

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olmedie 10 mg compresse rivestite con film
Olmedie 20 mg compresse rivestite con film
Olmedie 40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVE

Olmedie 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di olmesartan medoxomil.

Olmedie 20 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di olmesartan medoxomil.

Olmedie 40 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di olmesartan medoxomil.

Eccipienti con effetto noto:

10 mg

Ogni compressa contiene 57,50 mg di lattosio monoidrato.

20 mg

Ogni compressa contiene 115,00 mg di lattosio monoidrato

40 mg

Ogni compressa contiene 230,00 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

10 mg: compresse rivestite con film, bianche, rotonde, leggermente biconvesse, con inciso su un lato della compressa il marchio S1; diametro della compressa: 6,5 mm; spessore: 2,4 mm – 3,4 mm.

20 mg: compresse rivestite con film, bianche, rotonde, leggermente biconvesse, con inciso su un lato della compressa il marchio S2; diametro della compressa: 8 mm; spessore: 3,4 mm – 4,5 mm.

40 mg: compresse rivestite con film, bianche, ovali, biconvesse, con inciso su un lato della compressa il marchio S3; dimensioni della compressa: 13x8 mm; spessore: 4,3 mm – 5,5 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale negli adulti.

Trattamento dell'ipertensione in bambini e adolescenti da 6 a meno di 18 anni di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

La dose iniziale raccomandata di olmesartan medoxomil è di 10 mg una volta al giorno. Nei pazienti con una pressione sanguigna non adeguatamente controllata a questo dose, la dose di olmesartan medoxomil può essere aumentata a 20 mg una volta al giorno come dosaggio ottimale. Se è richiesta una aggiuntiva riduzione della pressione sanguigna, la dose di olmesartan medoxomil può essere aumentata a 40 mg al giorno o può essere aggiunta una terapia con idroclorotiazide.

L'effetto anti-ipertensivo di olmesartan medoxomil è raggiunto sostanzialmente entro 2 settimane dall'inizio della terapia e raggiunge il livello massimo dopo circa 8 settimane dall'inizio della terapia. Questo deve essere tenuto a mente quando si considera un cambiamento del regime di dosaggio per ciascun paziente.

Persone anziane (65 anni e oltre)

Generalmente non è richiesto un adattamento del dosaggio nelle persone anziane (vedere sotto per le raccomandazioni sul dosaggio nei pazienti con insufficienza renale). Se è richiesta una titolazione fino ad un massimo di 40 mg al giorno, la pressione del sangue deve essere monitorata attentamente.

Pazienti con insufficienza renale

La dose massima nei pazienti con insufficienza renale da media a moderata (clearance della creatinina di 20 – 60 ml/min) è 20 mg di olmesartan medoxomil una volta al giorno, a causa della limitata esperienza di dosaggi più alti in questo gruppo di pazienti. L'utilizzo di olmesartan medoxomil nei pazienti con insufficienza renale severa (clearance della creatinina di < 20 ml/min) non è raccomandata, poiché c'è solo una limitata esperienza in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.4, 5.2).

Pazienti con insufficienza epatica

Non è richiesta una raccomandazione sull'adattamento della dose per i pazienti con lieve insufficienza epatica. Nei pazienti con insufficienza epatica moderata, è raccomandata una dose iniziale di 10 mg di olmesartan medoxomil una volta al giorno e la dose massima non deve superare 20 mg una volta al giorno. E' consigliato un attento monitoraggio della pressione sanguigna e della funzionalità renale nei pazienti con insufficienza-compromissione renale che hanno già ricevuto diuretici e/o altri agenti anti-ipertensivi. Non c'è esperienza di olmesartan medoxomil nei pazienti con insufficienza epatica grave, pertanto l'uso non è raccomandato in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Olmesartan medoxomil non deve essere utilizzato nei pazienti con ostruzione biliare (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti da 6 a meno di 18 anni di età

La dose raccomandata iniziale di olmesartan medoxomil nei bambini da 6 a meno di 18 anni di età è 10 mg di olmesartan medoxomil una volta al giorno. Nei bambini in cui non si ottiene un adeguato controllo della pressione a questa dose, la dose di olmesartan medoxomil può essere aumentata a 20 mg una volta al giorno. Se è richiesta un'addizionale riduzione della pressione, nei bambini con peso > 35 kg la dose di olmesartan medoxomil può essere aumentata fino ad un massimo di 40 mg. Nei bambini con peso < 35 kg, la dose giornaliera non deve superare i 20 mg.

Altra popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di olmesartan medoxomil in bambini da 1 a 5 anni di età non sono state stabilite. I dati attualmente disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1 ma non possono essere fatte raccomandazioni sulla posologia.

Olmesartan medoxomil non deve essere utilizzato in bambini sotto 1 anno di età a causa di problemi di sicurezza ed assenza di dati per questo gruppo di età.

Metodo di somministrazione

Al fine di assicurare la compliance, è raccomandato che le compresse di Olmedie vengano assunte circa alla

stessa ora ogni giorno, con o senza cibo, per esempio durante la colazione. La compressa deve essere deglutita con una quantità sufficiente di liquido (per esempio un bicchiere d'acqua). La compressa non deve essere masticata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Ostruzione biliare (vedere paragrafo 5.2).

L'uso concomitante di Olmesartan HCS con prodotti contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito o insufficienza renale ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Deplezione del volume intravascolare

Può verificarsi ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose, nei pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio causate da dosi elevate di diuretici, dieta iposodica, diarrea o vomito. Tali condizioni devono essere corrette prima della somministrazione di olmesartan medoxomil.

Altre condizioni con stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone:

Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzione renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad esempio pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con altri farmaci che influenzano questo sistema è stato associato ad ipotensione acuta, azotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta. La possibilità di effetti simili non può essere esclusa con antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Iperensione renovascolare:

Esiste un aumento del rischio di ipotensione grave e insufficienza renale quando pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria a un singolo rene funzionante, sono trattati con farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Insufficienza renale e trapianto renale:

Quando olmesartan medoxomil viene usato in pazienti con insufficienza renale, si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico e dei livelli di creatinina. L'uso di olmesartan medoxomil non è raccomandato nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina $< 20 \text{ ml/min}$) (vedere paragrafi 4.2, 5.2). Non ci sono esperienze di somministrazione di olmesartan medoxomil in pazienti con un recente trapianto di rene o in pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale (per esempio clearance della creatinina $< 12 \text{ ml/min}$).

Insufficienza epatica:

Non c'è esperienza in pazienti con insufficienza epatica grave e pertanto non è raccomandato l'uso di olmesartan medoxomil in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafo 4.2 per le raccomandazioni di dosaggio nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata).

Iperpotassiemia:

L'uso di medicinali che influenzano il sistema renina-angiotensina-aldosterone può causare iperpotassiemia. Il rischio, che può essere fatale, è aumentato nelle persone anziane, in pazienti con insufficienza renale e nei pazienti diabetici, nei pazienti trattati contemporaneamente con altri medicinali che possono aumentare i livelli di potassio, e/o nei pazienti con eventi intercorrenti.

Prima di considerare l'uso concomitante di farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, deve essere valutato il rapporto rischio beneficio e considerate altre alternative.

I principali fattori di rischio da considerare per iperpotassiemia sono:

- diabete, insufficienza renale, età (> 70 anni).
- associazione con uno o più altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone e/o integratori di potassio. Alcuni medicinali o una classe terapeutica di medicinali possono provocare

una iperpotassiemia: sostituti del sale contenenti potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, farmaci anti-infiammatori non steroidei (compresi selettivi della COX-2 inibitori), eparina, immunosoppressori come ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim.

- eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica, peggioramento della funzionalità renale, improvviso peggioramento delle condizioni renali (per es. malattie infettive), lisi cellulare (per es. ischemia acuta degli arti, rabdomiolisi, trauma esteso).

Si raccomanda un primo controllo del potassio sierico nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.5).

Litio:

Come per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, la combinazione con litio e olmesartan medoxomil non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Stenosi della valvola aortica o mitrale; cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva:

Come con altri vasodilatatori, si raccomanda particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi della valvola aortica o mitrale, o cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Aldosteronismo primario:

Generalmente i pazienti con iperaldosteronismo primario non rispondono ai farmaci antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di olmesartan medoxomil non è raccomandato in questi pazienti.

Enteropatia di tipo Sprue:

In rari casi molto gravi, è stata riportata pochi mesi o anni dopo l'inizio del trattamento diarrea cronica con significativa perdita di peso nei pazienti trattati con olmesartan, probabilmente causata da una reazione localizzata di ipersensibilità ritardata. Le biopsie intestinali dei pazienti spesso hanno dimostrato atrofia dei villi. Se un paziente sviluppa questi sintomi durante il trattamento con olmesartan, si devono escludere altre eziologie. Si deve prendere in considerazione la sospensione di olmesartan medoxomil nei casi in cui non viene identificata nessun'altra eziologia. Nei casi in cui i sintomi scompaiono e viene confermata dalla biopsia una enteropatia di tipo Sprue, il trattamento con olmesartan non deve essere ripreso.

Differenze etniche:

Come tutti gli altri antagonisti dell'angiotensina II, l'effetto ipotensivo di olmesartan medoxomil è inferiore nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti non di razza nera, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione ipertesa nera.

Gravidanza:

Gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRAs) non devono essere assunti durante la gravidanza. A meno che la terapia continuativa con AIIRA sia considerata essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono ricorrere ad un trattamento anti-ipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRAs deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Altro:

Come con qualsiasi agente ipertensivo, un'eccessiva diminuzione della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica e malattia cerebrovascolare ischemica può causare infarto del miocardio o ictus.

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS):

Ci sono prove che l'uso concomitante di ACE-inibitori, bloccanti del recettore angiotensina II o aliskiren aumentano il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzione renale (inclusa insufficienza renale acuta). Il doppio blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, bloccanti del recettore angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, questo deve avvenire solo sotto la

supervisione di uno specialista e soggetto ad un frequente ed attento monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e i bloccanti del recettore angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Olmedie contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

Non è noto se le interazioni nei bambini siano simili a quelle degli adulti.

Effetti di altri medicinali su olmesartan medoxomil:

Integratori di potassio e diuretici risparmiatori di potassio:

Sulla base dell'esperienza con l'uso di altri farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri farmaci che possono aumentare i livelli sierici di potassio (ad esempio l'eparina) può portare ad aumenti di potassio sierico (vedere paragrafo 4.4). Tale uso concomitante non è pertanto raccomandato.

Altri farmaci antipertensivi:

L'effetto ipotensivo di olmesartan medoxomil può essere aumentato dall'uso concomitante di altri farmaci antipertensivi.

Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS):

I FANS (compreso l'acido acetilsalicilico a dosi > 3 g/die e anche inibitori COX-2) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II possono agire sinergicamente diminuendo la filtrazione glomerulare. Il rischio dell'uso concomitante di FANS e antagonisti dell'angiotensina II è il verificarsi di insufficienza renale acuta. Devono essere raccomandati il monitoraggio della funzionalità renale all'inizio del trattamento nonché la normale idratazione del paziente.

Inoltre, il trattamento concomitante può ridurre l'effetto anti-ipertensivo degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, che porta alla loro parziale perdita di efficacia.

Colesevelam agente sequestrante acidi biliari:

La somministrazione concomitante di colesevelam cloridrato, agente sequestrante acidi biliari, riduce l'esposizione sistemica e il picco della concentrazione plasmatica ed il t_{1/2}. La somministrazione di olmesartan medoxomil almeno 4 ore prima di colesevelam cloridrato ha diminuito l'effetto di interazione farmacologica. Deve essere considerata la somministrazione di olmesartan medoxomil almeno 4 ore prima della dose di colesevelam cloridrato (vedere paragrafo 5.2).

Altri composti:

Dopo il trattamento con antiacido (idrossido di magnesio alluminio), è stata osservata una modesta riduzione della biodisponibilità di olmesartan. La somministrazione concomitante di warfarin e digossina non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di olmesartan.

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS):

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, bloccanti del recettore angiotensina II o aliskiren è associata ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente con effetto RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Effetti di olmesartan medoxomil su altri medicinali:

Litio:

Sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della tossicità durante la somministrazione concomitante di litio con inibitori dell'enzima di conversione e antagonisti dell'angiotensina II. Pertanto l'uso di olmesartan medoxomil e di litio in combinazione non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4). Se l'uso dell'associazione fosse necessario, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Altri composti:

I composti che sono stati sperimentati in specifici studi clinici su volontari sani comprendono warfarin, digossina, un antiacido (idrossido di magnesio alluminio), idroclorotiazide e pravastatina. Non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti e in particolare olmesartan medoxomil non ha avuto effetti significativi sulla farmacocinetica o la farmacodinamica di warfarin o sulla farmacocinetica della digossina.

Olmesartan non ha avuto effetti inibitori clinicamente rilevanti *in vitro* sul citocromo umano P450 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4, e non ha avuto effetti di induzione o ne ha avuti minimi sulle attività del citocromo P450 del ratto. Quindi non sono stati condotti studi di interazione *in vivo* con noti inibitori del citocromo P450 e induttori, e non si aspettano interazioni clinicamente rilevanti tra olmesartan e farmaci metabolizzati dai suddetti enzimi del citocromo P450.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di AIIRAs non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di AIIRAs è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; comunque un piccolo aumento del rischio non può essere escluso. Mentre non ci sono dati epidemiologici controllati sul rischio con AIIRAs, possono esistere rischi simili per questa classe di farmaci. A meno che la terapia con AIIRA sia considerata essenziale, pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono ricorrere ad un trattamento anti-ipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRAs deve essere immediatamente interrotto e, se appropriata, deve essere iniziata una terapia alternativa.

L'esposizione alla terapia con AIIRA durante il secondo e terzo trimestre è nota per indurre tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardata ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia). (vedere paragrafo 5.3.).

In caso di esposizione ad AIIRAs si sono verificati a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente monitorati per ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Olmesartan è escreto nel latte materno dei ratti, ma non è noto se olmesartan sia escreto nel latte umano. Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Olmedie durante l'allattamento, Olmesartan HCS non è raccomandato e sono preferibili trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente quando si allatta un neonato o un bambino prematuro.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare ed utilizzare macchinari

Olmedie ha un'influenza minima o moderata sulla capacità di guidare e sull'utilizzo di macchinari. Occasionalmente possono verificarsi capogiri o stanchezza in pazienti che assumono una terapia anti-

ipertensiva, che possono compromettere la capacità di reagire.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza:

Le reazioni avverse maggiormente riportate durante il trattamento con olmesartan medoxomil sono mal di testa (7,7 %), sintomi simil-influenzali (4,0 %) e capogiri (3,7 %).

In studi in monoterapia controllati con placebo, l'unica reazione avversa che è stata inequivocabilmente correlata al trattamento con il farmaco è stata il capogiro (2,5% di incidenza con olmesartan e 0,9% con placebo).

L'incidenza è stata anche un pò più alto su olmesartan rispetto al placebo per ipertrigliceridemia (2,0 % contro 1,1 %) e per creatinfosfochinasi rialzato (1,3% contro 0,7%).

Tabella delle reazioni avverse:

Le reazioni avverse derivate negli studi clinici su olmesartan medoxomil, studi di sicurezza post-autorizzazione e le segnalazioni spontanee sono riassunte nella tabella seguente.

Esse sono elencate per classificazione di Sistemi e Organi e classificate in base alla frequenza utilizzando la convenzione seguente: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $<1/10$); non comune ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$); molto raro ($<1/10,000$); non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

MedDRA Classificazione per Sistemi e Organi	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica	Non comune
Patologie del metabolismo e della nutrizione	Ipertrigliceridemia	Comune
	Iperuricemia	Comune
	Iperpotassiemia	Raro
Patologie del sistema nervoso	Capogiri	Comune
	Mal di testa	Comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini	Non comune
Patologie cardiache	Angina pectoris	Non comune
Disturbi vascolari	Ipotensione	Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Bronchite	Comune
	Faringite	Comune
	Tosse	Comune
	Rinite	Comune
Patologie gastrointestinali	Gastroenterite	Comune
	Diarrea	Comune
	Dolore addominale	Comune
	Nausea	Comune
	Dispepsia	Comune
	Vomito	Non comune
	Enteropatia di tipo Sprue (vedere paragrafo 4.4)	Molto raro
Patologie epatobiliari	Epatite autoimmune*	Non nota
Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo	Esantema	Non comune
	Dermatite allergica	Non comune
	Orticaria	Non comune
	Eritema	Non comune

	Prurito	Non comune
	Angioedema	Raro
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Artrite	Comune
	Mal di schiena	Comune
	Dolore scheletrico	Comune
	Mialgia	Non comune
	Spasmo muscolare	Raro
Disordini renali e urinari	Ematuria	Comune
	Infezione del tratto urinario	Comune
	Insufficienza renale acuta	Raro
	Insufficienza renale	Raro
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore	Comune
	Dolore al petto	Comune
	Edema periferico	Comune
	Sintomi simil influenzali	Comune
	Stanchezza	Comune
	Edema facciale	Non comune
	Astenia	Non comune
	Malessere	Non comune
	Letargo	Raro
Indagini	Aumento degli enzimi epatici	Comune
	Aumento di urea nel sangue	Comune
	Aumento della creatinina fosfochinasi nel sangue	Comune
	Aumento della creatinina nel sangue	Raro

*Dopo l'immissione in commercio sono stati segnalati casi di epatite autoimmune con una latenza che variava da pochi mesi ad anni, i quali si sono risolti dopo la sospensione di olmesartan.

Sono stati riportati singoli casi di rhabdmiolisi in associazione temporale con l'assunzione di antagonisti dell'angiotensina II.

Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali

Negli anziani la frequenza di ipotensione è lievemente aumentata da rara a non comune.

Popolazione pediatrica:

La sicurezza di olmesartan è stata monitorata in 361 bambini e adolescenti, di età compresa tra 1-17 anni nel corso di 2 studi clinici. Mentre la natura e la gravità degli eventi avversi sono simili a quelle degli adulti, la frequenza dei seguenti è maggiore nei bambini:

- Epistassi è una reazione avversa comune nei bambini (per es. $\geq 1/100$ a $< 1/10$) che non è stata riportata negli adulti.
- Durante le tre settimane di uno studio a doppio cieco, l'incidenza del trattamento ha fatto emergere vertigini e mal di testa quasi raddoppiate in bambini di età 6-17 anni nel gruppo ad alta dose di olmesartan.

Il profilo di sicurezza complessivo per olmesartan nei pazienti pediatrici non differisce in modo significativo dal profilo di sicurezza negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili solo poche informazioni sul sovradosaggio nell'uomo. L'effetto più probabile di sovradosaggio è l'ipotensione. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere attentamente controllato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto.

Non sono disponibili informazioni in merito alla dializzabilità di olmesartan.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti del recettore dell'angiotensina II; codice ATC: C09CA08.

Meccanismo di azione/effetti farmacodinamici

Olmesartan medoxomil è un potente, efficace per via orale, selettivo per il recettore angiotensina II (tipo AT₁). Si ritiene che blocchi tutti gli effetti dell'angiotensina II mediati da recettore AT₁, indipendentemente dalla fonte o dalla via di sintesi dell'angiotensina II.

L'antagonismo selettivo del recettore dell'angiotensina II (AT₁) risulta in un aumento dei livelli di renina nel plasma e di concentrazione di angiotensina I e angiotensina II, e una certa diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone.

L'angiotensina II è il primo ormone vasoattivo del sistema renina-angiotensina-aldosterone e gioca un ruolo significativo nella fisiopatologia dell'ipertensione attraverso il recettore tipo 1 (AT₁).

Efficacia e sicurezza clinica

Nell'ipotensione, olmesartan medoxomil provoca una duratura e dose dipendente riduzione della pressione arteriosa. Non c'è stata alcuna evidenza di ipotensione da prima dose, di tachifilassi durante il trattamento a lungo termine, o effetto rebound dopo la sospensione della terapia.

La mono-somministrazione giornaliera di olmesartan medoxomil fornisce una riduzione effettiva e regolare della pressione arteriosa durante l'intervallo di dosaggio di 24 ore. Il dosaggio giornaliero ha provocato riduzioni simili della pressione sanguigna come due somministrazioni al giorno alla stessa dose giornaliera totale.

Con trattamento continuo, la massima riduzione della pressione sanguigna viene raggiunta in 8 settimane dopo l'inizio della terapia, anche se una parte sostanziale degli effetti ipotensivi viene già osservato dopo 2 settimane di trattamento. Quando viene utilizzato insieme con idroclorotiazide, la riduzione della pressione arteriosa è additivo e la co-somministrazione è ben tollerata.

L'effetto di olmesartan sulla mortalità e morbilità non è ancora noto.

Lo studio Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) su 4447 pazienti con diabete tipo 2, normo-albuminuria e almeno un ulteriore fattore di rischio cardiovascolare, ha indagato se il trattamento con olmesartan potrebbe ritardare l'insorgenza della microalbuminuria. Durante la durata media di follow-up di 3,2 anni, i pazienti hanno ricevuto olmesartan o placebo in aggiunta ad altri agenti antipertensivi, ad eccezione di ACE-inibitori o ARBs.

Per l'endpoint primario, lo studio ha dimostrato una significativa riduzione del rischio nel tempo di insorgenza della microalbuminuria, a favore di olmesartan. Dopo adattamento per le differenze BP questa riduzione del rischio non era statisticamente significativa. L' 8,2% (178 su 2160) dei pazienti nel gruppo olmesartan e il 9,8% (210 su 2139) nel gruppo placebo ha sviluppato microalbuminuria.

Per gli endpoint secondari, gli eventi cardiovascolari si sono verificati in 96 pazienti (4,3%) con olmesartan e in 94 pazienti (4,2%) con il placebo. L'incidenza di mortalità cardiovascolare era più alta con olmesartan rispetto al trattamento con placebo (15 pazienti (0,7%) rispetto a 3 pazienti (0,1%)), nonostante tassi simili per ictus non fatale (14 pazienti (0,6%) vs. 8 pazienti (0,4%)), non fatale infarto miocardico (17 pazienti (0,8%) vs 26 pazienti (1,2%)) e la mortalità non-cardiovascolare (11 pazienti (0,5%) vs 12 pazienti (0,5%)). La mortalità complessiva con olmesartan è stata numericamente aumentata (26 pazienti (1,2%) vs 15 pazienti (0,7%)), che è stata guidata soprattutto da un maggior numero di eventi cardiovascolari fatali.

Lo studio Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) ha studiato gli effetti di olmesartan sugli esiti renali e cardiovascolari in 577 pazienti diabetici randomizzati giapponesi e cinesi con diabete di tipo 2 conclamato. Durante un follow-up mediano di 3,1 anni, i pazienti hanno ricevuto olmesartan o placebo in aggiunta ad altri antipertensivi, compresi gli ACE-inibitori.

L'endpoint composito primario (tempo al primo evento del raddoppio della creatinina sierica, malattia renale allo stadio terminale, per tutte le cause di morte) si è verificato in 116 pazienti nel gruppo olmesartan (41,1%) e 129 pazienti nel gruppo placebo (45,4%) (HR 0,97 (95% CI 0,75-1,24); p = 0,791). L'endpoint composito cardiovascolare secondario si è verificato in 40 pazienti trattati con olmesartan (14,2%) e 53 pazienti trattati con placebo (18,7%). Questo endpoint cardiovascolare composito comprendeva: morte cardiovascolare in 10 (3,5%) pazienti trattati con olmesartan rispetto al 3 (1,1%) trattati con placebo, la mortalità generale 19 (6,7%) contro il 20 (7,0%), ictus non fatale 8 (2,8%) rispetto a 11 (3,9%) e non fatale infarto miocardico 3 (1,1%) rispetto al 7 (2,5%), rispettivamente.

Due grandi studi randomizzati controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VANEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso in combinazione di un ACE inibitore con un bloccante del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto su pazienti con una storia di malattia cardiovascolare e cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 accompagnato da un evidente danno d'organo. VANEPHRON-D è stato uno studio su pazienti con diabete mellito di tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno mostrato effetti benefici su esiti renali e/o cardiovascolari e sulla mortalità, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, insufficienza renale acuta e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Date le loro proprietà farmacodinamiche simili, questi risultati sono rilevanti anche per altri ACE inibitori e i bloccanti del recettore dell'angiotensina II.

Gli ACE inibitori e i bloccanti del recettore dell'angiotensina II non devono pertanto essere utilizzati in concomitanza nei pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio dell'aggiunta di aliskiren ad una terapia standard con un ACE inibitore o un bloccante del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia cronica renale, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumento del rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus erano entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati segnalati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Popolazione pediatrica:

L'effetto anti-ipertensivo di olmesartan medoxomil sulla popolazione pediatrica è stato valutato in uno studio randomizzato, a doppio cieco, controllato con placebo in 302 pazienti ipertesi di età compresa tra 6 e 17 anni. La popolazione coinvolta nello studio era costituita da una coorte di 112 pazienti neri e una coorte razziale mista di 190 pazienti, di cui 38 neri. L'eziologia dell'ipertensione era prevalentemente ipertensione essenziale (87% della coorte nera e 67% della coorte mista). I pazienti che pesavano tra 20 e <35 kg sono stati randomizzati a 2,5 mg (dose bassa) o 20 mg (dose alta) di olmesartan medoxomil una volta al giorno e i pazienti che pesavano ≥35 kg stati randomizzati a 5 mg (dose bassa) o 40 mg (dose alta) di olmesartan medoxomil una volta al giorno.

Olmesartan medoxomil ha ridotto significativamente la pressione sanguigna sia sistolica che diastolica in modo dose dipendente a seconda del peso. Olmesartan medoxomil sia a basse dosi che ad alte dosi ha ridotto

significativamente la pressione sistolica rispettivamente di 6,6 e 11,9 mmHg rispetto al basale. Questo effetto è stato osservato anche durante la fase di interruzione di due settimane, dove la pressione media sia sistolica che diastolica hanno mostrato un recupero nel gruppo trattato con placebo in confronto a quello trattato con olmesartan medoxomil.

Il trattamento è risultato efficace in entrambi, pazienti pediatrici con ipertensione primaria e secondaria. Come osservato nella popolazione adulta, la riduzione della pressione del sangue è risultata inferiore nella popolazione nera.

Nello stesso studio, 59 pazienti di età compresa tra 1 e 5 anni che pesavano ≥ 5 kg hanno ricevuto 0,3 mg/kg di olmesartan medoxomil una volta al giorno per tre settimane in una fase aperta e di seguito sono stati randomizzati a ricevere olmesartan medoxomil o placebo in uno studio in doppio cieco. Alla fine della seconda settimana di interruzione, la media della pressione sanguigna sistolica/diastolica a valle era di 3,3 mmHg più bassa nel gruppo randomizzato con olmesartan medoxomil; questa differenza nella pressione sanguigna non è stata statisticamente significativa (95% C.I. -2 a 7/-1 a 7).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Olmesartan medoxomil è un profarmaco. Esso viene rapidamente convertito nel metabolita farmacologicamente attivo, olmesartan, da parte delle esterasi nella mucosa intestinale e nel sangue portale durante l'assorbimento dal tratto gastrointestinale.

Non è stato rilevato olmesartan medoxomil integro o la catena laterale intatta di medoxomil nel plasma o negli escrementi. La biodisponibilità assoluta media di olmesartan da una formulazione in compresse è stata del 25,6%.

Il picco medio di concentrazione plasmatica (C_{max}) di olmesartan è stato raggiunto entro circa 2 ore dopo dosaggio orale con olmesartan medoxomil, e la concentrazione plasmatica di olmesartan è aumentata approssimativamente in modo lineare con un aumento della dose singola orale fino a circa 80 mg.

Il cibo ha avuto un effetto minimo sulla biodisponibilità di olmesartan e pertanto olmesartan medoxomil può essere somministrato con o senza cibo.

Non sono state osservate differenze rilevanti nella farmacocinetica dell'olmesartan correlate al genere.

Olmesartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche (99,7%), ma le potenziali interazioni di spostamento del legame clinicamente significativo con le proteine tra olmesartan e altri farmaci somministrati in concomitanza e fortemente legati è bassa (come confermato dalla mancanza di un'interazione clinicamente significativa tra olmesartan e warfarin). Il legame di olmesartan con le cellule del sangue è trascurabile. Il volume medio di distribuzione dopo somministrazione per via endovenosa è basso (16-29 l).

Biotrasformazione ed eliminazione

La clearance plasmatica totale era tipicamente 1,3 l/h (CV, 19%) ed è stata relativamente lenta rispetto al flusso sanguigno epatico (circa 90 l/h). A seguito di una singola dose orale di ^{14}C -marcato olmesartan, il 10 - 16% della radioattività somministrata è stata escreta nelle urine (la grande maggioranza entro 24 ore dalla somministrazione) e il resto della radioattività riscontrata è stata escreta con le feci.

Sulla base della disponibilità sistemica del 25,6%, si può calcolare che l'olmesartan assorbito viene controllato da entrambi escrezione renale (circa 40%) ed escrezione epatobiliare (circa 60%). Tutta la radioattività riscontrata è stata identificata come olmesartan. Non è stato rilevato nessun altro metabolita significativo. Il riciclo enteroepatico di olmesartan è minimo. Dal momento che una grande percentuale di olmesartan è escreta per via biliare, è controindicato l'uso in pazienti con ostruzione biliare (vedere paragrafo 4.3).

L'emivita terminale di eliminazione di olmesartan varia tra 10 e 15 ore dopo dosaggi orali multipli. Lo steady

state è stato raggiunto dopo le prime poche dosi e non è risultato evidente nessun ulteriore accumulo dopo 14 giorni di dosi ripetute. La clearance renale è stata approssimativamente di 0,5 – 0,7 l/h è risultata indipendente dalla dose.

Farmacocinetica nelle popolazioni speciali

Anziani (65 anni di età e oltre):

Nei pazienti ipertesi, l'AUC allo steady state era aumentata di circa il 35% negli anziani (65 – 75 anni) e di circa il 44% nelle persone più anziane (≥ 75 anni) in confronto con gruppi di pazienti di età inferiore. Questo può essere in parte collegato ad una diminuzione della funzionalità renale media in questo gruppo di pazienti.

Insufficienza renale:

Nei pazienti con insufficienza renale, l'AUC allo steady state è aumentata del 62%, 82% e del 179% nei pazienti con insufficienza renale lieve, moderata e grave, rispettivamente, in confronto ai controlli sani (vedere paragrafi 4.2, 4.4).

Insufficienza epatica:

Dopo somministrazione singola per via orale, i valori di AUC di olmesartan erano rispettivamente il 6% e il 65% più alti nei pazienti con lieve e moderata insufficienza epatica, rispetto ai loro corrispondenti controlli sani. La frazione non legata di olmesartan dopo 2 ore la somministrazione in soggetti sani, nei pazienti con insufficienza epatica lieve e nei pazienti con insufficienza epatica moderata era rispettivamente 0,26%, 0,34% e 0,41%. A seguito di somministrazione ripetuta nei pazienti con insufficienza epatica moderata, l'AUC media di olmesartan è risultata ancora superiore di circa il 65% rispetto ai controlli sani corrispondenti. La media dei valori di C_{max} di olmesartan sono risultati simili nei soggetti con insufficienza renale e in quelli sani. L'olmesartan medoxomil non è stato valutato nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.4).

Popolazione pediatrica:

La farmacocinetica di olmesartan è stata studiata nei pazienti pediatrici ipertesi di età tra 1 e 16 anni. La clearance di olmesartan nei pazienti pediatrici è risultata simile a quella dei pazienti adulti quando adattata al peso corporeo.

Non sono disponibili informazioni farmacocinetiche nei pazienti pediatrici con insufficienza renale.

Interazione farmacologica

Colesevelam agente sequestrante acidi biliari:

La somministrazione concomitante di 40 mg di olmesartan e 3750 mg di colesevelam cloridrato in soggetti sani ha comportato la riduzione del 28% nella C_{max} e la riduzione del 39% della AUC di olmesartan. Effetti minori di riduzione, 4% e 15%, rispettivamente nella C_{max} e nella AUC, sono stati osservati quando olmesartan è stato somministrato 4 ore prima di colesevelam cloridrato. L'emivita di eliminazione di olmesartan è stata ridotta del 50-52% a prescindere dal fatto che fosse somministrato in concomitanza o 4 ore prima di colesevelam cloridrato (vedere paragrafo 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità cronica su ratti e cani, l'olmesartan medoxomil ha mostrato effetti simili ad altri antagonisti del recettore AT_1 e ACE-inibitori: aumento di urea nel sangue (BUN) e di creatinina (attraverso i cambiamenti funzionali ai reni causati dal blocco dei recettori AT_1); riduzione del peso del cuore; riduzione dei parametri dei globuli rossi (eritrociti, emoglobina, ematocrito); indicazioni istologiche di danno renale (lesioni rigenerative dell'epitelio renale, ispessimento della membrana basale, dilatazione dei tubuli). Questi effetti avversi causati dall'azione farmacologica di olmesartan medoxomil si sono verificati anche in studi preclinici su altri antagonisti del recettore AT_1 e gli ACE-inibitori e possono essere ridotti con la somministrazione orale simultanea di cloruro di sodio.

In entrambe le specie, sono stati osservati un aumento dell'attività della renina plasmatica ed ipertrofia / iperplasia delle cellule iuxtaglomerulari del rene. Questi cambiamenti, che sono un effetto tipico della classe

degli ACE-inibitori e di altri antagonisti del recettore AT₁, sembrerebbero non avere alcuna rilevanza clinica.

Come altri antagonisti del recettore AT₁, olmesartan medoxomil è stato scoperto capace di aumentare l'incidenza di rotture cromosomiche in colture cellulari *in vitro*. Non sono stati osservati effetti rilevanti in diversi studi *in vivo* con olmesartan medoxomil ad altissime dosi orali fino a 2000 mg/kg. I dati complessivi di una prova completa di genotossicità suggeriscono che olmesartan è molto improbabile che eserciti effetti genotossici in condizioni di uso clinico.

Olmesartan medoxomil non è risultato cancerogeno, né nei ratti in uno studio di due anni, né nei topi quando testato in due studi di cancerogenesi di 6 mesi utilizzando modelli transgenici.

In studi sulla riproduzione nei ratti, olmesartan medoxomil non ha influenzato la fertilità e non vi è stata alcuna evidenza di un effetto teratogeno. In comune con altri antagonisti dell'angiotensina II, la sopravvivenza della prole è stata ridotta in seguito all'esposizione a olmesartan medoxomil ed è stata osservata dilatazione pelvica del rene dopo l'esposizione delle madri in gravidanza e durante l'allattamento. In comune con altri agenti antipertensivi, olmesartan medoxomil ha dimostrato di essere più tossico per i conigli in stato di gravidanza rispetto alle ratte gravide, tuttavia, non c'è stata alcuna indicazione di un effetto fetotossico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina
Lattosio monoidrato
Idrossipropilcellulosa basso-sostituita
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Titanio diossido
Talco
Macrogol 3000
Alcol polivinilico

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede condizioni particolari di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters (OPA/Al/ foglio PVC, foglio Al - opaco): 28 e 30 compresse rivestite con film in una scatola.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LABORATORIO FARMACEUTICO CT S.r.l. – Via Dante Alighieri, 71 - 18038 Sanremo (IM) Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 045005016 - "10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 045005028 - "20 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 045005030 - "40 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 045005042 - "10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 045005055 - "20 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 045005067 - "40 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27/01/2018

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO