

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLPREZIDE 20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film  
OLPREZIDE 20 mg/25 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Olprezide 20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film:  
ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di olmesartan medoxomil e 12,5 mg di idroclorotiazide

Olprezide 20 mg/25 mg compresse rivestite con film:  
ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di olmesartan medoxomil e 25 mg di idroclorotiazide

Eccipienti con effetti noti:

Olprezide 20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 110,7 mg di lattosio monoidrato

Olprezide 20 mg/25 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 98,2 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Olprezide 20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film di colore giallo-rossastro, di forma rotonda, 8,5 mm, con impressa su di un lato, la sigla C22

Olprezide 20 mg/25 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film di colore rosa, di forma rotonda, 8,5 mm, con impressa su di un lato, la sigla C24

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

Olprezide, associazione fissa, è indicato in pazienti adulti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da olmesartan medoxomil da solo.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

## **Adulti**

Olprezide è indicato in quei pazienti in cui la pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dalla monoterapia con olmesartan medoxomil alla dose di 20 mg e non deve essere impiegato come terapia iniziale. Olprezide è somministrato una volta al giorno, a digiuno o a stomaco pieno.

Quando clinicamente appropriato, può essere considerato il passaggio diretto dalla monoterapia con olmesartan medoxomil 20 mg all'associazione fissa, considerando che l'effetto antipertensivo di olmesartan medoxomil è massimo in circa 8 settimane dall'inizio della terapia (vedere paragrafo 5.1). Si raccomanda un aggiustamento della dose delle singole componenti.

L'associazione di olmesartan medoxomil 20 mg e idroclorotiazide 12,5 mg può essere somministrata in quei pazienti in cui la pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dalla monoterapia ottimale con olmesartan medoxomil 20 mg.

L'associazione di olmesartan medoxomil 20 mg e idroclorotiazide 25 mg può essere somministrata in quei pazienti in cui la pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dalla terapia con l'associazione di olmesartan medoxomil 20 mg e idroclorotiazide 12,5 mg.

## **Anziani (65 anni o più)**

Negli anziani è raccomandata la stessa posologia dell'associazione utilizzata negli adulti.

## **Alterata funzionalità renale**

Quando si somministra Olprezide in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina compresa tra 30 e 60 ml/min) si suggerisce di controllare periodicamente la funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4). Olprezide è controindicato in pazienti con compromissione della funzionalità renale di grado severo (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

## **Alterata funzionalità epatica**

Olprezide deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4, 5.2). Nei pazienti con compromissione epatica moderata, la dose iniziale raccomandata di olmesartan medoxomil è di 10 mg una volta al giorno e la dose massima non deve superare i 20 mg una volta al giorno. Nei pazienti con compromissione epatica che assumono diuretici e/o altri medicinali antipertensivi si consiglia un attento monitoraggio della pressione arteriosa e della funzionalità renale. Non vi è esperienza dell'uso di olmesartan medoxomil in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica. Olprezide non deve essere utilizzato in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.3, 5.2), colestasi e ostruzione biliare (vedere paragrafo 4.3).

## **Popolazione pediatrica**

La sicurezza e l'efficacia di Olprezide nei bambini e adolescenti sotto i 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### **Modo di somministrazione**

La compressa deve essere deglutita con una sufficiente quantità di liquido (per esempio un bicchiere d'acqua). La compressa non deve essere masticata e deve essere assunta ogni giorno alla stessa ora.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi, ad uno qualsiasi degli eccipienti (elencati nel paragrafo 6.1) o ad altre sostanze sulfonamido-derivate (poiché idroclorotiazide è un medicinale sulfonamido-derivato).

Compromissione della funzionalità renale di grado severo (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min).

Ipotassiemia refrattaria, ipercalcemia, iponatremia e iperuricemia sintomatica.

Compromissione epatica di grado severo, colestasi e patologie biliari ostruttive.

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

L'uso concomitante di Olprezide con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare  $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### **Deplezione del volume intravascolare:**

Nei pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio causate da dosi elevate di diuretici, ridotto apporto sodico con la dieta, diarrea o vomito, può verificarsi ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose. Tali condizioni devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con Olprezide.

#### **Altre condizioni legate alla stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone:**

Nei pazienti il cui tono vascolare e la cui funzionalità renale dipendano principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad esempio, pazienti con insufficienza cardiaca congestizia di grado severo o affetti da malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con medicinali che intervengano su questo sistema è stato associato a ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, in rari casi, insufficienza renale acuta.

#### **Ipertensione renovascolare:**

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria afferente al singolo rene funzionante, trattati con medicinali che intervengano sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, esiste un rischio accentuato di ipotensione ed insufficienza renale di grado severo.

**Alterata funzionalità renale e trapianto renale:**

Olprezide non deve essere impiegato in pazienti con severa compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Non sono necessari aggiustamenti posologici in pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata (clearance della creatinina  $\geq$  30 ml/min e  $<$  60 ml/min). Tuttavia, in questi pazienti Olprezide deve essere somministrato con cautela e si raccomanda di controllare periodicamente i livelli sierici di potassio, creatinina ed acido urico. Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale può verificarsi iperazotemia associata all'uso dei diuretici tiazidici. Se si evidenzia una progressiva compromissione renale, è necessaria una attenta rivalutazione della terapia, prendendo in considerazione la sospensione del diuretico. Non esiste esperienza di somministrazione di Olprezide in pazienti sottoposti di recente a trapianto renale.

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'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, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

**Alterata funzionalità epatica:**

Non vi è al momento esperienza con olmesartan medoxomil in pazienti con compromissione grave della funzionalità epatica. Inoltre, lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico durante la terapia con tiazidi possono indurre coma epatico in pazienti con alterata funzionalità epatica o epatopatia progressiva. Pertanto, si deve esercitare cautela in pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.2). L'impiego di Olprezide è controindicato in pazienti con compromissione epatica severa, colestasi o ostruzione biliare (vedere paragrafi 4.3, 5.2).

**Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva:**

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

**Aldosteronismo primario:**

I pazienti con aldosteronismo primario non rispondono generalmente ai medicinali antipertensivi che agiscono mediante l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di Olprezide non è raccomandato in questi pazienti.

**Effetti metabolici ed endocrini:**

La terapia con tiazidi può alterare la tolleranza al glucosio. Nei pazienti diabetici possono essere richiesti aggiustamenti posologici dell'insulina o degli ipoglicemizzanti orali (vedere paragrafo 4.5). Un diabete mellito latente può diventare manifesto durante la terapia con tiazidi.

L'aumento dei livelli di colesterolo e trigliceridi è un noto effetto indesiderato associato alla terapia con diuretici tiazidici. In alcuni pazienti che ricevono la terapia tiazidica può verificarsi iperuricemia o gotta.

#### **Squilibrio elettrolitico:**

Come per tutti i pazienti in terapia con diuretici, vanno effettuate periodiche determinazioni degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati.

Le tiazidi, inclusa idroclorotiazide, possono causare squilibrio idrico o elettrolitico (includendo ipopotassiemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica). Segni di allarme di squilibrio idrico o elettrolitico sono secchezza della mucosa orale, sete, debolezza, letargia, sopore, irrequietezza, dolore o crampi muscolari, stanchezza muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali come nausea o vomito (vedere paragrafo 4.8).

Il rischio di ipopotassiemia è maggiore in pazienti con cirrosi epatica, in pazienti con diuresi rapida, in pazienti che ricevano inadeguato apporto orale di elettroliti ed in pazienti che ricevano terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5). Al contrario, a causa dell'antagonismo dei recettori dell'angiotensina II (AT-1) di olmesartan medoxomil contenuto in Olprezide, può intervenire iperpotassiemia, specialmente in presenza di compromissione della funzionalità renale e/o scompenso cardiaco e diabete mellito. Si raccomanda un adeguato controllo del potassio sierico nei pazienti a rischio. I diuretici risparmiatori di potassio, i supplementi di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio e gli altri prodotti medicinali che possono indurre incremento dei livelli sierici del potassio (come l'eparina) devono essere somministrati con cautela in concomitanza all'assunzione di Olprezide (vedere paragrafo 4.5).

Non vi è evidenza che olmesartan medoxomil riduca o prevenga l'iponatremia indotta da diuretici. Il deficit di cloruri è generalmente lieve e, di solito, non richiede trattamento.

Le tiazidi possono ridurre l'escrezione urinaria del calcio e causare lieve ed intermittente incremento del calcio sierico in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio. Una ipercalcemia può essere una manifestazione di un iperparatiroidismo occulto. Le tiazidi devono essere sospese prima di effettuare un'analisi per la funzionalità paratiroidea.

E' stato dimostrato che le tiazidi aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, con possibile ipomagnesemia.

Nei pazienti edematosi, in corso di esposizione ad alte temperature atmosferiche può verificarsi iponatremia da diluizione.

#### **Litio:**

Come con altri medicinali contenenti antagonisti del recettore dell'angiotensina II e tiazidi in associazione, la somministrazione concomitante di litio ed Olprezide non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

#### **Enteropatia simil-sprue:**

In casi molto rari gravi, in pazienti in trattamento con olmesartan da pochi mesi o anni è stata riportata diarrea cronica con significativa perdita di peso, causata probabilmente da una reazione localizzata di ipersensibilità ritardata. Le biopsie intestinali dei pazienti hanno spesso messo in evidenza atrofia dei villi. Se un paziente manifesta questi sintomi in corso di

trattamento con olmesartan, in assenza di altre eziologie evidenti, il trattamento con olmesartan deve essere immediatamente sospeso e non deve essere ripreso. Se la diarrea non migliora entro una settimana dalla sospensione del trattamento deve essere consultato uno specialista (per esempio un gastroenterologo).

**Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma secondario ad angolo chiuso:**

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, può causare una reazione idiosincrasica, con conseguente effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono l'insorgenza acuta di diminuita acuità visiva o dolore oculare e si verificano in genere entro poche ore o settimane dall'inizio della terapia. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario prevede di interrompere idroclorotiazide più rapidamente possibile. Un rapido intervento medico o chirurgico potrebbero essere presi in considerazione se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina.

**Cancro della pelle non melanoma**

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

**Differenze etniche:**

Come con tutti gli altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II, l'effetto antipertensivo di olmesartan medoxomil è alquanto inferiore nei pazienti di etnia nera, probabilmente a causa della maggiore prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione ipertesa di etnia nera.

**Test antidoping:**

L'idroclorotiazide contenuta in questo medicinale può determinare positività di alcuni test antidoping.

**Gravidanza:**

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il

trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

**Altro:**

In presenza di arteriosclerosi generalizzata, e nei pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cerebrovascolare ischemica vi è sempre il rischio che la riduzione eccessiva della pressione arteriosa possa causare infarto miocardico o ictus.

Reazioni di ipersensibilità ad idroclorotiazide possono insorgere in pazienti con o senza anamnesi di allergia o asma bronchiale, ma sono più frequenti con tali riscontri anamnestici.

E' stata riportata esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico con l'impiego di diuretici tiazidici.

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi su base ereditaria 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 di interazione**

##### **Potenziali interazioni con olmesartan medoxomil e idroclorotiazide**

###### ***Uso concomitante non raccomandato***

###### ***Litio:***

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della sua tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e, raramente, con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Inoltre, la clearance renale del litio è ridotta dalle tiazidi e, di conseguenza, il rischio di tossicità da litio può essere aumentato. Pertanto, l'uso di Olprezide e di litio in associazione non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4). Nel caso si ritenga necessario l'uso concomitante, si raccomanda un attento controllo dei livelli sierici di litio.

###### ***Uso concomitante che richiede cautela***

###### ***Baclofene***

Può verificarsi potenziamento dell'effetto antipertensivo.

###### ***Farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS)***

I FANS, ad esempio l'acido acetilsalicilico (>3 g/die), i COX-2 inibitori e i FANS non selettivi, possono ridurre l'effetto antipertensivo dei diuretici tiazidici e degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

In alcuni pazienti con compromissione della funzionalità renale (ad esempio pazienti disidratati o anziani con funzionalità renale compromessa), la somministrazione concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di inibitori della cicloossigenasi può determinare ulteriore deterioramento della funzionalità renale, compresa la possibile insufficienza renale acuta, usualmente reversibile. Pertanto, tale

associazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve prendere in considerazione il controllo della funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento concomitante e periodicamente nel corso di questo.

### ***Uso concomitante da valutare***

#### *Amifostina*

Può verificarsi potenziamento dell'effetto antipertensivo.

#### *Altri medicinali antipertensivi:*

L'effetto ipotensivo causato da Olprezide può essere aumentato dall'impiego concomitante di altri medicinali antipertensivi.

#### *Alcool, barbiturici, stupefacenti o antidepressivi*

Può verificarsi potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

### **Potenziali interazioni con olmesartan medoxomil:**

#### ***Uso concomitante non raccomandato***

ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren

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

#### *Medicinali che influenzano i livelli di potassio:*

Sulla base dell'esperienza dell'impiego di altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina, l'impiego concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, di integratori di potassio, di sostituti del sale contenenti potassio o di altri medicinali in grado di determinare un aumento dei livelli del potassio sierico (ad esempio eparina, ACE-inibitori) può causare un aumento del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4). Qualora vengano prescritti medicinali in grado di agire sui livelli di potassio in associazione ad Olprezide, si consiglia il controllo dei livelli plasmatici di potassio.

#### *Colesevelam, sequestrante degli acidi biliari*

La somministrazione concomitante del colesevelam cloridrato, sequestrante degli acidi biliari, riduce l'esposizione sistemica, la concentrazione massima plasmatica e il t<sub>1/2</sub> di olmesartan. La somministrazione di olmesartan medoxomil almeno 4 ore prima del colesevelam cloridrato riduce l'effetto di questa interazione farmacologica. Deve essere presa in considerazione la somministrazione di olmesartan medoxomil almeno 4 ore prima della dose di colesevelam cloridrato (vedere paragrafo 5.2).

#### *Informazioni aggiuntive*

Dopo il trattamento con antiacidi (alluminio magnesio idrossido) è stata osservata una modesta riduzione della biodisponibilità di olmesartan.

Olmesartan medoxomil non ha effetti significativi sulla farmacocinetica o sulla farmacodinamica del warfarin o sulla farmacocinetica della digossina.

La somministrazione concomitante di olmesartan medoxomil e pravastatina non determina effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica delle due sostanze in soggetti sani.

Olmesartan non possiede effetti inibitori clinicamente rilevanti sugli enzimi del citocromo P450 umano 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 in vitro, mentre gli effetti di induzione sul citocromo P450 del ratto sono minimi o assenti. Non sono da attendersi interazioni clinicamente rilevanti tra olmesartan e medicinali metabolizzati dai succitati enzimi del citocromo P450.

### **Potenziali interazioni con idroclorotiazide:**

#### ***Uso concomitante non raccomandato***

##### *Medicinali che influenzano i livelli di potassio:*

L'effetto di deplezione potassica dell'idroclorotiazide (vedere paragrafo 4.4) può essere potenziato dalla somministrazione concomitante di altri medicinali associati a perdita di potassio e ipopotassiemia (ad esempio altri diuretici che determinano potassiuria, lassativi, corticosteroidi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica o derivati dell'acido salicilico). Pertanto, tale uso concomitante non è raccomandato.

#### ***Uso concomitante che richiede cautela***

##### *Sali di calcio*

I diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio per diminuzione della loro escrezione. Se devono essere prescritti supplementi di calcio, i livelli sierici di calcio devono essere controllati e la posologia del calcio aggiustata di conseguenza.

##### *Colestiramina e resine di colestipolo*

L'assorbimento di idroclorotiazide viene compromesso in presenza di resine a scambio anionico.

##### *Glicosidi della digitale*

L'ipopotassiemia o l'ipomagnesemia indotta da tiazidici possono favorire la comparsa di aritmie cardiache indotte da digitale.

##### *Medicinali che risentono delle alterazioni della potassemia*

Si raccomanda di effettuare il controllo periodico del potassio sierico e dell'ECG quando Olprezide viene somministrato in concomitanza con medicinali che risentono delle alterazioni della potassiemia (ad esempio glicosidi della digitale e antiaritmici), o con i seguenti medicinali (inclusi alcuni antiaritmici) che possono indurre torsioni di punta (tachicardia ventricolare), in quanto l'ipopotassiemia è un fattore predisponente per le torsioni di punta (tachicardia ventricolare):

- antiaritmici di classe Ia (ad esempio chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- antiaritmici di classe III (ad esempio amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)

- alcuni antipsicotici (ad esempio tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo)
- altri (ad esempio bepridile, cisapride, difemanile, eritromicina ev, alofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacin, terfenadina, vincamina ev).

*Miorilassanti non depolarizzanti (ad esempio tubocurarina)*

L'effetto dei miorilassanti non depolarizzanti può essere potenziato dall'idroclorotiazide.

*Medicinali anticolinergici (ad esempio atropina, biperiden)*

Aumento della biodisponibilità dei diuretici tiazidici dovuto a riduzione della motilità gastrointestinale e del tempo di svuotamento gastrico.

*Medicinali antidiabetici (medicinali orali e insulina)*

Il trattamento con un diuretico tiazidico può influenzare la tolleranza al glucosio. Possono essere richiesti aggiustamenti posologici dei medicinali antidiabetici (vedere paragrafo 4.4).

*Metformina*

La metformina deve essere impiegata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta dalla possibile insufficienza renale funzionale legata ad idroclorotiazide.

*Beta bloccanti e diazossido*

L'effetto iperglicemizzante dei beta bloccanti e del diazossido può essere aumentato dalle tiazidi.

*Amine pressorie (noradrenalina)*

L'effetto delle amine pressorie può essere ridotto.

*Medicinali usati nel trattamento della gotta (per esempio probenecid, sulfinpirazone e allopurinolo)*

Può essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali uricosurici, poiché idroclorotiazide può aumentare il livello sierico dell'acido urico. Può essere necessario un aumento del dosaggio di probenecid o sulfinpirazone. La somministrazione concomitante di un diuretico tiazidico può aumentare l'incidenza di reazioni da ipersensibilità ad allopurinolo.

*Amantadina*

Le tiazidi possono aumentare il rischio di reazioni avverse da amantadina.

*Medicinali citotossici (ad esempio ciclofosfamide, metotressato)*

Le tiazidi possono ridurre l'escrezione renale di medicinali citotossici e potenziare i loro effetti mielosoppressivi.

*Salicilati*

In caso di somministrazione di alte dosi di salicilati, idroclorotiazide può aumentare l'effetto tossico dei salicilati sul sistema nervoso centrale.

*Metildopa*

Sono stati segnalati casi isolati di anemia emolitica dopo uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.

#### *Ciclosporina*

Il trattamento concomitante con ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicanze simil-gottose.

#### *Tetracicline*

La somministrazione concomitante di tetracicline e tiazidici incrementa il rischio di aumento dei livelli di urea indotto da tetracicline. Questa interazione probabilmente non si verifica con doxiciclina.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### **Gravidanza (vedere paragrafo 4.3):**

A causa degli effetti in gravidanza dei principi attivi di questa associazione, l'uso di Olprezide non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di Olprezide è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Olmesartan medoxomil

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II è controindicato durante il secondo e il 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; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

L'esposizione ad antagonisti del recettore dell'angiotensina II durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia). (vedere anche paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").

Se dovesse verificarsi esposizione ad antagonisti del recettore dell'angiotensina II dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto antagonisti del recettore dell'angiotensina II devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Idroclorotiazide

L'esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi condotti su animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo di azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione fetoplacentare e causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbo dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere impiegata nell'edema gestazionale, nell'ipertensione gravidica o preeclampsia a causa del rischio di deplezione del volume plasmatico e ipoperfusione placentare, senza effetti favorevoli sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere impiegata per l'ipertensione essenziale in donne incinte eccetto quelle rare situazioni in cui nessun altro trattamento possa essere usato.

#### **Allattamento:**

##### Olmesartan medoxomil

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Olprezide durante l'allattamento, l'uso di Olprezide non è raccomandato e si devono preferire terapie alternative con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento specialmente in caso di neonati o prematuri

##### Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è escreta nel latte umano in piccole quantità. Alti dosaggi di tiazidi, comportando intensa diuresi, possono inibire la produzione di latte. L'uso di Olprezide non è raccomandato durante l'allattamento. Se si usa Olprezide durante l'allattamento le dosi devono essere mantenute più basse possibile.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Olprezide esercita una lieve o moderata influenza sulla capacità di guidare i veicoli e sull'uso di macchinari. Capogiri o sintomi di affaticamento, in grado di compromettere la capacità di reazione, possono manifestarsi occasionalmente nei pazienti che seguono una terapia antipertensiva.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse più comunemente riportate in corso di trattamento con Olprezide sono la cefalea (2,9%), i capogiri (1,9%) e la stanchezza (1,0%).

L'idroclorotiazide può causare o aggravare una deplezione di liquidi che può condurre a squilibrio elettrolitico (vedere paragrafo 4.4).

In studi clinici cui hanno partecipato 1155 pazienti che hanno ricevuto l'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide a dosaggi di 20/12,5 mg o 20/25 mg e 466 pazienti che hanno ricevuto placebo per periodi fino a 21 mesi, la frequenza complessiva di reazioni avverse alla associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide è stata simile a quella relativa al placebo. Anche le interruzioni del trattamento dovute a reazioni avverse

sono state simili per olmesartan medoxomil/idroclorotiazide 20/12,5 mg – 20/25 mg (2%) e per placebo (3%). La frequenza di reazioni avverse nel gruppo olmesartan medoxomil/idroclorotiazide in totale rispetto al placebo non è sembrata essere correlata all'età (<65 anni verso ≥65 anni), al sesso o al gruppo etnico, benché la frequenza di capogiri sia stata lievemente superiore nei pazienti di età ≥ a 75 anni.

Inoltre, la tollerabilità di Olprezide ad alte dosi è stata valutata in studi clinici condotti in 3709 pazienti che hanno ricevuto olmesartan medoxomil in associazione con idroclorotiazide alle dosi di 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg.

Le reazioni avverse osservate con Olprezide negli studi clinici, negli studi di tollerabilità post-autorizzazione e le segnalazioni spontanee sono riportate nella tabella sottostante, così come le reazioni avverse indotte dai singoli componenti olmesartan medoxomil e idroclorotiazide basate sul profilo di tollerabilità di queste sostanze.

Per classificare la frequenza delle reazioni avverse è stata impiegata la seguente terminologia: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100 a <1/10); non comune (≥ 1/1.000 a <1/100); rara (≥ 1/10.000 a <1/1.000), molto rara (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere determinata sulla base dei dati disponibili).

Classificazione MeDRA per Organi e Sistemi	Reazioni avverse	Frequenza		
		Olprezide	Olmesartan	HCTZ
Infezioni e infestazioni	Scialoadeniti			Rara
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)			Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia aplastica			Rara
	Depressione midollare			Rara
	Anemia emolitica			Rara
	Leucopenia			Rara
	Neutropenia/ Agranulocitosi			Rara
	Trombocitopenia		Non comune	Rara
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni anafilattiche		Non comune	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia			Non comune
	Glicosuria			Comune
	Ipercalcemia			Comune
	Ipercolesterolemia	Non comune		Molto comune
	Iperglicemia			Comune
	Iperpotassemia		Rara	

	Ipertrigliceridemia	Non comune	Comune	Molto comune
	Iperuricemia	Non comune	Comune	Molto comune
	Ipocloremia			Comune
	Alcalosi ipocloremica			Molto rara
	Ipopotassemia			Comune
	Ipomagnesemia			Comune
	Iponatriemia			Comune
	Iperamilasemia			Comune
Disturbi psichiatrici	Apatia			Rara
	Depressione			Rara
	Irrequietezza			Rara
	Disturbi del sonno			Rara
Patologie del sistema nervoso	Stato confusionale			Comune
	Convulsioni			Rara
	Disturbi della coscienza (come perdita di coscienza)	Rara		
	Capogiri/sensazione di testa vuota	Comune	Comune	Comune
	Cefalea	Comune	Comune	Rara
	Perdita di appetito			Non comune
	Parestesie			Rara
	Capogiri posturali	Non comune		
	Sonnolenza	Non comune		
	Sincope	Non comune		
	Patologie dell'occhio	Riduzione della lacrimazione		
Offuscamento transitorio della vista				Rara
Peggioramento di miopia preesistente				Non comune
Miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso				Non nota
Effusione coroidale				Non nota
Xantopsia				Rara
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini	Non comune	Non comune	Rara
Patologie cardiache	Angina pectoris		Non comune	
	Aritmie cardiache			Rara

	Palpitazioni	Non comune		
Patologie vascolari	Embolia			Rara
	Ipotensione	Non comune	Rara	
	Angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)			Rara
	Ipotensione ortostatica	Non comune		Non comune
	Trombosi			Rara
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Bronchite		Comune	
	Tosse	Non comune	Comune	
	Dispnea			Rara
	Polmonite interstiziale			Rara
	Faringite		Comune	
	Edema polmonare			Rara
	Distress respiratorio			Non comune
	Rinite		Comune	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Non comune	Comune	Comune
	Costipazione			Comune
	Diarrea	Non comune	Comune	Comune
	Dispepsia	Non comune	Comune	
	Irritazione gastrica			Comune
	Gastroenterite		Comune	
	Meteorismo			Comune
	Nausea	Non comune	Comune	Comune
	Pancreatite			Rara
	Ileo paralitico			Molto rara
	Vomito	Non comune	Non comune	Comune
	Enteropatia simil-sprue (vedere paragrafo 4.4)		Molto rara	
Patologie epato-biliari	Colecistite acuta			Rara
	Ittero (ittero colestatico intraepatico)			Rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Dermatite allergica		Non comune	

	Reazioni anafilattiche cutanee			Rara
	Edema angioneurotico	Rara	Rara	
	Reazioni cutanee simil-lupus eritematoso			Rara
	Eczema	Non comune		
	Eritema			Non comune
	Esantema		Non comune	
	Reazioni di fotosensibilità			Non comune
	Prurito		Non comune	Non comune
	Porpora			Non comune
	Rash	Non comune	Non comune	Non comune
	Riesacerbazione di lupus eritematoso cutaneo			Rara
	Necrolisi epidermica tossica			Rara
	Orticaria	Rara	Non comune	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Non comune		
	Artrite		Comune	
	Mal di schiena	Non comune	Comune	
	Spasmi muscolari	Non comune	Rara	
	Debolezza muscolare			Rara
	Mialgie	Non comune	Non comune	
	Dolore alle estremità	Non comune		
	Paresi			Rara
Patologie renali e urinarie	Dolori scheletrici		Comune	
	Insufficienza renale acuta	Rara	Rara	
	Ematuria	Non comune	Comune	
	Nefrite interstiziale			Rara
	Insufficienza renale		Rara	

	Disfunzione renale			Rara
	Infezioni urinarie		Comune	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile	Non comune		Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Comune	Non comune	
	Dolore toracico	Comune	Comune	
	Edema facciale		Non comune	
	Stanchezza	Comune	Comune	
	Febbre			Rara
	Sintomi di tipo influenzale		Comune	
	Letargia		Rara	
	Malessere	Rara	Non comune	
	Dolore		Comune	
	Edema periferico	Comune	Comune	
	Debolezza	Non comune		
	Esami diagnostici	Iper alanina aminotransferasi	Non comune	
Iper aspartato aminotransferasi		Non comune		
Ipercalcemia		Non comune		
Ipercreatininemia		Non comune	Rara	Comune
Iper creatin fosfochinasiemia			Comune	
Iperglicemia		Non comune		
Riduzione dei valori di ematocrito		Rara		
Riduzione dei valori di emoglobina		Rara		
Iperlipidemia		Non comune		
Ipopotassiemia		Non comune		
Iperpotassiemia		Non comune		
Aumento dell'urea plasmatica		Non comune	Comune	Comune
Iperazotemia		Rara		
Iperuricemia		Rara		
Iper gamma glutamil transferasi		Non comune		

	Aumento degli enzimi epatici		Comune	
--	------------------------------	--	--------	--

Sono stati riferiti casi singoli di raddomiolisi in associazione temporale con l'assunzione di bloccanti del recettore dell'angiotensina II.

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

#### *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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sugli effetti o sul trattamento del sovradosaggio di Olprezide. Il paziente deve essere attentamente controllato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. La gestione dipende dal tempo intercorso dall'assunzione e dalla severità della sintomatologia. Le misure suggerite comprendono l'induzione del vomito e/o la lavanda gastrica. Il carbone attivo può essere utile nel trattamento del sovradosaggio. Gli elettroliti sierici e la creatinina devono essere controllati frequentemente. Se interviene ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina, con veloce ripristino del volume plasmatico e dei sali.

Le più probabili manifestazioni attese di sovradosaggio da olmesartan medoxomil sono l'ipotensione e la tachicardia; può manifestarsi anche bradicardia. Il sovradosaggio da idroclorotiazide è associato a deplezione elettrolitica (ipopotassiemia, ipocloremia) e disidratazione dovuta ad eccessiva diuresi. I più comuni segni e sintomi di sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipopotassiemia può determinare spasmi muscolari e/o aritmie cardiache accentuate associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di certi medicinali antiaritmici.

Non sono disponibili dati sulla dializzabilità di olmesartan o idroclorotiazide.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

#### **Categoria farmacoterapeutica:**

Antagonisti dell'angiotensina II associati a diuretici, codice ATC: C09DA08.

#### Meccanismo d'azione/Effetti farmacodinamici

Olprezide è un'associazione di un antagonista recettoriale dell'angiotensina II, olmesartan medoxomil, ed un diuretico tiazidico, idroclorotiazide. L'associazione di queste sostanze

ha un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in grado maggiore rispetto a ciascun componente da solo.

La monosomministrazione giornaliera di Olprezide assicura un'efficace e graduale riduzione della pressione arteriosa nelle 24 ore tra due somministrazioni.

Olmesartan medoxomil è un antagonista selettivo del recettore dell'angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>) efficace per via orale. L'angiotensina II è il principale ormone vasoattivo del sistema renina-angiotensina-aldosterone e riveste un ruolo significativo nella fisiopatologia dell'ipertensione. Gli effetti dell'angiotensina II comprendono vasocostrizione, stimolazione della sintesi e del rilascio dell'aldosterone, stimolazione cardiaca e riassorbimento renale del sodio. L'olmesartan blocca gli effetti vasocostrittore e aldosterone-secretorio dell'angiotensina II bloccando il suo legame al recettore AT<sub>1</sub> nei tessuti, compresa la muscolatura liscia vascolare e la ghiandola surrenale. L'azione dell'olmesartan è indipendente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina II. L'antagonismo selettivo dell'olmesartan nei confronti del recettore dell'angiotensina II (AT<sub>1</sub>) produce un aumento dei livelli plasmatici di renina e delle concentrazioni di angiotensina I e II e una qualche diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone.

Nei casi di ipertensione, l'olmesartan medoxomil determina una riduzione a lungo termine, dose-dipendente, della pressione arteriosa. Non sono riportati casi di ipotensione dopo la prima somministrazione, di tachifilassi nel corso di trattamenti prolungati o di ipertensione da rimbalzo all'interruzione improvvisa della terapia.

La somministrazione di olmesartan medoxomil una volta al giorno assicura un'efficace e costante riduzione della pressione arteriosa nelle 24 ore di intervallo tra una dose e quella successiva. A parità di dosaggio complessivo, la monosomministrazione giornaliera ha prodotto diminuzioni simili della pressione arteriosa rispetto alla somministrazione del medicinale due volte al giorno.

Con un trattamento continuato, la riduzione massima della pressione arteriosa viene raggiunta entro le 8 settimane successive all'inizio della terapia, sebbene una quota sostanziale dell'effetto di diminuzione della pressione arteriosa venga già osservata dopo 2 settimane di trattamento.

Non sono al momento noti gli effetti dell'olmesartan sulla mortalità e sulla morbilità.

Lo studio Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP), condotto in 4447 pazienti con diabete di tipo 2, normoalbuminuria e almeno un fattore di rischio cardiovascolare addizionale, ha valutato se il trattamento con olmesartan potesse ritardare la comparsa di microalbuminuria. Durante il periodo mediano di follow-up di 3.2 anni, i pazienti hanno ricevuto olmesartan o placebo più altri farmaci antipertensivi esclusi ACE-inibitori o sartani.

Lo studio ha dimostrato una significativa riduzione del rischio in termini di aumento del tempo di comparsa di microalbuminuria (endpoint primario) a favore di olmesartan. Dopo aggiustamento per i valori di pressione arteriosa, tale riduzione del rischio era più statisticamente significativa. L'8.2% (178 su 2160) dei pazienti del gruppo olmesartan e il 9.8% (210 su 2139) del gruppo placebo hanno manifestato la comparsa di microalbuminuria.

Per quanto riguarda gli endpoint secondari, si sono verificati eventi cardiovascolari in 96 pazienti (4.3%) del gruppo olmesartan e in 94 pazienti (4.2%) del gruppo placebo. L'incidenza della mortalità cardiovascolare è stata superiore nel gruppo olmesartan rispetto al gruppo placebo (15 pazienti [0.7%] vs. 3 pazienti [0.1%]), nonostante valori simili per l'ictus non fatale (14 pazienti [0.6%] vs. 8 pazienti [0.4%]), l'infarto miocardico non fatale (17 pazienti [0.8%] vs. 26 pazienti [1.2%]) e la mortalità per cause non cardiovascolari (11 pazienti [0.5%] vs. 12 pazienti [0.5%]). La mortalità complessiva con olmesartan era numericamente superiore (26 pazienti [1.2%]) vs. 15 pazienti [0.7%]) a causa, principalmente, di un maggior numero di eventi cardiovascolari fatali.

Lo studio Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) ha valutato gli effetti di olmesartan sugli eventi renali e cardiovascolari in 577 pazienti cinesi e giapponesi con diabete di tipo 2 e nefropatia conclamata. Durante il periodo mediano di follow-up di 3.1 anni, i pazienti hanno ricevuto olmesartan o placebo più altri farmaci antipertensivi compresi ACE-inibitori.

L'endpoint composito primario (tempo al primo evento di raddoppio della creatinina sierica, nefropatia all'ultimo stadio, morte per tutte le cause) si è verificato in 116 pazienti nel gruppo olmesartan (41.1%) e in 129 pazienti del gruppo placebo (45.4%) (HR 0.97 [IC 95% 0.75-1.24]; p=0.791). L'endpoint secondario cardiovascolare composito si è verificato in 40 pazienti trattati con olmesartan (14.2%) e in 53 pazienti trattati con placebo (18.7%). Tale endpoint cardiovascolare composito comprendeva morte cardiovascolare in 10 pazienti (3.5%) che ricevevano olmesartan verso 3 pazienti (1.1%) che ricevevano placebo, mortalità totale 19 (6.7%) verso 20 (7%), ictus non fatale 8 (2.8%) verso 11 (3.9%) e infarto miocardico non fatale 3 (1.1%) verso 7 (2.5%), rispettivamente.

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo dell'effetto antipertensivo dei diuretici tiazidici non è pienamente conosciuto. Le tiazidi agiscono sui meccanismi di riassorbimento elettrolitico del tubulo renale, aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità approssimativamente equivalenti. L'azione diuretica dell'idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica ed aumenta la secrezione di aldosterone, con conseguente aumento della perdita di bicarbonato e potassio con le urine, e riduzione del potassio sierico. Il legame renina-aldosterone è mediato dall'angiotensina II e, pertanto, la somministrazione concomitante di un antagonista recettoriale dell'angiotensina II tende a contrastare la perdita di potassio associata ai diuretici tiazidici. Con l'idroclorotiazide, l'inizio della diuresi avviene dopo circa due ore e il picco dell'effetto dopo circa quattro ore dalla somministrazione, mentre l'effetto persiste approssimativamente per 6-12 ore.

Studi epidemiologici hanno evidenziato che il trattamento a lungo termine con l'idroclorotiazide in monoterapia riduce i rischi di mortalità e morbilità cardiovascolare.

Efficacia e sicurezza clinica

L'associazione di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide determina riduzione additiva della pressione arteriosa che generalmente aumenta all'aumentare della dose di ciascun componente. Nei dati complessivi degli studi controllati con placebo, la somministrazione dell'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide 20/12,5 mg e 20/25 mg ha

determinato una riduzione media (detratta la riduzione dovuta al placebo) della pressione arteriosa sistolica/diastolica al valore più basso, rispettivamente, di 12/7 mmHg e di 16/9 mmHg. L'età ed il sesso non hanno avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla risposta al trattamento con l'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide.

La somministrazione di 12,5 mg e di 25 mg di idroclorotiazide in pazienti insufficientemente controllati da terapia con solo olmesartan medoxomil 20 mg ha comportato un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa diastolica/sistolica nelle 24 ore, misurata mediante monitoraggio pressorio ambulatoriale, rispettivamente, di 7/5 mmHg e di 12/7 mmHg, rispetto ai valori basali dopo monoterapia con olmesartan medoxomil. La riduzione ulteriore media della pressione arteriosa sistolica/diastolica al valore più basso rispetto ai valori basali, misurati convenzionalmente, era rispettivamente di 11/10 mmHg e 16/11 mmHg.

L'efficacia dell'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide è stata mantenuta nel corso di trattamenti a lungo termine (un anno). La sospensione del trattamento con olmesartan medoxomil, con o senza concomitante idroclorotiazide, non ha determinato una ipertensione da rimbalzo. Gli effetti dell'associazione fissa olmesartan medoxomil/idroclorotiazide su morbilità e mortalità cardiovascolari non sono attualmente noti.

#### Altre informazioni:

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

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in 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 di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati 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 riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71 533 casi di

BCC e 8 629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1 430 833 e 172 462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa  $\geq 50\ 000$  mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63 067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25 000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100 000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento e distribuzione

#### Olmesartan medoxomil:

L'olmesartan medoxomil è un pro-farmaco rapidamente convertito in un metabolita farmacologicamente attivo, olmesartan, dalle esterasi nella mucosa intestinale e nella circolazione portale durante l'assorbimento dal tratto gastrointestinale. Non vi è traccia di olmesartan medoxomil intatto o della catena laterale medoxomil intatta nel plasma o negli escreti. La biodisponibilità assoluta media di olmesartan, nella formulazione in compresse, è stata del 25,6%.

Il picco medio di concentrazione ( $C_{max}$ ) di olmesartan viene raggiunto in media entro circa 2 ore dalla somministrazione per via orale di olmesartan medoxomil; le concentrazioni plasmatiche di olmesartan aumentano in modo approssimativamente lineare all'aumentare della dose orale singola fino a circa 80 mg.

La somministrazione di cibo ha effetti minimi sulla biodisponibilità di olmesartan e, pertanto, olmesartan medoxomil può essere somministrato a digiuno o a stomaco pieno.

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di olmesartan dipendenti dal sesso del paziente.

Olmesartan si lega fortemente alle proteine plasmatiche (99,7%), ma la possibilità di interazioni clinicamente significative da spiazzamento del legame proteico tra olmesartan ed altri principi attivi ad elevato legame somministrati contemporaneamente, è bassa (come confermato dall'assenza di un'interazione clinicamente significativa tra olmesartan medoxomil e warfarin). Il legame di olmesartan con le cellule ematiche è trascurabile. Il volume di distribuzione medio dopo somministrazione endovenosa è di limitata entità (16–29 L).

#### Idroclorotiazide:

Dopo somministrazione orale di olmesartan medoxomil ed idroclorotiazide in associazione, la mediana del tempo di raggiungimento del picco di concentrazione plasmatica di idroclorotiazide è risultata compresa tra 1,5 e 2 ore dalla somministrazione. Idroclorotiazide si lega con le proteine plasmatiche per il 68% ed il suo volume apparente di distribuzione è di 0,83-1,14 L/kg.

## **Biotrasformazione ed eliminazione**

### Olmesartan medoxomil:

La clearance plasmatica totale di olmesartan è risultata pari a 1,3 L/h (CV 19%), relativamente ridotta se confrontata al flusso epatico (ca. 90 L/h). Dopo assunzione orale di una singola dose di olmesartan medoxomil marcato con <sup>14</sup>C, il 10-16% della radioattività somministrata è stato eliminato con le urine (in gran parte entro le 24 ore successive alla somministrazione), mentre la restante radioattività è stata eliminata con le feci. In base a una biodisponibilità sistemica del 25,6%, si può calcolare che l'olmesartan assorbito venga eliminato per escrezione renale (per circa il 40%) e epatobiliare (per circa il 60%). Tutta la radioattività recuperata è stata identificata come olmesartan. Nessun altro metabolita significativo è stato identificato. Il circolo enteroepatico di olmesartan è minimo. Poiché una grande quantità di olmesartan è eliminata per via biliare, l'uso in pazienti con ostruzione biliare è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

L'emivita di eliminazione terminale di olmesartan varia tra 10 e 15 ore dopo somministrazioni ripetute per via orale. Lo stato di equilibrio è stato raggiunto dopo le prime somministrazioni e nessun ulteriore accumulo è stato rilevato dopo 14 giorni di somministrazioni ripetute. La clearance renale è stata di circa 0,5-0,7 L/h ed è risultata indipendente dalla dose.

### Idroclorotiazide:

L'idroclorotiazide non è metabolizzata nell'uomo ed è escreta quasi interamente come sostanza attiva immodificata nelle urine. Circa il 60% della dose orale è eliminata come sostanza attiva immodificata entro 48 ore. La clearance renale è di circa 250-300 mL/min. L'emivita di eliminazione terminale di idroclorotiazide è di 10-15 ore.

### **Olprezide**

La disponibilità sistemica di idroclorotiazide è ridotta di circa il 20% quando somministrata insieme ad olmesartan medoxomil, ma tale modesta riduzione non ha rilevanza clinica. La cinetica di olmesartan non è influenzata dalla somministrazione concomitante di idroclorotiazide.

## **Farmacocinetica in popolazioni speciali**

### *Anziani (65 anni o più):*

Nei pazienti ipertesi, l'AUC dell'olmesartan allo stato stazionario è risultata incrementata di circa il 35% negli anziani (tra i 65 e i 75 anni) e di circa il 44% in persone molto anziane (≥ 75 anni) rispetto a pazienti più giovani (vedere paragrafo 4.2). Dati, peraltro limitati, suggeriscono che la clearance sistemica dell'idroclorotiazide sia ridotta negli anziani, sani ed ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani.

### *Alterata funzionalità renale:*

Nei casi di compromissione renale, l'AUC dell'olmesartan allo stato stazionario è risultata incrementata del 62%, 82% e 179% rispettivamente nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata e severa, rispetto ai controlli sani (vedere paragrafi 4.2, 4.4). L'emivita dell'idroclorotiazide è prolungata nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.

### *Alterata funzionalità epatica:*

Dopo somministrazione orale singola, i valori di AUC dell'olmesartan sono risultati maggiori del 6% e del 65%, rispettivamente, in pazienti con compromissione epatica lieve e moderata rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale. La frazione libera di olmesartan a due ore dalla somministrazione è risultata 0,26% nei soggetti sani, 0,34% nei pazienti con alterazione lieve della funzionalità epatica e 0,41% in quelli con alterazione moderata della funzionalità epatica. A seguito di somministrazioni ripetute in pazienti con alterazione moderata della funzionalità epatica, l'AUC media di olmesartan era ancora maggiore di circa il 65% rispetto ai controlli sani. I valori medi di Cmax di olmesartan erano simili nei pazienti con funzionalità epatica compromessa e nei soggetti sani. L'olmesartan medoxomil non è stato studiato nei pazienti con alterazione severa della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.4). La compromissione epatica non influenza significativamente la farmacocinetica dell'idroclorotiazide.

#### *Colesevelam, sequestrante degli acidi biliari*

La somministrazione concomitante di olmesartan medoxomil 40 mg e di colesevelam cloridrato 3750 mg in soggetti sani ha determinato riduzione del 28% della Cmax e del 39% dell'AUC di olmesartan. Effetti minori, riduzione del 4% e del 15%, rispettivamente, della Cmax e dell'AUC sono stati osservati quando olmesartan medoxomil era somministrato 4 ore prima del colesevelam cloridrato. L'emivita di eliminazione di olmesartan era ridotta del 50-52% indipendentemente dalla somministrazione concomitante o 4 ore prima del colesevelam cloridrato (vedere paragrafo 4.5).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La tossicità potenziale dell'associazione olmesartan medoxomil/ idroclorotiazide è stata valutata in studi di tossicità orale a dosi ripetute di durata fino a sei mesi condotti nei ratti e nei cani.

Come per entrambi i singoli componenti ed altri medicinali appartenenti a questa classe, l'organo bersaglio tossicologico principale dell'associazione è il rene. L'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide ha indotto alterazioni della funzionalità renale (aumento dell'azoto ureico sierico e della creatinina sierica). Dosaggi elevati hanno provocato degenerazione e rigenerazione tubulare nei reni dei ratti e dei cani, probabilmente mediante alterazioni dell'emodinamica renale (ridotta perfusione renale dovuta a ipotensione con ipossia tubulare e degenerazione cellulare tubulare). Inoltre, l'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide ha causato riduzione dei parametri eritrocitari (conta degli eritrociti, emoglobina, ematocrito) e riduzione ponderale del cuore nei ratti. Questi effetti sono stati osservati anche con gli altri antagonisti del recettore AT<sub>1</sub> e con gli ACE-inibitori; essi sembrano essere stati indotti da un'azione farmacologica di olmesartan medoxomil ad alte dosi e non sembrano essere rilevanti nell'uomo alle dosi terapeutiche consigliate.

Studi di genotossicità con olmesartan medoxomil e idroclorotiazide, in associazione o usati singolarmente, non hanno evidenziato alcun segno di attività genotossica clinicamente rilevante.

Il potenziale carcinogenico dell'associazione di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide non è stato studiato in quanto non vi sono evidenze di effetti carcinogeni rilevanti dei due singoli componenti nelle condizioni di impiego clinico.

Non vi sono evidenze di teratogenicità in topi o ratti trattati con l'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide. Come era da attendersi per questa classe di medicinali, è stata osservata tossicità fetale nel ratto, evidenziata da un basso peso dei feti di madri trattate con olmesartan medoxomil e idroclorotiazide durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.3, 4.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo della compressa*

Cellulosa microcristallina

Lattosio monoidrato

Iprolosa a bassa sostituzione

Iprolosa

Magnesio stearato

#### *Rivestimento*

Talco

Ipromellosa

Titanio diossido (E 171)

Ferro (III) ossido giallo (E 172)

Ferro (III) ossido rosso (E 172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna speciale precauzione per la conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di poliamide laminata/alluminio/polivinil cloruro/alluminio.

Le confezioni contengono 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 o 10X28 compresse rivestite con film.

Le confezioni con blister preintagliato per dose singola contengono 10, 50 o 500 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 - Lussemburgo

su licenza Daiichi Sankyo Europe GmbH

*Concessionario per la vendita:* Malesci Istituto Farmacobiologico S.p.A. – Bagno a Ripoli

**8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

OLPREZIDE 20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film:

14 compresse 037109016;  
28 compresse 037109028;  
30 compresse 037109030;  
56 compresse 037109042;  
84 compresse 037109055;  
90 compresse 037109067;  
98 compresse 037109079;  
10X28 compresse 037109081;  
10 compresse 037109093;  
50 compresse 037109105;  
500 compresse 037109117.

OLPREZIDE 20 mg/25 mg compresse rivestite con film:

14 compresse 037109129;  
28 compresse 037109131;  
30 compresse 037109143;  
56 compresse 037109156;  
84 compresse 037109168;  
90 compresse 037109170;  
98 compresse 037109182;  
10x28 compresse 037109194;  
10 compresse 037109206;  
50 compresse 037109218;  
500 compresse 037109220.

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: febbraio 2007

Data dell'ultimo rinnovo: 7 giugno 2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLPREZIDE 40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

OLPREZIDE 40 mg/25 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Olprezide 40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film:

ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di olmesartan medoxomil e 12,5 mg di idroclorotiazide

Olprezide 40 mg/25 mg compresse rivestite con film:

ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di olmesartan medoxomil e 25 mg di idroclorotiazide

Eccipienti con effetti noti:

Olprezide 40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 233,9 mg di lattosio monoidrato

Olprezide 40 mg/25 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 221,4 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Olprezide 40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film di colore giallo-rossastro, di forma ovale, di 15x7 mm, con impressa su di un lato, la sigla C23

Olprezide 40 mg/25 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film di colore rosa, di forma ovale, di 15x7 mm, con impressa su di un lato, la sigla C25

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

Olprezide 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg, associazioni fisse, sono indicati in pazienti adulti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da olmesartan medoxomil 40 mg da solo.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

## **Adulti**

La dose raccomandata di Olprezide 40 mg/12,5 mg o 40 mg/25 mg è di una compressa al di.

Olprezide 40 mg/12,5 mg può essere somministrato in pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da olmesartan medoxomil 40 mg da solo.

Olprezide 40 mg/25 mg può essere somministrato in pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da Olprezide 40 mg/12,5 mg, associazione fissa.

Per facilità d'uso, i pazienti che ricevono olmesartan medoxomil e idroclorotiazide in compresse separate possono passare al trattamento con compresse di Olprezide 40 mg/12,5 mg o 40 mg/25 mg, contenenti le stesse quantità di principi attivi.

Olprezide 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg possono essere assunti sia a digiuno che a stomaco pieno.

## **Anziani (65 anni o più)**

Nei pazienti anziani è raccomandata la stessa posologia dell'associazione utilizzata negli adulti. La pressione arteriosa deve essere attentamente monitorata.

## **Alterata funzionalità renale**

Olprezide è controindicato in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min). La dose massima di olmesartan medoxomil in pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 30-60 ml/min) è di 20 mg di olmesartan medoxomil una volta al di, a causa della limitata esperienza con dosaggi più elevati in questo gruppo di pazienti, ed è consigliato un monitoraggio periodico. Pertanto, Olprezide 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg sono controindicati in tutti gli stadi della compromissione renale (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 5.2).

## **Alterata funzionalità epatica**

Olprezide 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg devono essere usati con cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafi 4.4, 5.2). Si consiglia un attento monitoraggio della pressione arteriosa e della funzionalità renale nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica che ricevano diuretici e/o altri farmaci antipertensivi. Nei pazienti con compromissione epatica moderata, la dose iniziale raccomandata di olmesartan medoxomil è di 10 mg una volta al giorno e la dose massima non deve superare i 20 mg una volta al giorno. Non vi è esperienza dell'uso di olmesartan medoxomil in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica. Olprezide 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg non devono, pertanto, essere utilizzati in pazienti con compromissione della funzionalità epatica moderata e grave (vedere paragrafi 4.3, 5.2), così come in pazienti affetti da colestasi e ostruzione biliare (vedere paragrafo 4.3).

## **Popolazione pediatrica**

La sicurezza e l'efficacia di Olprezide 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

**Modo di somministrazione:**

La compressa deve essere deglutita con una sufficiente quantità di liquido (per esempio un bicchiere d'acqua). La compressa non deve essere masticata e deve essere assunta ogni giorno alla stessa ora.

**4.7 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti (elencati nel paragrafo 6.1) o ad altre sostanze sulfonamide-derivate (poiché idroclorotiazide è un farmaco sulfonamide-derivato).

Compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Ipopotassiemia refrattaria, ipercalcemia, iponatremia e iperuricemia sintomatica.

Compromissione epatica di grado moderato e grave, colestasi e patologie biliari ostruttive (vedere paragrafo 5.2).

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

L'uso concomitante di Olprezide con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare  $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

**4.8 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego****Deplezione del volume intravascolare:**

Nei pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio causate da dosi elevate di diuretici, ridotto apporto sodico con la dieta, diarrea o vomito, può verificarsi ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose. Tali condizioni devono essere corrette prima di iniziare il trattamento con Olprezide.

**Altre condizioni legate alla stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone:**

Nei pazienti il cui tono vascolare e la cui funzionalità renale dipendano principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad esempio pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o affetti da malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con medicinali che intervengano su questo sistema è stato associato a ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, in rari casi, insufficienza renale acuta.

**Ipertensione renovascolare:**

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria afferente al singolo rene funzionante, trattati con medicinali che intervengano sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, esiste un rischio aumentato di grave ipotensione e insufficienza renale.

**Alterata funzionalità renale e trapianto renale:**

Olprezide non deve essere impiegato in pazienti con severa compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min). La dose massima di olmesartan medoxomil in pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a

moderata (clearance della creatinina 30-60 ml/min) è di 20 mg di olmesartan medoxomil una volta al dì. Tuttavia, in questi pazienti Olprezide 20 mg /12,5 mg e 20 mg/25 mg devono essere somministrati con cautela e si raccomanda di controllare periodicamente i livelli sierici di potassio, creatinina ed acido urico. Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale può verificarsi iperazotemia associata all'uso dei diuretici tiazidici. Se si evidenzia una progressiva compromissione renale, è necessaria una attenta rivalutazione della terapia, prendendo in considerazione la sospensione del diuretico. Pertanto, Olprezide 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg sono controindicati in tutti gli stadi della compromissione renale (vedere paragrafo 4.3).

Non esiste esperienza di somministrazione di Olprezide in pazienti sottoposti di recente a trapianto renale.

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'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, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

#### **Alterata funzionalità epatica:**

Non vi è al momento esperienza con olmesartan medoxomil in pazienti con compromissione grave della funzionalità epatica. Nei pazienti con compromissione epatica moderata, la dose massima di olmesartan medoxomil è di 20 mg una volta al giorno. Inoltre, lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico durante la terapia con tiazidi possono indurre coma epatico in pazienti con alterata funzionalità epatica o epatopatia progressiva. L'uso di Olprezide 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg è, pertanto, controindicato in pazienti con compromissione della funzionalità epatica da moderata a grave, colestasi e ostruzione biliare (vedere paragrafi 4.3, 5.2). Bisogna esercitare cautela in pazienti con compromissione della funzionalità epatica di grado lieve (vedere paragrafo 4.2).

#### **Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva:**

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

#### **Aldosteronismo primario:**

I pazienti con aldosteronismo primario non rispondono generalmente ai farmaci antipertensivi che agiscono mediante l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di Olprezide non è raccomandato in questi pazienti.

#### **Effetti metabolici ed endocrini:**

La terapia con tiazidi può alterare la tolleranza al glucosio. Nei pazienti diabetici possono essere richiesti aggiustamenti posologici dell'insulina o degli ipoglicemizzanti orali (vedere paragrafo 4.5). Un diabete mellito latente può diventare manifesto durante la terapia con tiazidi.

L'aumento dei livelli di colesterolo e trigliceridi è un noto effetto indesiderato associato alla terapia con diuretici tiazidici.

In alcuni pazienti che ricevono la terapia tiazidica può verificarsi iperuricemia o manifestarsi gotta.

### **Squilibrio elettrolitico:**

Come per tutti i pazienti in terapia con diuretici, vanno effettuate periodiche determinazioni degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati.

Le tiazidi, inclusa idroclorotiazide, possono causare squilibrio idrico o elettrolitico (incluse ipopotassiemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica). Segni di allarme di squilibrio idrico o elettrolitico sono secchezza delle fauci, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore o crampi muscolari, stanchezza muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali come nausea o vomito (vedere paragrafo 4.8).

Il rischio di ipopotassiemia è maggiore in pazienti con cirrosi epatica, in pazienti con diuresi rapida, in pazienti che ricevano inadeguato apporto orale di elettroliti ed in pazienti che ricevano terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5). Al contrario, a causa dell'antagonismo dei recettori dell'angiotensina II (AT-1) di olmesartan medoxomil contenuto in Olprezide, può manifestarsi iperpotassiemia, specialmente in presenza di compromissione della funzionalità renale e/o insufficienza cardiaca e diabete mellito. Si raccomanda un adeguato controllo del potassio sierico nei pazienti a rischio. I diuretici risparmiatori di potassio, i supplementi di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio e gli altri medicinali che possono indurre incremento dei livelli sierici del potassio (come l'eparina) devono essere somministrati con cautela in concomitanza all'assunzione di Olprezide (vedere paragrafo 4.5).

Non vi è evidenza che olmesartan medoxomil riduca o prevenga l'iponatremia indotta da diuretici. Il deficit di cloruri è generalmente lieve e, di solito, non richiede trattamento.

Le tiazidi possono ridurre l'escrezione urinaria del calcio e causare lieve ed intermittente incremento del calcio sierico in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio. Una ipercalcemia può essere una manifestazione di un iperparatiroidismo occulto. Le tiazidi devono essere sospese prima di effettuare esami di funzionalità paratiroidea.

E' stato dimostrato che le tiazidi aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, con possibile ipomagnesemia.

Nei pazienti edematosi, esposti ad alte temperature atmosferiche può verificarsi iponatremia da diluizione.

### **Litio:**

Come con altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II, la somministrazione concomitante di litio ed Olprezide non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

### **Enteropatia simil-sprue:**

In casi molto rari gravi, in pazienti in trattamento con olmesartan da pochi mesi o anni è stata riportata diarrea cronica grave con significativa perdita di peso, causata probabilmente da una reazione localizzata di ipersensibilità ritardata. Le biopsie intestinali dei pazienti hanno spesso messo in evidenza atrofia dei villi. Se un paziente manifesta questi sintomi in corso di

trattamento con olmesartan, in assenza di altre eziologie evidenti, il trattamento con olmesartan deve essere immediatamente sospeso e non deve essere ripreso. Se la diarrea non migliora entro una settimana dalla sospensione del trattamento deve essere consultato uno specialista (per esempio un gastroenterologo).

**Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma secondario ad angolo chiuso:**

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, può causare una reazione idiosincrasica, con conseguente effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono l'insorgenza acuta di diminuita acuità visiva o dolore oculare e si verificano in genere entro poche ore o settimane dall'inizio della terapia. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario prevede di interrompere idroclorotiazide più rapidamente possibile. Un rapido intervento medico o chirurgico potrebbero essere presi in considerazione se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina.

**Cancro della pelle non melanoma**

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

**Differenze etniche:**

Come con tutti gli altri medicinali contenenti antagonisti del recettore dell'angiotensina II, l'effetto antipertensivo di Olprezide è alquanto inferiore nei pazienti di etnia nera, probabilmente a causa della maggiore prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione ipertesa di etnia nera.

**Test antidoping:**

L'idroclorotiazide contenuta in questo medicinale potrebbe determinare positività di alcuni test antidoping.

**Gravidanza:**

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il

trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

**Altro:**

Come con tutti gli antipertensivi, nei pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cerebrovascolare ischemica, la riduzione eccessiva della pressione arteriosa può causare infarto miocardico o ictus.

Reazioni di ipersensibilità ad idroclorotiazide possono insorgere in pazienti con o senza anamnesi di allergia o asma bronchiale, ma sono più probabili con tali riscontri anamnestici.

E' stata riportata esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico con l'impiego di diuretici tiazidici.

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

#### **4.9 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

##### **Potenziali interazioni con l'associazione Olprezide**

###### ***Uso concomitante non raccomandato***

###### ***Litio:***

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della sua tossicità sono stati riportati durante la somministrazione concomitante di litio con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e, raramente, con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Inoltre, la clearance renale del litio è ridotta dalle tiazidi e, di conseguenza, il rischio di tossicità da litio può essere aumentato. Pertanto, l'uso di Olprezide e di litio in associazione non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4). Nel caso si ritenga necessario l'uso concomitante, si raccomanda un attento controllo dei livelli sierici di litio.

###### ***Uso concomitante che richiede cautela***

###### ***Baclofene***

Può verificarsi potenziamento dell'effetto antipertensivo.

###### ***Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)***

I FANS (ad esempio l'acido acetilsalicilico (>3 g/die), i COX-2 inibitori e i FANS non selettivi) possono ridurre l'effetto antipertensivo dei diuretici tiazidici e degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

In alcuni pazienti con compromissione della funzionalità renale (ad esempio pazienti disidratati o anziani con funzionalità renale compromessa), la somministrazione concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di inibitori della cicloossigenasi può determinare ulteriore deterioramento della funzionalità renale, compresa la possibile insufficienza renale acuta, usualmente reversibile. Pertanto, tale associazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve prendere in considerazione il controllo

della funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento concomitante e periodicamente nel corso di questo.

### ***Uso concomitante da tenere in considerazione***

#### *Amifostina*

Può verificarsi potenziamento dell'effetto antipertensivo.

#### *Altri farmaci antipertensivi:*

L'effetto ipotensivo causato da Olprezide può essere aumentato dall'impiego concomitante di altri medicinali antipertensivi.

#### *Alcool, barbiturici, stupefacenti o antidepressivi*

Può verificarsi potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

### **Potenziali interazioni con olmesartan medoxomil:**

#### ***Uso concomitante non raccomandato***

#### *ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren*

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

#### *Medicinali che influenzano i livelli di potassio:*

Sulla base dell'esperienza dell'impiego di altri medicinali che influiscono sul sistema renina-angiotensina, l'impiego concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, di integratori di potassio, di sostituti del sale contenenti potassio o di altri medicinali in grado di determinare un aumento dei livelli del potassio sierico (ad esempio eparina, ACE-inibitori) può causare un aumento del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4). Qualora vengano prescritti medicinali in grado di agire sui livelli di potassio in associazione ad Olprezide, si consiglia il controllo dei livelli plasmatici di potassio.

#### *Colesevelam, sequestrante degli acidi biliari*

La somministrazione concomitante del colesevelam cloridrato, sequestrante degli acidi biliari, riduce l'esposizione sistemica, la concentrazione massima plasmatica e il t<sub>1/2</sub> di olmesartan. La somministrazione di olmesartan medoxomil almeno 4 ore prima del colesevelam cloridrato riduce l'effetto di questa interazione farmacologica. Deve essere presa in considerazione la somministrazione di olmesartan medoxomil almeno 4 ore prima della dose di colesevelam cloridrato (vedere paragrafo 5.2).

#### *Informazioni aggiuntive*

Dopo il trattamento con antiacidi (alluminio magnesio idrossido) è stata osservata una modesta riduzione della biodisponibilità di olmesartan.

Olmesartan medoxomil non ha effetti significativi sulla farmacocinetica o sulla farmacodinamica del warfarin o sulla farmacocinetica della digossina.

La somministrazione concomitante di olmesartan medoxomil e pravastatina non determina effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica delle due sostanze in soggetti sani.

Olmesartan non possiede effetti inibitori clinicamente rilevanti sugli enzimi del citocromo P450 umano 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 in vitro, mentre gli effetti di induzione sul citocromo P450 del ratto sono minimi o assenti. Non sono da attendersi interazioni clinicamente rilevanti tra olmesartan e farmaci metabolizzati dai suddetti enzimi del citocromo P450.

### **Potenziali interazioni con idroclorotiazide:**

#### ***Uso concomitante non raccomandato***

##### *Medicinali che influenzano i livelli di potassio:*

L'effetto di deplezione di potassio indotto dall'idroclorotiazide (vedere paragrafo 4.4) può essere potenziato dalla somministrazione concomitante di altri medicinali associati a perdita di potassio e ipopotassiemia (ad esempio altri diuretici che determinano potassiuria, lassativi, corticosteroidi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica o derivati dell'acido salicilico). Pertanto, tale uso concomitante non è raccomandato.

#### ***Uso concomitante che richiede cautela***

##### *Sali di calcio*

I diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio per diminuzione della sua eliminazione. Se devono essere prescritti supplementi di calcio, i livelli sierici di calcio devono essere controllati e la posologia del calcio aggiustata di conseguenza.

##### *Colestiramina e resine di colestipolo*

L'assorbimento di idroclorotiazide viene compromesso in presenza di resine a scambio anionico.

##### *Glicosidi della digitale*

L'ipopotassiemia o l'ipomagnesemia indotta da tiazidici possono favorire la comparsa di aritmie cardiache indotte da digitale.

##### *Medicinali che risentono delle alterazioni della potassiemia*

Si raccomanda di effettuare il controllo periodico del potassio sierico e dell'ECG quando Olprezide viene somministrato in concomitanza con medicinali che risentono delle alterazioni della potassiemia (ad esempio glicosidi della digitale e antiaritmici), o con i seguenti medicinali (inclusi alcuni antiaritmici) che possono indurre torsioni di punta (tachicardia ventricolare), in quanto l'ipopotassiemia è un fattore predisponente per le torsioni di punta (tachicardia ventricolare):

- antiaritmici di classe Ia (ad esempio chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- antiaritmici di classe III (ad esempio amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)

- alcuni antipsicotici (ad esempio tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo)
- altri (ad esempio bepridile, cisapride, difemanile, eritromicina ev, alofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacin, terfenadina, vincamina ev).

*Miorilassanti non depolarizzanti (ad esempio tubocurarina)*

L'effetto dei miorilassanti non depolarizzanti può essere potenziato dall'idroclorotiazide.

*Farmaci anticolinergici (ad esempio atropina, biperiden)*

Aumento della biodisponibilità dei diuretici tiazidici dovuto a riduzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento gastrico.

*Medicinali antidiabetici (farmaci orali e insulina)*

Il trattamento con un diuretico tiazidico può influenzare la tolleranza al glucosio. Possono essere richiesti aggiustamenti posologici dei medicinali antidiabetici (vedere paragrafo 4.4).

*Metformina*

La metformina deve essere impiegata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta dalla possibile insufficienza renale funzionale legata ad idroclorotiazide.

*Beta bloccanti e diazossido*

L'effetto iperglicemizzante dei beta bloccanti e del diazossido può essere aumentato dalle tiazidi.

*Amine pressorie (ad esempio noradrenalina)*

L'effetto delle amine pressorie può essere ridotto.

*Medicinali usati nel trattamento della gotta (per esempio probenecid, sulfipirazone e allopurinolo)*

Può essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali uricosurici, poiché idroclorotiazide può aumentare il livello sierico dell'acido urico. Può essere necessario un aumento del dosaggio di probenecid o sulfipirazone. La somministrazione concomitante di un diuretico tiazidico può aumentare l'incidenza di reazioni da ipersensibilità ad allopurinolo.

*Amantadina*

Le tiazidi possono aumentare il rischio di reazioni avverse da amantadina.

*Farmaci citotossici (ad esempio ciclofosfamide, metotressato)*

Le tiazidi possono ridurre l'escrezione renale di medicinali citotossici e potenziare i loro effetti mielosoppressivi.

*Salicilati*

In caso di somministrazione di alte dosi di salicilati, idroclorotiazide può aumentare l'effetto tossico dei salicilati sul sistema nervoso centrale.

*Metildopa*

Sono stati segnalati casi isolati di anemia emolitica con l'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.

#### *Ciclosporina*

Il trattamento concomitante con ciclosporina può aumentare il rischio di iperuricemia e complicanze simil-gottose.

#### *Tetracicline*

La somministrazione concomitante di tetracicline e tiazidici incrementa il rischio di aumento dei livelli di urea indotto da tetracicline. Questa interazione probabilmente non si verifica con doxiciclina.

### **4.10 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### **Gravidanza:**

A causa degli effetti in gravidanza dei principi attivi di questa associazione, l'uso di Olprezide non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di Olprezide è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Olmesartan medoxomil*

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II è controindicato durante il secondo e il 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; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, un simile rischio può esistere per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

L'esposizione ad antagonisti del recettore dell'angiotensina II durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia). (vedere anche paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

Se dovesse verificarsi esposizione ad antagonisti del recettore dell'angiotensina II dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri abbiano assunto antagonisti del recettore dell'angiotensina II devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Idroclorotiazide*

L'esperienza sull'uso di idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi condotti su animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al meccanismo di azione farmacologico dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentare e causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbo dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere impiegata nell'edema gestazionale, nell'ipertensione gravidica o pre-eclampsia a causa del rischio di deplezione del volume plasmatico e ipoperfusione placentare, senza effetti favorevoli sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere impiegata per l'ipertensione essenziale in donne incinte eccetto quelle rare situazioni in cui nessun altro trattamento possa essere usato.

#### **Allattamento:**

##### Olmesartan medoxomil

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di Olprezide durante l'allattamento, Olprezide non è raccomandato e si devono preferire terapie alternative con un miglior comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento specialmente in caso di allattamento a neonati o prematuri.

##### Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è escreta nel latte umano in piccole quantità. Alti dosaggi di tiazidi, che causano intensa diuresi, possono inibire la produzione di latte. L'uso di Olprezide non è raccomandato durante l'allattamento. Se si usa Olprezide durante l'allattamento le dosi devono essere mantenute più basse possibile.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Olprezide 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg esercita una lieve o moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Capogiri o affaticamento, in grado di compromettere la capacità di reazione, possono manifestarsi occasionalmente nei pazienti che seguono una terapia antipertensiva.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse più comunemente riportate in corso di trattamento con Olprezide 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg sono cefalea (2,9%), capogiri (1,9%) ed affaticamento (1,0%).

L'idroclorotiazide può causare o aggravare una deplezione di liquidi che può condurre a squilibrio elettrolitico (vedere paragrafo 4.4).

La sicurezza di Olprezide 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg è stata studiata nel corso di studi clinici cui hanno partecipato 3709 pazienti che hanno ricevuto olmesartan medoxomil in associazione a idroclorotiazide.

Ulteriori reazioni avverse riportate con l'associazione fissa di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide ai dosaggi inferiori di 20 mg/12,5 mg e 20 mg/25 mg possono essere potenziali reazioni avverse ad Olprezide 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg.

Le reazioni avverse osservate con Olprezide negli studi clinici, negli studi di sicurezza post-autorizzazione e le segnalazioni spontanee sono riportate nella tabella sottostante, così come le reazioni avverse indotte dai singoli principi attivi olmesartan medoxomil e idroclorotiazide basate sul profilo di sicurezza noto di queste sostanze. Per classificare la

frequenza delle reazioni avverse è stata impiegata la seguente terminologia: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$  a  $<1/100$ ); rara ( $\geq 1/10000$  a  $<1/1000$ ), molto rara ( $<1/10000$ ); non nota (la frequenza non può essere determinata sulla base dei dati disponibili).

Classificazione MeDRA per Organi e Sistemi	Reazione Avversa	Frequenza		
		Olprezide	Olmесartan	HCTZ
Infezioni e infestazioni	Scialoadeniti			Rara
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)			Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia aplastica			Rara
	Depressione midollare			Rara
	Anemia emolitica			Rara
	Leucopenia			Rara
	Neutropenia/ Agranulocitosi			Rara
	Trombocitopenia		Non comune	Rara
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni anafilattiche		Non comune	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia			Non comune
	Glicosuria			Comune
	Ipercalcemia			Comune
	Ipercolesterolemia	Non comune		Molto comune
	Iperglicemia			Comune
	Iperpotassemia		Rara	
	Ipertrigliceridemia	Non comune	Comune	Molto comune
	Iperuricemia	Non comune	Comune	Molto comune
	Ipocloremia			Comune
	Alcalosi ipocloremica			Molto rara
	Ipotassemia			Comune
	Ipomagnesemia			Comune
	Iponatriemia			Comune
	Iperamilasemia			Comune
Disturbi psichiatrici	Apatia			Rara
	Depressione			Rara
	Irrequietezza			Rara
	Disturbi del sonno			Rara

Patologie del sistema nervoso	Stato confusionale			Comune
	Convulsioni			Rara
	Disturbi della coscienza (come perdita di coscienza)	Rara		
	Capogiri/sensazione di testa vuota	Comune	Comune	Comune
	Cefalea	Comune	Comune	Rara
	Perdita di appetito			Non comune
	Parestesie			Rara
	Capogiri posturali	Non comune		
	Sonnolenza	Non comune		
	Sincope	Non comune		
Patologie dell'occhio	Riduzione della lacrimazione			Rara
	Offuscamento transitorio della vista			Rara
	Peggioramento di miopia preesistente			Non comune
	Miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso			Non nota
	Effusione coroidale			Non nota
	Xantopsia			Rara
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini	Non comune	Non comune	Rara
Patologie cardiache	Angina pectoris		Non comune	
	Aritmie cardiache			Rara
	Palpitazioni	Non comune		
Patologie vascolari	Embolia			Rara
	Ipotensione	Non comune	Rara	
	Angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)			Rara
	Ipotensione ortostatica	Non comune		Non comune
	Trombosi			Rara
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Bronchite		Comune	
	Tosse	Non comune	Comune	

	Dispnea			Rara
	Polmonite interstiziale			Rara
	Faringite		Comune	
	Edema polmonare			Rara
	Distress respiratorio			Non comune
	Rinite		Comune	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Non comune	Comune	Comune
	Stipsi			Comune
	Diarrea	Non comune	Comune	Comune
	Dispepsia	Non comune	Comune	
	Irritazione gastrica			Comune
	Gastroenterite		Comune	
	Meteorismo			Comune
	Nausea	Non comune	Comune	Comune
	Pancreatite			Rara
	Ileo paralitico			Molto rara
	Vomito	Non comune	Non comune	Comune
	Enteropatia simil-sprue (vedere paragrafo 4.4)		Molto rara	
	Patologie epato-biliari	Colecistite acuta		
Ittero (ittero colestatico intraepatico)				Rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Dermatite allergica		Non comune	
	Reazioni anafilattiche cutanee			Rara
	Edema angioneurotico	Rara	Rara	
	Reazioni cutanee simil-lupus eritematoso			Rara
	Eczema	Non comune		
	Eritema			Non comune
	Esantema		Non comune	
	Reazioni di fotosensibilità			Non comune

	Prurito		Non comune	Non comune
	Porpora			Non comune
	Eruzione cutanea	Non comune	Non comune	Non comune
	Riesacerbazione di lupus eritematoso cutaneo			Rara
	Necrolisi epidermica tossica			Rara
	Orticaria	Rara	Non comune	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Non comune		
	Artrite		Comune	
	Mal di schiena	Non comune	Comune	
	Spasmi muscolari	Non comune	Rara	
	Debolezza muscolare			Rara
	Mialgie	Non comune	Non comune	
	Dolore alle estremità	Non comune		
	Paresi			Rara
	Dolori scheletrici		Comune	
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale acuta	Rara	Rara	
	Ematuria	Non comune	Comune	
	Nefrite interstiziale			Rara
	Insufficienza renale		Rara	
	Disfunzione renale			Rara
	Infezioni urinarie		Comune	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile	Non comune		Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Comune	Non comune	
	Dolore toracico	Comune	Comune	
	Edema facciale		Non comune	
	Affaticamento	Comune	Comune	
	Febbre			Rara
	Sintomi simil-influenzali		Comune	
	Letargia		Rara	

	Malessere	Rara	Non comune	
	Dolore		Comune	
	Edema periferico	Comune	Comune	
	Debolezza	Non comune		
Esami diagnostici	Aumento dei livelli di alanina aminotransferasi	Non comune		
	Aumento dei livelli di aspartato aminotransferasi	Non comune		
	Ipercalcemia	Non comune		
	Ipercreatininemia	Non comune	Rara	Comune
	Aumento dei livelli di creatinfosfochinasi		Comune	
	Iperglicemia	Non comune		
	Riduzione dei valori di ematocrito	Rara		
	Riduzione dei valori di emoglobina	Rara		
	Iperlipidemia	Non comune		
	Ipotassiemia	Non comune		
	Iperpotassiemia	Non comune		
	Aumento dei livelli dell'urea plasmatica	Non comune	Comune	Comune
	Iperazotemia	Rara		
	Iperuricemia	Rara		
	Aumento dei livelli di gamma glutamil transferasi	Non comune		
Aumento degli enzimi epatici		Comune		

Sono stati riferiti casi singoli di rhabdomiolisi in associazione temporale con l'assunzione di bloccanti del recettore dell'angiotensina II.

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

#### *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: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sugli effetti o sul trattamento del sovradosaggio di Olprezide. Il paziente deve essere attentamente monitorato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. La gestione dipende dal tempo intercorso dall'assunzione e dalla severità della sintomatologia. Le misure suggerite comprendono l'induzione del vomito e/o la lavanda gastrica. Il carbone attivo può essere utile nel trattamento del sovradosaggio. Gli elettroliti sierici e la creatinina devono essere monitorati frequentemente. Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina, con veloce ripristino del volume plasmatico e dei sali.

Le più probabili manifestazioni attese di sovradosaggio da olmesartan medoxomil sono l'ipotensione e la tachicardia; potrebbe manifestarsi anche bradicardia. Il sovradosaggio da idroclorotiazide è associato a deplezione elettrolitica (ipopotassiemia, ipocloremia) e disidratazione dovuta ad eccessiva diuresi. I più comuni segni e sintomi di sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipopotassiemia può determinare spasmi muscolari e/o aritmie cardiache accentuate associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di alcuni medicinali antiaritmici.

Non sono disponibili dati sulla dializzabilità di olmesartan o idroclorotiazide.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.3 Proprietà farmacodinamiche

#### **Categoria farmacoterapeutica:**

Antagonisti dell'angiotensina II associati a diuretici, codice ATC: C09DA08.

#### **Meccanismo d'azione/Effetti farmacodinamici**

Olprezide è un'associazione di un antagonista del recettore dell'angiotensina II, olmesartan medoxomil, ed un diuretico tiazidico, idroclorotiazide. L'associazione di questi principi attivi ha un effetto antipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in grado maggiore rispetto a ciascun componente da solo.

La monosomministrazione giornaliera di Olprezide assicura un'efficace e graduale riduzione della pressione arteriosa nelle 24 ore tra due somministrazioni.

Olmesartan medoxomil è un antagonista selettivo del recettore dell'angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>) attivo per via orale. L'angiotensina II è il principale ormone vasoattivo del sistema renina-angiotensina-aldosterone e riveste un ruolo significativo nella fisiopatologia

dell'ipertensione. Gli effetti dell'angiotensina II comprendono vasocostrizione, stimolazione della sintesi e del rilascio dell'aldosterone, stimolazione cardiaca e riassorbimento renale del sodio. L'olmesartan blocca gli effetti vasocostrittore e aldosterone-secretorio dell'angiotensina II bloccando il suo legame al recettore AT<sub>1</sub> nei tessuti, compresa la muscolatura liscia vascolare e la ghiandola surrenale. L'azione dell'olmesartan è indipendente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina II. L'antagonismo selettivo dell'olmesartan nei confronti del recettore dell'angiotensina II (AT<sub>1</sub>) produce un aumento dei livelli plasmatici di renina e delle concentrazioni di angiotensina I e II e una qualche diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone.

Nei casi di ipertensione, l'olmesartan medoxomil determina una riduzione a lungo termine, dose-dipendente, della pressione arteriosa. Non sono stati riportati casi di ipotensione dopo la prima somministrazione, di tachifilassi nel corso di trattamenti prolungati o di ipertensione da rimbalzo all'interruzione improvvisa della terapia.

La somministrazione di olmesartan medoxomil una volta al giorno assicura un'efficace e regolare riduzione della pressione arteriosa nelle 24 ore di intervallo tra una dose e quella successiva. A parità di dosaggio complessivo giornaliero, la monosomministrazione giornaliera ha prodotto diminuzioni simili della pressione arteriosa rispetto alla somministrazione del farmaco due volte al giorno.

Con un trattamento continuato, la riduzione massima della pressione arteriosa viene raggiunta entro le 8 settimane successive all'inizio della terapia, sebbene una quota sostanziale dell'effetto di diminuzione della pressione arteriosa venga già osservata dopo 2 settimane di trattamento.

Non sono al momento noti gli effetti dell'olmesartan sulla mortalità e sulla morbilità.

Lo studio Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP), condotto in 4447 pazienti con diabete di tipo 2, normoalbuminuria e almeno un fattore di rischio cardiovascolare addizionale, ha valutato se il trattamento con olmesartan potesse ritardare la comparsa di microalbuminuria. Durante il periodo mediano di follow-up di 3.2 anni, i pazienti hanno ricevuto olmesartan o placebo più altri farmaci antipertensivi esclusi ACE-inibitori o sartani.

Lo studio ha dimostrato una significativa riduzione del rischio in termini di aumento del tempo di comparsa di microalbuminuria (endpoint primario) a favore di olmesartan. Dopo aggiustamento per i valori di pressione arteriosa, tale riduzione del rischio non era più statisticamente significativa. L'8.2% (178 su 2160) dei pazienti del gruppo olmesartan e il 9.8% (210 su 2139) del gruppo placebo hanno manifestato la comparsa di microalbuminuria.

Per quanto riguarda gli endpoint secondari, si sono verificati eventi cardiovascolari in 96 pazienti (4.3%) del gruppo olmesartan e in 94 pazienti (4.2%) del gruppo placebo. L'incidenza della mortalità cardiovascolare è stata superiore nel gruppo olmesartan rispetto al gruppo placebo (15 pazienti [0.7%] vs. 3 pazienti [0.1%]), nonostante valori simili per l'ictus non fatale (14 pazienti [0.6%] vs. 8 pazienti [0.4%]), l'infarto miocardico non fatale (17 pazienti [0.8%] vs. 26 pazienti [1.2%]) e la mortalità per cause non cardiovascolari (11 pazienti [0.5%] vs. 12 pazienti [0.5%]). La mortalità complessiva con

olmesartan era numericamente superiore (26 pazienti [1.2%]) vs. 15 pazienti [0.7%]) a causa, principalmente, di un maggior numero di eventi cardiovascolari fatali.

Lo studio Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) ha valutato gli effetti di olmesartan sugli eventi renali e cardiovascolari in 577 pazienti cinesi e giapponesi con diabete di tipo 2 e nefropatia conclamata. Durante il periodo mediano di follow-up di 3.1 anni, i pazienti hanno ricevuto olmesartan o placebo più altri farmaci antipertensivi compresi ACE-inibitori.

L'endpoint composito primario (tempo al primo evento di raddoppio della creatinina sierica, nefropatia all'ultimo stadio, morte per tutte le cause) si è verificato in 116 pazienti nel gruppo olmesartan (41.1%) e in 129 pazienti del gruppo placebo (45.4%) (HR 0.97 [IC 95% 0.75-1.24]; p=0.791). L'endpoint secondario cardiovascolare composito si è verificato in 40 pazienti trattati con olmesartan (14.2%) e in 53 pazienti trattati con placebo (18.7%). Tale endpoint cardiovascolare composito comprendeva morte cardiovascolare in 10 pazienti (3.5%) che ricevevano olmesartan verso 3 pazienti (1.1%) che ricevevano placebo, mortalità totale 19 (6.7%) verso 20 (7%), ictus non fatale 8 (2.8%) verso 11 (3.9%) e infarto miocardico non fatale 3 (1.1%) verso 7 (2.5%), rispettivamente.

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo dell'effetto antipertensivo dei diuretici tiazidici non è pienamente conosciuto. Le tiazidi agiscono sui meccanismi di riassorbimento elettrolitico del tubulo renale, aumentando direttamente l'escrezione del sodio e del cloro in quantità approssimativamente equivalenti. L'azione diuretica dell'idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica ed aumenta la secrezione di aldosterone, con conseguente aumento della perdita di bicarbonato e potassio con le urine, e riduzione del potassio sierico. Il legame renina-aldosterone è mediato dall'angiotensina II e, pertanto, la somministrazione concomitante di un antagonista del recettore dell'angiotensina II tende a contrastare la perdita di potassio associata ai diuretici tiazidici. Con l'idroclorotiazide, l'inizio della diuresi avviene dopo circa due ore e il picco dell'effetto dopo circa quattro ore dalla somministrazione, mentre l'effetto persiste approssimativamente per 6-12 ore.

Studi epidemiologici hanno evidenziato che il trattamento a lungo termine con l'idroclorotiazide in monoterapia riduce i rischi di mortalità e morbilità cardiovascolare.

### **Efficacia e sicurezza clinica**

L'associazione di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide determina riduzione additiva della pressione arteriosa che generalmente aumenta all'aumentare della dose di ciascun componente.

Nei dati complessivi degli studi controllati con placebo, la somministrazione dell'associazione olmesartan medoxomil/ idroclorotiazide 20 mg/12,5 mg e 20 mg/25 mg ha determinato una riduzione media (detratta la riduzione dovuta al placebo) della pressione arteriosa sistolica/diastolica al valore più basso, rispettivamente, di 12/7 mmHg e di 16/9 mmHg.

La somministrazione di 12,5 mg e di 25 mg di idroclorotiazide in pazienti insufficientemente controllati da terapia con solo olmesartan medoxomil 20 mg ha comportato un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa sistolica/diastolica nelle 24 ore,

misurata mediante monitoraggio pressorio ambulatoriale, rispettivamente, di 7/5 mmHg e di 12/7 mmHg, rispetto ai valori dopo monoterapia con olmesartan medoxomil. La riduzione ulteriore media della pressione arteriosa sistolica/diastolica al valore più basso rispetto ai valori basali era rispettivamente di 11/10 mmHg e 16/11 mmHg.

L'efficacia dell'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide è stata mantenuta nel corso di trattamenti a lungo termine (un anno). La sospensione del trattamento con olmesartan medoxomil, con o senza concomitante idroclorotiazide, non ha determinato una ipertensione da rimbalzo.

Gli effetti dell'associazione fissa olmesartan medoxomil/idroclorotiazide 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg sono stati studiati in tre studi clinici che hanno coinvolto 1482 pazienti ipertesi.

Uno studio in doppio cieco nell'ipertensione essenziale ha valutato l'efficacia della terapia con l'associazione Olprezide 40 mg/12,5 mg verso la monoterapia con olmesartan medoxomil (Olpress) 40 mg, prendendo come parametro primario di efficacia la riduzione della pressione arteriosa media in posizione seduta. Dopo otto settimane di trattamento, la pressione arteriosa sistolica/diastolica era ridotta di 31,9/18,9 mmHg nel gruppo che aveva ricevuto l'associazione e di 26,5/15,8 nel gruppo che aveva ricevuto la monoterapia ( $p < 0,0001$ ).

Nella seconda fase di tale studio, in doppio cieco, ma non controllata, la titolazione dei non responder dalla monoterapia con olmesartan medoxomil (Olpress) 40 mg ad Olprezide 40 mg/12,5 mg, così come la titolazione dei non responder da Olprezide 40 mg/12,5 mg a Olprezide 40 mg/25 mg, ha determinato un'ulteriore rilevante riduzione della pressione arteriosa sistolica/diastolica, confermando così che tale titolazione costituisce una valida strategia per migliorare il controllo della pressione arteriosa.

Un secondo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo ha valutato l'efficacia dell'aggiunta di idroclorotiazide al trattamento di pazienti non adeguatamente controllati dopo otto settimane di trattamento con Olpress 40 mg. I pazienti continuavano ad assumere Olpress 40 mg oppure ricevevano un'aggiunta di idroclorotiazide 12,5 mg o 25 mg, rispettivamente, per ulteriori otto settimane. Un quarto gruppo era randomizzato a ricevere Olprezide 20 mg/12,5 mg.

L'aggiunta di idroclorotiazide 12,5 mg o 25 mg determinava una ulteriore riduzione della pressione arteriosa sistolica/diastolica di, rispettivamente, 5,2/3,4 mmHg ( $p < 0,0001$ ) e 7,4/5,3 mmHg ( $p < 0,0001$ ) rispettivamente, in confronto a Olpress 40 mg da solo.

Un confronto tra i pazienti che avevano ricevuto Olprezide 20 mg/12,5 mg e quelli che avevano ricevuto 40 mg/12,5 mg ha mostrato una differenza statisticamente significativa della riduzione della pressione sistolica di 2,6 mmHg in favore della associazione a più elevato dosaggio ( $p = 0,0255$ ), mentre, per quanto riguarda la riduzione della pressione diastolica, si osservava una differenza di 0,9 mmHg. Il monitoraggio della pressione arteriosa ambulatoria (ABPM), basato sulle variazioni medie dei dati relativi alla pressione sistolica e diastolica nelle 24 ore, diurna e notturna, hanno confermato i risultati ottenuti con le misurazioni convenzionali della pressione arteriosa.

Un altro studio randomizzato in doppio cieco ha confrontato l'efficacia di un trattamento con l'associazione Olprezide 20 mg/25 mg all'associazione Olprezide 40 mg/25 mg in pazienti con inadeguato controllo della pressione arteriosa dopo otto settimane di trattamento con Olpress 40 mg.

Dopo otto settimane di terapia con l'associazione, la pressione arteriosa sistolica/diastolica era significativamente ridotta, rispetto al basale, di 17,1/10,5 mmHg nel gruppo Olprezide 20 mg/25 mg e di 17,4/11,2 mmHg nel gruppo Olprezide 40 mg/25 mg. Le differenze tra i due gruppi di trattamento non erano statisticamente significative quando si usava la misurazione convenzionale della pressione arteriosa, il che potrebbe essere spiegato dal noto andamento piatto della curva dose risposta degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, come olmesartan medoxomil.

Tuttavia, una differenza statisticamente e clinicamente significativa in favore di Olprezide 40 mg/25 mg rispetto a Olprezide 20 mg/25 mg, è stata osservata per quanto riguarda la pressione sistolica e diastolica media nelle 24 ore (ABPM), diurna e notturna.

L'effetto antipertensivo di Olprezide non era influenzato da età, sesso o presenza di diabete.

#### **Altre informazioni:**

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

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in 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 di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati 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 riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71 533 casi di BCC e 8 629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1 430 833 e 172 462 soggetti

nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa  $\geq 50\ 000$  mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63 067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato ( $\sim 25\ 000$  mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta ( $\sim 100\ 000$  mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento e distribuzione

#### Olmesartan medoxomil:

L'olmesartan medoxomil è un pro-farmaco rapidamente convertito in un metabolita farmacologicamente attivo, olmesartan, dalle esterasi nella mucosa intestinale e nella circolazione portale durante l'assorbimento dal tratto gastrointestinale. Non vi è traccia di olmesartan medoxomil intatto o della catena laterale medoxomil intatta nel plasma o negli escreti. La biodisponibilità assoluta media di olmesartan, nella formulazione in compresse, è stata del 25,6%.

Il picco medio di concentrazione plasmatica ( $C_{max}$ ) di olmesartan viene raggiunto in media entro circa 2 ore dalla somministrazione per via orale di olmesartan medoxomil; le concentrazioni plasmatiche di olmesartan aumentano in modo approssimativamente lineare all'aumentare della dose orale singola fino a circa 80 mg.

La somministrazione di cibo ha effetti minimi sulla biodisponibilità di olmesartan e, pertanto, olmesartan medoxomil può essere somministrato a digiuno o a stomaco pieno.

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di olmesartan dipendenti dal sesso del paziente.

Olmesartan si lega fortemente alle proteine plasmatiche (99,7%), ma la possibilità di interazioni clinicamente significative da spiazzamento del legame proteico tra olmesartan ed altri principi attivi ad elevato legame somministrati contemporaneamente, è bassa (come confermato dall'assenza di un'interazione clinicamente significativa tra olmesartan medoxomil e warfarin). Il legame di olmesartan con le cellule ematiche è trascurabile. Il volume di distribuzione medio dopo somministrazione endovenosa è di limitata entità (16–29 L).

#### Idroclorotiazide

Dopo somministrazione orale di olmesartan medoxomil ed idroclorotiazide in associazione, la mediana del tempo di raggiungimento del picco di concentrazione plasmatica di idroclorotiazide è risultata compresa tra 1,5 e 2 ore dalla somministrazione. Idroclorotiazide si lega con le proteine plasmatiche per il 68% ed il suo volume apparente di distribuzione è di 0,83-1,14 L/kg.

## **Biotrasformazione ed eliminazione**

### Olmesartan medoxomil

La clearance plasmatica totale di olmesartan è risultata pari a 1,3 L/h (CV 19%), relativamente ridotta se confrontata al flusso epatico (ca. 90 L/h). Dopo assunzione orale di una singola dose di olmesartan medoxomil marcato con  $^{14}\text{C}$ , il 10-16% della radioattività somministrata è stato eliminato con le urine (in gran parte entro le 24 ore successive alla somministrazione), mentre la restante radioattività è stata eliminata con le feci. In base a una biodisponibilità sistemica del 25,6%, si può calcolare che l'olmesartan assorbito venga eliminato per escrezione renale (per circa il 40%) e epatobiliare (per circa il 60%). Tutta la radioattività recuperata è stata identificata come olmesartan. Nessun altro metabolita significativo è stato identificato. Il circolo enteroepatico di olmesartan è minimo. Poiché una grande quantità di olmesartan è eliminata per via biliare, l'uso in pazienti con ostruzione biliare è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

L'emivita di eliminazione terminale di olmesartan varia tra 10 e 15 ore dopo somministrazioni ripetute per via orale. Lo stato di equilibrio è stato raggiunto dopo le prime somministrazioni e nessun ulteriore accumulo è stato rilevato dopo 14 giorni di somministrazioni ripetute. La clearance renale è stata di circa 0,5-0,7 L/h ed è risultata indipendente dalla dose.

### Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide non è metabolizzata nell'uomo ed è escreta quasi interamente come sostanza attiva immodificata nelle urine. Circa il 60% della dose orale è eliminata come sostanza attiva immodificata entro 48 ore. La clearance renale è di circa 250-300 mL/min. L'emivita di eliminazione terminale di idroclorotiazide è di 10-15 ore.

### **Olprezide**

La disponibilità sistemica di idroclorotiazide è ridotta di circa il 20% quando somministrata insieme ad olmesartan medoxomil, ma tale modesta riduzione non ha rilevanza clinica. La cinetica di olmesartan non è influenzata dalla somministrazione concomitante di idroclorotiazide.

## **Farmacocinetica in popolazioni speciali**

### *Anziani (65 anni o più):*

Nei pazienti ipertesi, l'AUC dell'olmesartan allo stato stazionario è risultata incrementata di circa il 35% negli anziani (tra i 65 e i 75 anni) e di circa il 44% in persone molto anziane ( $\geq 75$  anni) rispetto a pazienti più giovani (vedere paragrafo 4.2).

Dati limitati suggeriscono che la clearance sistemica dell'idroclorotiazide sia ridotta negli anziani, sani ed ipertesi, rispetto ai volontari sani giovani.

### *Alterata funzionalità renale:*

Nei casi di compromissione renale, l'AUC dell'olmesartan allo stato stazionario è risultata incrementata del 62%, 82% e 179% rispettivamente nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata e grave, rispetto ai controlli sani (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.4). La dose massima di olmesartan medoxomil in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina di 30-60 mL/min) è di 20 mg di olmesartan medoxomil una volta al dì. L'uso di olmesartan medoxomil in pazienti con

compromissione renale grave (clearance della creatinina <30 mL/min) non è raccomandato.

L'emivita dell'idroclorotiazide è prolungata nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.

#### *Alterata funzionalità epatica:*

Dopo somministrazione orale singola, i valori di AUC dell'olmesartan sono risultati maggiori del 6% e del 65%, rispettivamente, in pazienti con compromissione epatica lieve e moderata rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale. La frazione libera di olmesartan a due ore dalla somministrazione è risultata 0,26% nei soggetti sani, 0,34% nei pazienti con alterazione lieve della funzionalità epatica e 0,41% in quelli con alterazione moderata della funzionalità epatica. A seguito di somministrazioni ripetute in pazienti con alterazione moderata della funzionalità epatica, l'AUC media di olmesartan era ancora maggiore di circa il 65% rispetto ai controlli sani. I valori medi di  $C_{max}$  di olmesartan erano simili nei pazienti con funzionalità epatica compromessa e nei soggetti sani. In pazienti con compromissione epatica moderata, è raccomandata una dose iniziale di olmesartan medoxomil 10 mg una volta al dì e la dose massima non deve superare i 20 mg una volta al dì. Olmesartan medoxomil non è stato studiato nei pazienti con alterazione grave della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.4). La compromissione epatica non influenza significativamente la farmacocinetica dell'idroclorotiazide.

#### **Interazioni farmacologiche**

##### *Colesevelam, sequestrante degli acidi biliari*

La somministrazione concomitante di olmesartan medoxomil 40 mg e di colesevelam cloridrato 3750 mg in soggetti sani ha determinato riduzione del 28% della  $C_{max}$  e del 39% dell'AUC di olmesartan. Effetti minori, riduzione del 4% e del 15%, rispettivamente, della  $C_{max}$  e dell'AUC sono stati osservati quando olmesartan medoxomil era somministrato 4 ore prima del colesevelam cloridrato. L'emivita di eliminazione di olmesartan era ridotta del 50-52% indipendentemente dalla somministrazione concomitante o 4 ore prima del colesevelam cloridrato (vedere paragrafo 4.5).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La tossicità potenziale dell'associazione olmesartan medoxomil/ idroclorotiazide è stata valutata in studi di tossicità orale a dosi ripetute di durata fino a sei mesi condotti nei ratti e nei cani.

Come per entrambi i singoli componenti ed altri medicinali appartenenti a questa classe, l'organo bersaglio principale di tossicità dell'associazione è il rene. L'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide ha indotto alterazioni della funzionalità renale (aumento dell'azoto ureico sierico e della creatinina sierica). Dosaggi elevati hanno provocato degenerazione e rigenerazione tubulare nei reni dei ratti e dei cani, probabilmente mediante alterazioni dell'emodinamica renale (ridotta perfusione renale dovuta a ipotensione con ipossia tubulare e degenerazione cellulare tubulare). Inoltre, l'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide ha causato riduzione dei parametri eritrocitari (conta degli eritrociti, emoglobina, ematocrito) e riduzione ponderale del cuore nei ratti. Questi effetti sono stati osservati anche con gli altri antagonisti del recettore  $AT_1$  e con gli ACE-inibitori; essi sembrano essere stati indotti da un'azione farmacologica di

olmesartan medoxomil ad alte dosi e non sembrano essere rilevanti nell'uomo alle dosi terapeutiche raccomandate.

Studi di genotossicità con olmesartan medoxomil e idroclorotiazide, in associazione o usati singolarmente, non hanno evidenziato alcun segno di attività genotossica clinicamente rilevante.

Il potenziale carcinogenico dell'associazione di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide non è stato studiato in quanto non vi sono evidenze di effetti carcinogeni rilevanti dei due singoli componenti nelle condizioni di impiego clinico.

Non vi sono evidenze di teratogenicità in topi o ratti trattati con l'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide. Come era da attendersi per questa classe di medicinali, è stata osservata tossicità fetale nei ratti, evidenziata da una riduzione significativa del peso dei feti di madri trattate con olmesartan medoxomil e idroclorotiazide durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.3, 4.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa*

Cellulosa microcristallina

Iprolosa a bassa sostituzione

Lattosio monoidrato

Iprolosa

Magnesio stearato

*Rivestimento della compressa*

Talco

Ipromellosa

Titanio diossido (E 171)

Ferro (III) ossido giallo (E 172)

Ferro (III) ossido rosso (E 172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo farmaco non richiede alcuna condizione particolare per la conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di poliamide laminata/alluminio/polivinil cloruro/alluminio.

Le confezioni contengono 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98, 10x28 e 10x30 compresse rivestite con film. Le confezioni con blister preintagliato per dose unitaria contengono 10, 50 e 500 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERI DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

“40/12,5 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC 037109232

“40/12,5 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC 037109244

“40/12,5 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC 037109257

“40/12,5 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC 037109269

“40/12,5 mg compresse rivestite con film” 84 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC 037109271

“40/12,5 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC 037109283

“40/12,5 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC 037109295

“40/12,5 mg compresse rivestite con film” 10X28 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC 037109307

“40/12,5 mg compresse rivestite con film” 10X30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC 037109319

“40/12,5 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC 037109321

“40/12,5 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC 037109333

“40/12,5 mg compresse rivestite con film” 500 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC 037109345

“40/25 mg compresse rivestite con film” 14 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC 037109358

“40/25 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC 037109360

“40/25 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC 037109372

“40/25 mg compresse rivestite con film” 56 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC  
037109384

“40/25 mg compresse rivestite con film” 84 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC  
037109396

“40/25 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC  
037109408

“40/25 mg compresse rivestite con film” 98 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC  
037109410

“40/25 mg compresse rivestite con film” 10X28 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC  
037109422

“40/25 mg compresse rivestite con film” 10X30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC  
037109434

“40/25 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC  
037109446

“40/25 mg compresse rivestite con film” 50 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC  
037109459

“40/25 mg compresse rivestite con film” 500 compresse in blister PA/AL/PVC/AL - AIC  
037109461

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 20 febbraio 2012

Rinnovo dell'autorizzazione: 20 gennaio 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**