais. 2. PA inicial, definida como a média dos valores de visita, entre a visita de aleatorização e a visita anterior à visita de aleatorização. 3. 10ª Semana com a última observação efetuada foi definida com a última medição disponível durante o Período I-II.	Tratamento	N [1]	Início [2]	Última observação efetuada na 10ª Semana [3]	Alteração da média dos MQ	Comparação de tratamentos; média dos MQ	OM20/AML5	337	168,4/104,0	137,1/84,1	-29,9/-20,5		OM20/AML5/HCTZ12,5	334	167,7/103,5	133,3/81,9	-33,2/-22,5	-3,4*/-1,9*	OM40/AML5	334	168,4/103,8	136,6/83,4	-30,4/-21,2		OM40/AML5/HCTZ12,5	336	168,7/103,9	133,4/82,1	-33,7/-22,5	-3,3*/-1,3*	OM40/AML5/HCTZ25	335	168,2/103,7	131,6/81,5	-35,3/-23,0	-4,9*/-1,8*	OM40/AML10	335	168,5/103,6	134,3/82,4	-32,8/-22,1		OM40/AML10HCTZ12,5	336	168,5/103,9	131,5/80,7	-35,5/-23,9	-2,7*/-1,9*	OM40/AML10/HCTZ25	332	168,3/103,8	130,7/80,8	-36,2/-23,8	-3,4*/-1,7*
Tratamento	N [1]	Início [2]	Última observação efetuada na 10ª Semana [3]	Alteração da média dos MQ	Comparação de tratamentos; média dos MQ																																																		
OM20/AML5	337	168,4/104,0	137,1/84,1	-29,9/-20,5																																																			
OM20/AML5/HCTZ12,5	334	167,7/103,5	133,3/81,9	-33,2/-22,5	-3,4*/-1,9*																																																		
OM40/AML5	334	168,4/103,8	136,6/83,4	-30,4/-21,2																																																			
OM40/AML5/HCTZ12,5	336	168,7/103,9	133,4/82,1	-33,7/-22,5	-3,3*/-1,3*																																																		
OM40/AML5/HCTZ25	335	168,2/103,7	131,6/81,5	-35,3/-23,0	-4,9*/-1,8*																																																		
OM40/AML10	335	168,5/103,6	134,3/82,4	-32,8/-22,1																																																			
OM40/AML10HCTZ12,5	336	168,5/103,9	131,5/80,7	-35,5/-23,9	-2,7*/-1,9*																																																		
OM40/AML10/HCTZ25	332	168,3/103,8	130,7/80,8	-36,2/-23,8	-3,4*/-1,7*																																																		

* Estatisticamente significativo, com base no valor de $p < 0,05$, comparativamente à terapêutica de associação dupla correspondente.

AML = besilato de amlodipina; HCTZ = hidroclorotiazida; MQ = mínimos quadrados; OM = olmesartan medoxomilo

A redução da tensão arterial é independente do índice de massa corporal ($IMC \geq 30$ kg/m² ou $IMC < 30$ kg/m²), apresentando assim vantagem no caso de indivíduos obesos (Roth *et al.*, 2013), e é também independente da idade do indivíduo, permitindo reduções estatisticamente significativas tanto em indivíduos com idade <65 anos, como em indivíduos ≥ 65 anos. Esta redução estatisticamente significativa e independente da idade mantém-se ainda para ambos os grupos etários na presença de co-morbilidades como a diabetes, doença renal crónica ou DCV crónica (idade <65 anos: $p < 0,0001$; idade ≥ 65 anos: $p < 0,0004$) (Lewin *et al.*, 2013).

A associação de OM, AML e HCTZ é uma das mais reconhecidas pelas normas atuais orientadoras da ESH/ESC (Mancia *et al.*, 2013) e JNC8. Porém, tal não significa que tenha de ser numa associação fixa. De facto, existe alguma desvantagem pelo facto da impossibilidade de flexibilizar as doses dos fármacos da associação tripla.

As associações triplas de fármacos antihipertensivos com mecanismos de ação diferentes, como acontece com a associação em análise (amlodipina + olmesartan + hidroclorotiazida), têm maior eficácia que as associações duplas (de la Sierra e Barrios, 2012) e melhoram a adesão à terapêutica (Bramlage *et al.*, 2014b), conduzindo a um maior número de doentes hipertensos controlados (Epstein *et al.*, 2013). Alguns estudos, como por exemplo o de Bramlage *et al.*, em 2014a, demonstram esta eficácia para a associação tripla em análise, sem prejuízo da segurança.

Não foi submetido qualquer estudo comparando a associação olmesartan medoxomilo + amlodipina + hidroclorotiazida com o conjunto dos componentes individuais incluídos na associação. Contudo, face ao acima descrito considerou-se razoável aceitar pelo menos a equivalência da associação olmesartan medoxomilo + amlodipina + hidroclorotiazida em relação ao comparador, o conjunto dos componentes individuais incluídos na associação, nas mesmas dosagens.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

**Termos de
comparação**

Posologia média diária

Tipo de análise	Análise comparativa de preços
Vantagem económica	Procedeu-se a uma análise comparativa de preços entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o medicamento Zolnor HCT é inferior ao custo da terapêutica alternativa.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento Zolnor HCT
2. Angeli et al., Fixed-dose combination therapy in hypertension: cons. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2012; 19(2): 51-4.
3. Bangalore et al. Fixed-Dose Combinations Improve Medication Compliance: A Meta-Analysis. The American Journal of Medicine 2007; 120: 713-719.
4. Bramlage et al., Safety and effectiveness of a fixed-dose combination of olmesartan, amlodipine, and hydrochlorothiazide in clinical practice. Vasc Health Risk Manag. 2014a;11:1 -8.
5. Bramlage et al., Clinical impact of patient adherence to a fixed-dose combination of olmesartan, amlodipine and hydrochlorothiazide. Clin Drug Investig. 2014b;34 (6): 403-11.
6. Chrysant SG, Effectiveness of the fixed-dose combination of olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in patients stratified by age, race and diabetes, CKD and chronic CVD. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2013; 11(9): 1115-24.
7. Lewin AJ, Izzo Jr JL, Melino M, Lee J, Fernandez V, Heyrman R. Combined Olmesartan, Amlodipine, and Hydrochlorothiazide Therapy in Randomized Patients with Hypertension: A Subgroup Analysis of the TRINITY Study by Age. Drugs Aging (2013) 30:549–560.
8. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journaldoi:10.1093/eurheartj/eh151. Published June 14, 2013.
9. Volpe M, Rump LC, Ammentorp B, Laeis P. Efficacy and Safety of Triple Antihypertensive Therapy with the Olmesartan/Amlodipine/Hydrochlorothiazide Combination. Clin Drug Investig 2012; 32 (10): 649-664.