

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Olmesartan medoxomil Idroclotiazide Teva 40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film  
Olmesartan medoxomil Idroclotiazide Teva 40 mg/25 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

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

### Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 300,5 mg di lattosio monoidrato

Ogni compressa rivestita con film contiene 288,0 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film di color rosso-giallo, con dimensioni 15x 7 mm circa, , ovali biconvesse.

Compresse rivestite con film di color rosato, con dimensioni 15 x 7 mm circa, biconvesse, ovali con una linea di frattura su un lato.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

Le combinazioni a dose fissa di Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva sono indicate nei pazienti adulti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata da olmesartan medoxomil da solo (vedere le sezioni 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

##### *Adulti*

La dose raccomandata di Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva è di 1 compressa al giorno.

Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva 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.

Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva 40 mg/25 mg può essere somministrato in pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata con l'associazione a dose fissa di Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva 40 mg/12,5 mg (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Per facilità d'uso, i pazienti che ricevono olmesartan medoxomil e idroclorotiazide in compresse separate possono passare al trattamento con Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva contenente le stesse quantità dei singoli componenti.

#### *Anziani (dai 65 anni in su)*

Negli anziani è raccomandata la stessa posologia dell'associazione utilizzata negli adulti. La pressione arteriosa deve essere strettamente monitorata

#### *Compromissione renale*

Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva è controindicato in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).

La dose massima di olmesartan medoxomil in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 30 – 60 ml/min) è di 20 mg di olmesartan medoxomil una volta al giorno, a causa della limitata esperienza con dosaggi più elevati in questo gruppo di pazienti, e si consiglia di controllare periodicamente la funzionalità renale.

Pertanto, Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva è controindicato in tutti gli stadi della compromissione renale (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (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 assumono 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 sull'uso di olmesartan medoxomil in pazienti con grave compromissione epatica. Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva non deve essere utilizzato in pazienti con moderata e grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3, 5.2), così come in pazienti con colestasi e ostruzione biliare (vedere paragrafo 4.3).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva nei bambini e negli adolescenti sotto i 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. Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva può essere assunto con o senza cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altre sostanze sulfonamido-derivate (poiché idroclorotiazide è un medicinale sulfonamido-derivato).
- Compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).
- Ipotassiemia refrattaria, ipercalcemia, iponatremia e iperuricemia sintomatica.
- Compromissione epatica da moderata a 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o danno renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva.

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

Nei pazienti il cui tono vascolare e la cui funzione renale dipendono 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 intervengono su questo sistema è stato associato a ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, in rari casi, insufficienza renale acuta.

##### Duplice 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.

##### Iperensione renovascolare:

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

##### Compromissione renale e trapianto renale:

Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva non deve essere impiegato in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min). La dose massima di olmesartan medoxomil in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina 30 – 60 ml/min) è di 20 mg di olmesartan medoxomil una volta al giorno. Tuttavia, in questi pazienti Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva 20 mg/12,5 mg e 20 mg/25 mg 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 un'attenta rivalutazione della terapia, prendendo in considerazione la sospensione della terapia diuretica. Pertanto, Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva è controindicato in tutti gli stadi della compromissione renale (vedere paragrafo 4.3).

Non esiste esperienza di somministrazione di Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva in pazienti sottoposti di recente a trapianto renale.

#### Compromissione epatica:

Non vi è al momento esperienza con olmesartan medoxomil in pazienti con grave compromissione epatica. In pazienti con moderata compromissione epatica, la dose massima è di 20 mg olmesartan medoxomil. Inoltre, lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico durante la terapia con tiazidi possono indurre coma epatico in pazienti con compromissione epatica o epatopatia progressiva. Pertanto l'impiego di Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva è controindicato in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave, colestasi o ostruzione biliare (vedere paragrafi 4.3, 5.2). Bisogna esercitare cautela in pazienti con lieve compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

#### Stenosi della valvola aortica e mitrale, miocardiopatia ipertrofica ostruttiva:

Come con gli altri vasodilatatori, si raccomanda particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi della valvola aortica o mitrale o da miocardiopatia 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva 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 (incluse ipopotassiemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica). Segni di allarme di squilibrio idrico o elettrolitico sono secchezza del cavo orale, 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 ricevono inadeguato apporto orale di elettroliti ed in pazienti che ricevono terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).

Al contrario, a causa dell'antagonismo dei recettori dell'angiotensina II (AT<sub>1</sub>) di olmesartan medoxomil contenuto in Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva, può verificarsi iperpotassiemia, specialmente in presenza di compromissione 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva (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 un lieve ed intermittente incremento del calcio sierico in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio. L'ipercalcemia può essere una manifestazione di un iperparatiroidismo occulto. Le tiazidi devono essere sospese prima di effettuare un'analisi per la funzionalità paratiroidea.

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

Nei pazienti edematosi, in esposti 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

#### Enteropatia simil-sprue:

In casi gravi molto rari, in pazienti in trattamento con olmesartan è stata riportata diarrea cronica con significativa perdita di peso, manifestatasi da alcuni mesi fino ad anni dopo l'inizio della terapia e 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 si devono escludere altre eziologie. Va presa in considerazione la sospensione di olmesartan medoxomil nei casi in cui non si identifichi un'altra eziologia.

Nei casi in cui i sintomi scompaiano e l'enteropatia simil-sprue sia confermata da una biopsia, il trattamento con olmesartan medoxomil non deve essere ripreso.

#### 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, 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.

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

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva 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, di solito 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva 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:*

In base all'esperienza sull'impiego di altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina, l'uso 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva, 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 in quanto ne riducono l'escrezione. Se devono essere prescritti integratori 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 indotte 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva viene somministrato in concomitanza con medicinali che risentono delle alterazioni della potassiemia (ad esempio glicosidi della digitale e antiaritmici) e 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 bepridil, cisapride, difemanil, 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 tasso 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.



*Ammine pressorie (ad esempio noradrenalina):*

L'effetto delle ammine pressorie può essere ridotto.

*Medicinali usati nel trattamento della gotta (ad 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.

*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

A causa degli effetti dei principi attivi di questa associazione sulla gravidanza, l'uso di Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva 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.

È noto che 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, iperkaliemia). (vedere paragrafo 5.3).

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 nella preeclampsia a causa del rischio di deplezione del volume plasmatico e di 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva durante l'allattamento, l'uso di Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva non è raccomandato durante l'allattamento. Se si usa Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute più basse possibile.

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

Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva può esercitare una lieve o moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli o di usare 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva sono cefalea (2,9%), capogiri (1,9%) e affaticamento (1,0%).

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

La sicurezza di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide 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 olmesartan medoxomil/idroclorotiazide 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg.

Le reazioni avverse osservate con olmesartan medoxomil/idroclorotiazide in studi clinici, studi di sicurezza post-autorizzazione e 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ).

Classe di Organi e Sistemi MedDRA	Reazioni Avverse	Frequenza		
		Olmesartan medoxomil / HCTZ	Olmesartan	HCTZ
Infezioni ed infestazioni	Scialoadenite			Raro
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia aplastica			Raro
	Depressione midollare			Raro
	Anemia emolitica			Raro
	Leucopenia			Raro
	Neutropenia/ Agranulocitosi			Raro
	Trombocitopenia		Non comune	Raro
Disturbi del Sistema immunitario	Reazione anafilattica		Non comune	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia			Non comune
	Glicosuria			Comune
	Ipercalcemia			Comune
	Ipercolesterolemia	Non comune		Molto comune

	Iperglicemia			Comune
	Iperkaliemia		Raro	
	Ipertrigliceridemia	Non comune	Comune	Molto comune
	Iperuricemia	Non comune	Comune	Molto comune
	Ipocloremia			Comune
	Alcalosi ipocloremica			Molto raro
	Ipokaliemia			Comune
	Ipomagnesiemia			Comune
	Iponatriemia			Comune
	Iperamilasemia			Comune
Disturbi psichiatrici	Apatia			Raro
	Depressione			Raro
	Irrequietezza			Raro
	Disturbo del sonno			Raro
Patologie del Sistema nervoso	Stato confusionale			Comune
	Convulsioni			Raro
	Disturbi della coscienza (come perdita di coscienza)	Raro		
	Capogiri/confusione della mente	Comune	Comune	Comune
	Cefalea	Comune	Comune	Raro
	Perdita di appetito			Non comune
	Parestesia			Raro
	Capogiro posturale	Non comune		
	Sonnolenza	Non comune		
	Sincope	Non comune		
Patologie dell'occhio	Lacrimazione diminuita			Raro
	Offuscamento transitorio della vista			Raro
	Peggioramento di miopia preesistente			Non comune
	Xantopsia			Raro
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine	Non comune	Non comune	Raro

Classe di Organi e Sistemi MedDRA	Reazioni Avverse	Frequenza		
		Olmesartan medoxomil / HCTZ	Olmesartan	HCTZ
Patologie cardiache	Angina pectoris		Non comune	
	Aritmia cardiaca			Raro
	Palpitazioni	Non comune		
Patologie vascolari	Embolia			Raro
	Ipotensione	Non comune	Raro	
	Angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)			Raro
	Ipotensione ortostatica	Non comune		Non comune
	Trombosi			Raro
Patologie respiratorie,	Bronchite		Comune	

toraciche e mediastiniche	Tosse	Non comune	Comune	
	Dispnea			Raro
	Polmonite interstiziale			Raro
	Faringite		Comune	
	Edema polmonare			Raro
	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			Raro
	Ileo paralitico			Molto raro
	Vomito	Non comune	Non comune	Comune
	Enteropatia similsprie (v. paragrafo 4.4)			Molto raro
	Patologie epatobiliari	Colecistite acuta		
Ittero (ittero colestatico intraepatico)				Raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Dermatite allergica		Non comune	
	Reazioni anafilattiche cutanee			Raro
	Edema angioneurotico	Raro	Raro	
	Reazioni cutanee simil-lupus eritematoso			Raro
	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
	Riacutizzazione di lupus eritematoso cutaneo			Raro
	Necrolisi tossica epidermica			Raro
Orticaria	Raro	Non comune	Non comune	

Classe di Organi e Sistemi MedDRA	Reazioni Avverse	Frequenza		
		Olmesartan medoxomil / HCTZ	Olmesartan	HCTZ
Patologie del Sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Non comune		
	Artrite		Comune	
	Dolore dorsale	Non comune	Comune	
	Spasmi muscolari	Non comune	Raro	
	Debolezza muscolare			Raro
	Mialgie	Non comune	Non comune	

	Dolore agli arti	Non comune		
	Paresi			Raro
	Dolore scheletrico		Comune	
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale acuta	Raro	Raro	
	Ematuria	Non comune	Comune	
	Nefrite interstiziale			Raro
	Insufficienza renale		Raro	
	Disfunzione renale			Raro
	Infezione delle vie 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 della faccia		Non comune	
	Affaticamento	Comune	Comune	
	Febbre			Raro
	Sintomi simil-influenzali		Comune	
	Letargia		Raro	
	Malessere	Raro	Non comune	
	Dolore		Comune	
	Edema periferico	Comune	Comune	
	Debolezza	Non comune		
Esami diagnostici	Alanina amminotrasferasi aumentata	Non comune		
	Aspartato amminotrasferasi aumentata	Non comune		
	Calcio ematico aumentato	Non comune		
	Creatinina ematica aumentata	Non comune	Raro	Comune
	Creatinfosfochinasi ematica aumentata		Comune	
	Glucosio ematico aumentato	Non comune		
	Riduzione dei valori di ematocrito	Raro		
	Riduzione dei valori di emoglobina	Raro		
	Iperlipidemia	Non comune		
	Potassio ematico diminuito	Non comune		
	Potassio ematico aumentato	Non comune		
	Urea ematica aumentata	Non comune	Comune	Comune
	Azoto ureico ematico aumentato	Raro		
	Acido urico ematico aumentato	Raro		
	Aumento dei livelli di gamma glutamil transferasi	Non comune		
Enzimi epatici aumentati		Comune		

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili informazioni specifiche sugli effetti o sul trattamento del sovradosaggio di Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva. 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 dovute 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**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II associati a diuretici, codice ATC: C09D A08.

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

Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva assicura un'efficace e graduale riduzione della pressione arteriosa nelle 24 ore di intervallo tra una dose e quella successiva.

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 della pressione arteriosa simili a quelle osservate con la 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 ha incluso 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 (7.0%), 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 2 ore e il picco dell'effetto dopo circa 4 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 cliniche

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. L'ulteriore riduzione media della pressione arteriosa sistolica/diastolica al valore più basso, rispetto ai valori basali, è stata 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 idroclorotiazide in concomitanza, non ha determinato ipertensione da rimbalzo.

Le combinazioni fisse di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg sono state studiate 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 olmesartan medoxomil e idroclorotiazide 40 mg/12,5 mg verso la monoterapia con olmesartan medoxomil 40 mg, prendendo come parametro primario di efficacia la riduzione media della pressione arteriosa 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 40 mg ad olmesartan medoxomil e idroclorotiazide 40 mg/12,5 mg, così come la titolazione dei non responder da olmesartan medoxomil e idroclorotiazide 40 mg/12,5 mg a olmesartan medoxomil e idroclorotiazide 40 mg/25 mg, ha determinato un'ulteriore rilevante riduzione della pressione arteriosa sistolica/diastolica, confermando così che tale passaggio 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 8 settimane di trattamento con olmesartan medoxomil 40 mg. I pazienti continuavano ad assumere olmesartan medoxomil 40 mg oppure ricevevano un'aggiunta di idroclorotiazide 12,5 mg o 25 mg, rispettivamente, per ulteriori 8 settimane. Un quarto gruppo era randomizzato a ricevere l'associazione olmesartan medoxomil e idroclorotiazide 20 mg/12,5 mg.

L'aggiunta di idroclorotiazide 12,5 mg o 25 mg ha determinato un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa sistolica/diastolica rispettivamente di 5,2/3,4 mmHg ( $p < 0,0001$ ) e 7,4/5,3 mmHg ( $p < 0,0001$ ) in confronto ad olmesartan medoxomil in monoterapia.

Un confronto tra i pazienti che avevano ricevuto olmesartan medoxomil e idroclorotiazide 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 dell'associazione a più elevato dosaggio ( $p = 0,0255$ ), mentre per quanto riguarda la riduzione della pressione diastolica si è osservata 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 olmesartan medoxomil e idroclorotiazide 20 mg/12,5 mg e l'associazione olmesartan medoxomil e idroclorotiazide 40 mg/25 mg in pazienti con inadeguato controllo della pressione arteriosa dopo 8 settimane di trattamento con olmesartan medoxomil 40 mg.

Dopo 8 settimane di terapia con l'associazione, la pressione arteriosa sistolica/diastolica si è significativamente ridotta, rispetto al basale, di 17,1/10,5 mmHg nel gruppo olmesartan medoxomil e idroclorotiazide 20 mg/25 mg e di 17,4/11,2 mmHg nel gruppo olmesartan medoxomil e idroclorotiazide 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.

Comunque, una differenza statisticamente e clinicamente significativa in favore di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide 40 mg/25 mg rispetto a olmesartan medoxomil e idroclorotiazide 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 olmesartan medoxomil e idroclorotiazide 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 VE 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 mostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renali e/o cardiovascolari, 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 gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento e distribuzione

#### *Olmesartan medoxomil:*

L'olmesartan medoxomil è un pro-farmaco. È 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 entro circa 2 ore dalla somministrazione per via orale di olmesartan medoxomil, e 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 alle cellule ematiche è trascurabile. Il volume di distribuzione medio dopo somministrazione endovenosa è basso (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 alle 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 (circa il 40%) e epatobiliare (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.

#### *Olmesart medoxomil idroclorotiazide Teva*

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 gruppi speciali di pazienti

#### *Anziani (dai 65 anni in su):*

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

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

#### *Compromissione 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 giorno. L'uso di olmesartan medoxomil in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) non è raccomandato.

L'emivita di idroclotiazide è prolungata nei pazienti con compromissione della funzione renale.

#### *Compromissione 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 lieve compromissione epatica e 0,41% in quelli con compromissione moderata della funzionalità epatica. A seguito di somministrazioni ripetute in pazienti con compromissione epatica moderata, 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 compromissione epatica e nei soggetti sani. Olmesartan medoxomil non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.4).

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 compromissione epatica grave (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 (eritrociti, emoglobina, ematocrito) e riduzione ponderale del peso 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, e 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 l'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.3, 4.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa:*

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Povidone (K-30)  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato  
Macrogol

*Rivestimento della compressa:*

Ipromellosa  
Macrogol  
Titanio diossido (E 171)  
Ferro ossido rosso (E 172)  
Ferro ossido giallo (E 172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

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

Blister Alluminio/alluminio

Confezioni da 14, 28, 28x1, 30, 30x1, 56, 90, 90x1, 98 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

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

Teva Italia S.r.l.  
Piazzale Luigi Cadorna, 4  
20123  
Milano

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

044243196 - "40MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243208 - "40MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243210 - "40MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243222 - "40MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243234 - "40MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243246 - "40MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243259 - "40MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243261 - "40MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243273 - "40MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243285 - "40MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243297 - "40MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243309 - "40MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243311 - "40MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243323 - "40MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243335 - "40MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243347 - "40MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243350 - "40MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243362 - "40MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

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

<Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}>

<Data del rinnovo più recente: {GG mese AAAA}>

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

<{MM/AAAA}>

<{GG/MM/AAAA}>

<{GG mese AAAA}>



## 2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olmesartan medoxomil Idroclotiazide Teva 20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film  
Olmesartan medoxomil Idroclotiazide Teva 20 mg/25 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di olmesartan medoxomil e 12,5 mg di idroclorotiazide.  
Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di olmesartan medoxomil e 25 mg di idroclorotiazide.

### Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 144,0 mg di lattosio monoidrato

Ogni compressa rivestita con film contiene 131,5 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film di color rosso-giallo, biconvesse, di forma rotonda con diametro di circa 8,5 mm.

Compresse rivestite con film di color rosato, biconvesse, di forma rotonda con diametro di circa 8,5 mm con una linea di frattura su un lato.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'[ipertensione](#) arteriosa essenziale.

Le combinazioni a dose fissa di Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva sono indicate nei pazienti adulti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata da olmesartan medoxomil da solo (vedere le sezioni 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### *Adulti*

Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva non deve essere impiegato come terapia iniziale, ma in quei pazienti in cui la pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da olmesartan medoxomil 20 mg da solo. Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva è somministrato una volta al giorno.

Quando clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione 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 una titolazione della dose delle singole componenti.

Olmesartan medoxomil 20 mg e [idroclorotiazide](#) 12,5 mg può essere somministrato in quei pazienti in cui la pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dalla monoterapia ottimale con olmesartan medoxomil 20 mg da solo (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Olmesartan medoxomil 20 mg e [idroclorotiazide](#) 25 mg può essere somministrato 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 (dai 65 anni in su)*

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

#### *Compromissione renale*

Quando si somministra Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva 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). Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva è controindicato in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

#### *Compromissione epatica*

Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva 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 sull'uso di olmesartan medoxomil in pazienti con grave compromissione epatica.

Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva non deve essere utilizzato in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3, 5.2), così come in pazienti con colestasi e ostruzione biliare (vedere paragrafo 4.3).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni non sono state stabilite.

#### 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. Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva può essere assunto con o senza cibo.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altre sostanze sulfonamido-derivate (poiché idroclorotiazide è un medicinale sulfonamido-derivato).
- Compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min).
- Ipotassiemia refrattaria, ipercalcemia, iponatremia e iperuricemia sintomatica.
- Compromissione epatica grave, colestasi e patologie biliari ostruttive.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o danno renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva.

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

Nei pazienti il cui tono vascolare e la cui funzione renale dipendono 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 intervengono su questo sistema è stato associato a ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, in rari casi, [insufficienza renale](#) acuta.

#### 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.

#### Iperensione renovascolare:

Nei pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria afferente al singolo rene funzionante, trattati con medicinali che intervengono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, esiste un rischio accentuato di ipotensione ed [insufficienza renale](#) gravi.

#### Compromissione renale e trapianto renale:

Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva non deve essere impiegato in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Non sono necessari aggiustamenti posologici in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min e < 60 ml/min). Comunque, in questi pazienti Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva 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 della terapia diuretica. Non esiste esperienza di somministrazione di Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva in pazienti sottoposti di recente a trapianto renale.

#### Compromissione epatica:

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

#### Stenosi della valvola aortica e mitrale, miocardiopatia ipertrofica ostruttiva:

Come con gli altri vasodilatatori, si raccomanda particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi della valvola aortica o mitrale o da miocardiopatia 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva 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 (incluse ipopotassiemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica). Segni di allarme di squilibrio idrico o elettrolitico sono secchezza del cavo orale, 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 ricevono inadeguato apporto orale di elettroliti ed in pazienti che ricevono terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).

Al contrario, a causa dell'antagonismo dei recettori dell'angiotensina II (AT<sub>1</sub>) di olmesartan medoxomil contenuto in Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva, può verificarsi iperpotassiemia, specialmente in presenza di compromissione 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva (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 un lieve ed intermittente incremento del calcio sierico in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio. L'ipercalcemia può essere una manifestazione di un iperparatiroidismo occulto. Le tiazidi devono essere sospese prima di effettuare un'analisi per la funzionalità paratiroidea.

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

Nei pazienti edematosi, esposti 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

#### Enteropatia simil-sprue:

In casi gravi molto rari, in pazienti in trattamento con olmesartan è stata riportata diarrea cronica con significativa perdita di peso, manifestatasi da alcuni mesi fino ad anni dopo l'inizio della terapia e 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, si devono escludere altre eziologie. Va presa in considerazione la sospensione di olmesartan medoxomil nei casi in cui non si identifichi un'altra eziologia.

Nei casi in cui i sintomi scompaiano e l'enteropatia simil-sprue sia confermata da una biopsia, il trattamento con olmesartan medoxomil non deve essere ripreso.

#### 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.

È stata riportata esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico con l'impiego di [diuretici tiazidici](#).

Questo medicinale contiene [lattosio](#). I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva 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, di solito 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva può essere aumentato dall'impiego concomitante di altri medicinali antipertensivi.

*Alcool, barbiturici, stupefacenti o antidepressivi:*

Può verificarsi potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

*Potenziati 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:*

In base all'esperienza sull'impiego di altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina, l'uso 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva, 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.

***Potenziati 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 in quanto ne riducono l'escrezione. Se devono essere prescritti integratori 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 [idrocortiazide](#) viene compromesso in presenza di resine a scambio anionico.

##### *Glicosidi della digitale:*

L'ipopotassiemia o l'ipomagnesemia indotte 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 Olmesartan medoxomil idrocortiazide Teva viene somministrato in concomitanza con medicinali che risentono delle alterazioni della potassiemia (ad esempio glicosidi della digitale e antiaritmici) e 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 bepridil, cisapride, difemanil, 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'[idrocortiazide](#).

##### *Medicinali anticolinergici (ad esempio atropina, biperiden):*

Aumento della biodisponibilità dei [diuretici tiazidici](#) dovuto a riduzione della motilità gastrointestinale e del tasso 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 [idrocortiazide](#).

##### *Beta bloccanti e diazossido:*

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

##### *Ammine pressorie (ad esempio noradrenalina):*



L'effetto delle ammine pressorie può essere ridotto.

*Medicinali usati nel trattamento della gotta (ad 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.

*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

A causa degli effetti dei principi attivi di questa associazione sulla gravidanza, l'uso di Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva non è raccomandato durante il primo trimestre di [gravidanza](#) (vedere paragrafo 4.4). L'uso di Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva 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.

È noto che 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, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

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 nella preeclampsia a causa del rischio di deplezione del volume plasmatico e di 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva durante l'allattamento, l'uso di Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva non è raccomandato durante l'allattamento. Se si usa Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute più basse possibile.

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

Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva può esercitare una lieve o moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli o di usare 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva sono cefalea (2,9%), capogiri (1,9%) e affaticamento (1,0%).

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

In studi clinici nei quali sono stati coinvolti 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 all'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 complessiva di reazioni avverse nel gruppo olmesartan medoxomil/idroclorotiazide, 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 sicurezza della combinazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide 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 olmesartan medoxomil/idroclorotiazide in studi clinici, studi di sicurezza post-autorizzazione e segnalazioni spontanee sono riportate nella tabella sottostante, così come le reazioni avverse indotte dai singoli componenti 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 (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, <1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000).

Classe di Organi e Sistemi MedDRA	Reazioni Avverse	Frequenza		
		Olmesartan medoxomil / HCTZ	Olmesartan	HCTZ
Infezioni ed infestazioni	Scialoadenite			Raro
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia aplastica			Raro
	Depressione midollare			Raro
	Anemia emolitica			Raro
	Leucopenia			Raro
	Neutropenia/ Agranulocitosi			Raro
	Trombocitopenia		Non comune	Raro
Disturbi del Sistema immunitario	Reazione anafilattica		Non comune	Non comune
Disturbi del	Anoressia			Non comune

metabolismo e della nutrizione	Glicosuria			Comune
	Ipercalcemia			Comune
	Ipercolesterolemia	Non comune		Molto comune
	Iperglicemia			Comune
	Iperkaliemia		Raro	
	Ipertrigliceridemia	Non comune	Comune	Molto comune
	Iperuricemia	Non comune	Comune	Molto comune
	Ipocloremia			Comune
	Alcalosi ipocloremica			Molto raro
	Ipokaliemia			Comune
	Ipomagnesiemia			Comune
	Iponatremia			Comune
Iperamilasemia			Comune	
Disturbi psichiatrici	Apatia			Raro
	Depressione			Raro
	Irrequietezza			Raro
	Disturbo del sonno			Raro
Patologie del Sistema nervoso	Stato confusionale			Comune
	Convulsioni			Raro
	Disturbi della coscienza (come perdita di coscienza)	Raro		
	Capogiro/confusione della mente	Comune	Comune	Comune
	Cefalea	Comune	Comune	Raro
	Perdita di appetito			Non comune
	Parestesia			Raro
	Capogiro posturale	Non comune		
	Sonnolenza	Non comune		
Sincope	Non comune			
Patologie dell'occhio	Lacrimazione diminuita			Raro
	Offuscamento transitorio della vista			Raro
	Peggioramento di miopia preesistente			Non comune
	Xantopsia			Raro
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine	Non comune	Non comune	Raro

Classe di Organi e Sistemi MedDRA	Reazioni Avverse	Frequenza		
		Olmesartan medoxomil / HCTZ	Olmesartan	HCTZ
Patologie cardiache	Angina pectoris		Non comune	
	Aritmia cardiaca			Raro
	Palpitazioni	Non comune		
Patologie vascolari	Embolia			Raro
	Ipotensione	Non comune	Raro	
	Angioite necrotizzante			Raro

	(vasculite, vasculite cutanea)			
	Ipotensione ortostatica	Non comune		Non comune
	Trombosi			Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Bronchite		Comune	
	Tosse	Non comune	Comune	
	Dispnea			Raro
	Polmonite interstiziale			Raro
	Faringite		Comune	
	Edema polmonare			Raro
	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			Raro
	Ileo paralitico			Molto raro
	Vomito	Non comune	Non comune	Comune
	Enteropatia simil-sprue (v. paragrafo 4.4)		Molto raro	
Patologie epatobiliari	Colecistite acuta			Raro
	Ittero (ittero colestatico intraepatico)			Raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Dermatite allergica		Non comune	
	Reazioni anafilattiche cutanee			Raro
	Edema angioneurotico	Raro	Raro	
	Reazioni cutanee simil-lupus eritematoso			Raro
	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
	Riacutizzazione di lupus eritematoso cutaneo			Raro
	Necrolisi tossica epidermica			Raro
Orticaria	Raro	Non comune	Non comune	

Classe di Organi e Sistemi MedDRA	Reazioni Avverse	Frequenza		
		Olmesartan medoxomil / HCTZ	Olmesartan	HCTZ
Patologie del Sistema muscoloscheletrico	Artralgia	Non comune		
	Artrite		Comune	

e del tessuto connettivo	Dolore dorsale	Non comune	Comune	
	Spasmi muscolari	Non comune	Raro	
	Debolezza muscolare			Raro
	Mialgie	Non comune	Non comune	
	Dolore agli arti	Non comune		
	Paresi			Raro
	Dolore scheletrico		Comune	
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale acuta	Raro	Raro	
	Ematuria	Non comune	Comune	
	Nefrite interstiziale			Raro
	Insufficienza renale		Raro	
	Disfunzione renale			Raro
	Infezione delle vie 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 della faccia		Non comune	
	Affaticamento	Comune	Comune	
	Febbre			Raro
	Sintomi simil-influenzali		Comune	
	Letargia		Raro	
	Malessere	Raro	Non comune	
	Dolore		Comune	
	Edema periferico	Comune	Comune	
	Debolezza	Non comune		
Esami diagnostici	Alanina aminotrasferasi aumentata	Non comune		
	Aspartato aminotrasferasi aumentata	Non comune		
	Calcio ematico aumentato	Non comune		
	Creatinina ematica aumentata	Non comune	Raro	Comune
	Creatinfosfochinasi ematica aumentata		Comune	
	Glucosio ematico aumentato	Non comune		
	Riduzione dei valori di ematocrito	Raro		
	Riduzione dei valori di emoglobina	Raro		
	Iperlipidemia	Non comune		
	Potassio ematico diminuito	Non comune		
	Potassio ematico aumentato	Non comune		
	Urea ematica aumentata	Non comune	Comune	Comune
	Azoto ureico ematico aumentato	Raro		
	Acido urico ematico aumentato	Raro		
	Aumento dei livelli di gamma glutamil transferasi	Non comune		
Enzimi epatici aumentati		Comune		

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili informazioni specifiche sugli effetti o sul trattamento del sovradosaggio di Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva. 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 dovute 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**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II associati a diuretici, codice ATC: C09D A08.

#### Meccanismo d'azione/Effetti farmacodinamici

Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva assicura un'efficace e graduale riduzione della pressione arteriosa nelle 24 ore di intervallo tra una dose e quella successiva.

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 della pressione arteriosa simili a quelle osservate con la 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 ha incluso 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 (7.0%), 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 2 ore e il picco dell'effetto dopo circa 4 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 cliniche

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. L'età e il sesso non sono clinicamente rilevanti sulla risposta al trattamento con la terapia a base di 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 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. L'ulteriore riduzione media della pressione arteriosa sistolica/diastolica al valore più basso, rispetto ai valori basali, è stata 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 idroclorotiazide in concomitanza, non ha determinato ipertensione da rimbalzo.

Non sono al momento conosciuti gli effetti dell'associazione fissa di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide su mortalità e morbilità cardiovascolare.

#### Altre informazioni

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VE 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 mostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renali e/o cardiovascolari, 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 gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento e distribuzione

#### *Olmesartan medoxomil:*

L'olmesartan medoxomil è un pro-farmaco. È 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 entro circa 2 ore dalla somministrazione per via orale di olmesartan medoxomil, e 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 alle cellule ematiche è trascurabile. Il volume di distribuzione medio dopo somministrazione endovenosa è basso (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 alle 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 (circa il 40%) e epatobiliare (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.

#### *Olmesart medoxomil idroclotiazide Teva*

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 gruppi speciali di pazienti

#### *Anziani (dai 65 anni in su):*

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

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

#### *Compromissione 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, 4.4).

L'emivita di idroclotiazide è prolungata nei pazienti con compromissione della funzione renale.

#### *Compromissione 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 lieve compromissione epatica e 0,41% in quelli con compromissione moderata della funzionalità epatica. A seguito di somministrazioni ripetute in pazienti con compromissione epatica moderata, 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 compromissione epatica e nei soggetti sani. Olmesartan medoxomil non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 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 (eritrociti, emoglobina, ematocrito) e riduzione ponderale del peso del cuore nei ratti.

Questi effetti sono stati osservati anche con gli altri antagonisti del recettore  $AT_1$  e con gli ACE-inibitori, e sembrano essere stati indotti da un'azione farmacologica di olmesartan medoxomil ad alte dosi, mentre 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 l'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.3, 4.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa:*

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Povidone (K-30)  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato  
Macrogol

*Rivestimento della compressa:*

Ipromellosa  
Macrogol  
Titanio diossido (E 171)  
Ferro ossido rosso (E 172)  
Ferro ossido giallo (E 172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

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

Blister Alluminio/alluminio  
Confezioni da 14, 28, 28x1, 30, 30x1, 56, 90, 90x1, 98 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

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

Teva Italia S.r.l.  
Piazzale Luigi Cadorna, 4  
20123  
Milano

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

044243018 - "20MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243020 - "20MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243032 - "20MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243044 - "20MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243057 - "20MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243069 - "20MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243071 - "20MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243083 - "20MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243095 - "20MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243107 - "20MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243119 - "20MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243121 - "20MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243133 - "20MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243145 - "20MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243158 - "20MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243160 - "20MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243172 - "20MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243184 - "20MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

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

<Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}>

<Data del rinnovo più recente: {GG mese AAAA}>

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<{MM/AAAA}>

<{GG/MM/AAAA}>

<{GG mese AAAA}>

## 3. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olmesartan medoxomil Idroclotiazide Teva 20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

Olmesartan medoxomil Idroclotiazide Teva 20 mg/25 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di olmesartan medoxomil e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di olmesartan medoxomil e 25 mg di idroclorotiazide.

### Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 144,0 mg di lattosio monoidrato

Ogni compressa rivestita con film contiene 131,5 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film di color rosso-giallo, biconvesse, di forma rotonda con diametro di circa 8,5 mm.

Compresse rivestite con film di color rosato, biconvesse, di forma rotonda con diametro di circa 8,5 mm con una linea di frattura su un lato.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

Le combinazioni a dose fissa di Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva sono indicate nei pazienti adulti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata da olmesartan medoxomil da solo (vedere le sezioni 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

#### *Adulti*

Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva non deve essere impiegato come terapia iniziale, ma in quei pazienti in cui la pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da olmesartan medoxomil 20 mg da solo. Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva è somministrato una volta al giorno.

Quando clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione 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 una titolazione della dose delle singole componenti.

Olmesartan medoxomil 20 mg e idroclorotiazide 12,5 mg può essere somministrato in quei pazienti in cui la pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dalla monoterapia ottimale con olmesartan medoxomil 20 mg da solo (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Olmesartan medoxomil 20 mg e idroclorotiazide 25 mg può essere somministrato 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 (dai 65 anni in su)*

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

#### *Compromissione renale*

Quando si somministra Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva 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). Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva è controindicato in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

#### *Compromissione epatica*

Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva 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 sull'uso di olmesartan medoxomil in pazienti con grave compromissione epatica.

Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva non deve essere utilizzato in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3, 5.2), così come in pazienti con colestasi e ostruzione biliare (vedere paragrafo 4.3).



## Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni non sono state stabilite.

## 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. Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva può essere assunto con o senza cibo.

## 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad altre sostanze sulfonamido-derivate (poiché idroclorotiazide è un medicinale sulfonamido-derivato).
- Compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min).
- Ipotassiemia refrattaria, ipercalcemia, iponatremia e iperuricemia sintomatica.
- Compromissione epatica grave, colestasi e patologie biliari ostruttive.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o danno renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva.

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

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

### 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.

Iperensione renovascolare:

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

Compromissione renale e trapianto renale:

Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva non deve essere impiegato in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Non sono necessari aggiustamenti posologici in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina  $\geq$  30 ml/min e < 60 ml/min). Comunque, in questi pazienti Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva 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 della terapia diuretica. Non esiste esperienza di somministrazione di Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva in pazienti sottoposti di recente a trapianto renale.

Compromissione epatica:

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

Stenosi della valvola aortica e mitrale, miocardiopatia ipertrofica ostruttiva:

Come con gli altri vasodilatatori, si raccomanda particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi della valvola aortica o mitrale o da miocardiopatia 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva 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 (incluse ipopotassiemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica). Segni di allarme di squilibrio idrico o elettrolitico sono secchezza del cavo orale, 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 ricevono inadeguato apporto orale di elettroliti ed in pazienti che ricevono terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedede paragrafo 4.5).

Al contrario, a causa dell'antagonismo dei recettori dell'angiotensina II (AT<sub>1</sub>) di olmesartan medoxomil contenuto in Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva, può verificarsi iperpotassiemia, specialmente in presenza di compromissione 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva (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 un lieve ed intermittente incremento del calcio sierico in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio. L'ipercalcemia può essere una manifestazione di un iperparatiroidismo occulto. Le tiazidi devono essere sospese prima di effettuare un'analisi per la funzionalità paratiroidea.

È 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 medicinali contenenti antagonisti del recettore dell'angiotensina II e tiazidi in associazione, la somministrazione concomitante di litio ed Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

#### Enteropatia simil-sprue:

In casi gravi molto rari, in pazienti in trattamento con olmesartan è stata riportata diarrea cronica con significativa perdita di peso, manifestatasi da alcuni mesi fino ad anni dopo l'inizio della terapia e 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, si devono escludere altre eziologie. Va presa in considerazione la sospensione di olmesartan medoxomil nei casi in cui non si identifichi un'altra eziologia.

Nei casi in cui i sintomi scompaiano e l'enteropatia simil-sprue sia confermata da una biopsia, il trattamento con olmesartan medoxomil non deve essere ripreso.

#### 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.

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

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva 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, di solito 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva 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:*

In base all'esperienza sull'impiego di altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina, l'uso 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva, 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 in quanto ne riducono l'escrezione. Se devono essere prescritti integratori 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 indotte 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva viene somministrato in concomitanza con medicinali che risentono delle alterazioni della potassiemia (ad esempio glicosidi della digitale e antiaritmici) e 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 bepridil, cisapride, difemanil, 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 tasso 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 idrocloreotiazide.

*Beta bloccanti e diazossido:*

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

*Ammine pressorie (ad esempio noradrenalina):*

L'effetto delle ammine pressorie può essere ridotto.

*Medicinali usati nel trattamento della gotta (ad esempio probenecid, sulfipirazione e allopurinolo):*

Può essere necessario un aggiustamento posologico dei medicinali uricosurici, poiché idrocloreotiazide può aumentare il livello sierico dell'acido urico. Può essere necessario un aumento del dosaggio di probenecid o sulfipirazione. 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, idrocloreotiazide può aumentare l'effetto tossico dei salicilati sul sistema nervoso centrale.

*Metildopa:*

Sono stati segnalati casi isolati di anemia emolitica dopo uso concomitante di idrocloreotiazide 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

A causa degli effetti dei principi attivi di questa associazione sulla gravidanza, l'uso di Olmesartan medoxomil idrocloreotiazide Teva non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere

paragrafo 4.4). L'uso di Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva 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.

È noto che 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, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

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 nella preeclampsia a causa del rischio di deplezione del volume plasmatico e di 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva durante l'allattamento, l'uso di Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva non è raccomandato durante l'allattamento. Se si usa Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute più basse possibile.

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

Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva può esercitare una lieve o moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli o di usare 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva sono cefalea (2,9%), capogiri (1,9%) e affaticamento (1,0%).

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

In studi clinici nei quali sono stati coinvolti 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 all'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 complessiva di reazioni avverse nel gruppo olmesartan medoxomil/idroclorotiazide, 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 sicurezza della combinazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide 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 olmesartan medoxomil/idroclorotiazide in studi clinici, studi di sicurezza post-autorizzazione e segnalazioni spontanee sono riportate nella tabella sottostante, così come le reazioni avverse indotte dai singoli componenti 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 (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, <1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000).

<b>Classe di Organi e</b>	<b>Reazioni Avverse</b>	<b>Frequenza</b>
---------------------------	-------------------------	------------------

Sistemi MedDRA		Olmesartan medoxomil / HCTZ	Olmesartan	HCTZ
Infezioni ed infestazioni	Scialoadenite			Raro
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia aplastica			Raro
	Depressione midollare			Raro
	Anemia emolitica			Raro
	Leucopenia			Raro
	Neutropenia/ Agranulocitosi			Raro
	Trombocitopenia		Non comune	Raro
Disturbi del Sistema immunitario	Reazione anafilattica		Non comune	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia			Non comune
	Glicosuria			Comune
	Ipercalcemia			Comune
	Ipercolesterolemia	Non comune		Molto comune
	Iperglicemia			Comune
	Iperkaliemia		Raro	
	Ipertrigliceridemia	Non comune	Comune	Molto comune
	Iperuricemia	Non comune	Comune	Molto comune
	Ipocloremia			Comune
	Alcalosi ipocloremica			Molto raro
	Ipokaliemia			Comune
	Ipomagnesiemia			Comune
	Iponatremia			Comune
	Iperamilasemia			Comune
Disturbi psichiatrici	Apatia			Raro
	Depressione			Raro
	Irrequietezza			Raro
	Disturbo del sonno			Raro
Patologie del Sistema nervoso	Stato confusionale			Comune
	Convulsioni			Raro
	Disturbi della coscienza (come perdita di coscienza)	Raro		
	Capogiro/confusione della mente	Comune	Comune	Comune
	Cefalea	Comune	Comune	Raro
	Perdita di appetito			Non comune
	Parestesia			Raro
	Capogiro posturale	Non comune		
	Sonnolenza	Non comune		
Sincope	Non comune			
Patologie dell'occhio	Lacrimazione diminuita			Raro
	Offuscamento transitorio della vista			Raro
	Peggioramento di miopia preesistente			Non comune
	Xantopsia			Raro

Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigine	Non comune	Non comune	Raro
---	-----------	------------	------------	------

Classe di Organi e Sistemi MedDRA	Reazioni Avverse	Frequenza		
		Olmesartan medoxomil / HCTZ	Olmesartan	HCTZ
Patologie cardiache	Angina pectoris		Non comune	
	Aritmia cardiaca			Raro
	Palpitazioni	Non comune		
Patologie vascolari	Embolia			Raro
	Ipotensione	Non comune	Raro	
	Angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)			Raro
	Ipotensione ortostatica	Non comune		Non comune
	Trombosi			Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Bronchite		Comune	
	Tosse	Non comune	Comune	
	Dispnea			Raro
	Polmonite interstiziale			Raro
	Faringite		Comune	
	Edema polmonare			Raro
	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			Raro
	Ileo paralitico			Molto raro
	Vomito	Non comune	Non comune	Comune
	Enteropatia simil-sprue (v. paragrafo 4.4)			Molto raro
Patologie epatobiliari	Colecistite acuta			Raro
	Ittero (ittero colestatico intraepatico)			Raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Dermatite allergica		Non comune	
	Reazioni anafilattiche cutanee			Raro
	Edema angioneurotico	Raro	Raro	
	Reazioni cutanee simil-lupus eritematoso			Raro
	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
	Riacutizzazione di lupus eritematoso cutaneo			Raro
	Necrolisi tossica epidermica			Raro
	Orticaria	Raro	Non comune	Non comune

Classe di Organi e Sistemi MedDRA	Reazioni Avverse	Frequenza		
		Olmesartan medoxomil / HCTZ	Olmesartan	HCTZ
Patologie del Sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Non comune		
	Artrite		Comune	
	Dolore dorsale	Non comune	Comune	
	Spasmi muscolari	Non comune	Raro	
	Debolezza muscolare			Raro
	Mialgie	Non comune	Non comune	
	Dolore agli arti	Non comune		
	Paresi			Raro
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale acuta	Raro	Raro	
	Ematuria	Non comune	Comune	
	Nefrite interstiziale			Raro
	Insufficienza renale		Raro	
	Disfunzione renale			Raro
	Infezione delle vie 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 della faccia		Non comune	
	Affaticamento	Comune	Comune	
	Febbre			Raro
	Sintomi simil-influenzali		Comune	
	Letargia		Raro	
	Malessere	Raro	Non comune	
	Dolore		Comune	
	Edema periferico	Comune	Comune	
Esami diagnostici	Debolezza	Non comune		
	Alanina aminotrasferasi aumentata	Non comune		
	Aspartato aminotrasferasi aumentata	Non comune		
	Calcio ematico aumentato	Non comune		
	Creatinina ematica aumentata	Non comune	Raro	Comune
	Creatinfosfochinasi ematica aumentata		Comune	
	Glucosio ematico aumentato	Non comune		
Riduzione dei valori di	Raro			

	ematocrito			
	Riduzione dei valori di emoglobina	Raro		
	Iperlipidemia	Non comune		
	Potassio ematico diminuito	Non comune		
	Potassio ematico aumentato	Non comune		
	Urea ematica aumentata	Non comune	Comune	Comune
	Azoto ureico ematico aumentato	Raro		
	Acido urico ematico aumentato	Raro		
	Aumento dei livelli di gamma glutamil transferasi	Non comune		
	Enzimi epatici aumentati		Comune	

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili informazioni specifiche sugli effetti o sul trattamento del sovradosaggio di Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva. 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 dovute 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**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II associati a diuretici, codice ATC: C09D A08.

#### Meccanismo d'azione/Effetti farmacodinamici

Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva 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 Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva assicura un'efficace e graduale riduzione della pressione arteriosa nelle 24 ore di intervallo tra una dose e quella successiva .

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 della pressione arteriosa simili a quelle osservate con la 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 ha incluso 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 (7.0%), 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 2 ore e il picco dell'effetto dopo circa 4 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 cliniche

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. L'età e il sesso non sono clinicamente rilevanti sulla risposta al trattamento con la terapia a base di 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 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. L'ulteriore riduzione media della pressione arteriosa sistolica/diastolica al valore più basso, rispetto ai valori basali, è stata 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 idroclorotiazide in concomitanza, non ha determinato ipertensione da rimbalzo.

Non sono al momento conosciuti gli effetti dell'associazione fissa di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide su mortalità e morbilità cardiovascolare.

#### Altre informazioni

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VE 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 mostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renali e/o cardiovascolari, 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 gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento e distribuzione

#### *Olmesartan medoxomil:*

L'olmesartan medoxomil è un pro-farmaco. È 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 entro circa 2 ore dalla somministrazione per via orale di olmesartan medoxomil, e 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 alle cellule ematiche è trascurabile. Il volume di distribuzione medio dopo somministrazione endovenosa è basso (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 alle 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 (circa il 40%) e epatobiliare (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.

##### *Olmesartan medoxomil idroclorotiazide Teva*

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 gruppi speciali di pazienti

##### *Anziani (dai 65 anni in su):*

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

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

#### *Compromissione 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, 4.4).

L'emivita di idroclorotiazide è prolungata nei pazienti con compromissione della funzione renale.

#### *Compromissione 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 lieve compromissione epatica e 0,41% in quelli con compromissione moderata della funzionalità epatica. A seguito di somministrazioni ripetute in pazienti con compromissione epatica moderata, 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 compromissione epatica e nei soggetti sani. Olmesartan medoxomil non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 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 (eritrociti, emoglobina, ematocrito) e riduzione ponderale del peso 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, e sembrano essere stati indotti da un'azione farmacologica di olmesartan medoxomil ad alte dosi, mentre 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 l'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide durante la gravidanza (vedere paragrafi 4.3, 4.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa:*

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Povidone (K-30)  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato  
Macrogol

*Rivestimento della compressa:*

Ipromellosa  
Macrogol  
Titanio diossido (E 171)  
Ferro ossido rosso (E 172)  
Ferro ossido giallo (E 172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

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

Blister Alluminio/alluminio

Confezioni da 14, 28, 28x1, 30, 30x1, 56, 90, 90x1, 98 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

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

Teva Italia S.r.l.  
Piazzale Luigi Cadorna, 4  
20123  
Milano

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

044243018 - "20MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243020 - "20MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243032 - "20MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243044 - "20MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243057 - "20MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243069 - "20MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243071 - "20MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243083 - "20MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243095 - "20MG/12,5MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243107 - "20MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243119 - "20MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243121 - "20MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28X1 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
044243133 - "20MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

044243145 - "20MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30X1 COMPRESSE IN BLISTER  
AL/AL  
044243158 - "20MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER  
AL/AL  
044243160 - "20MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER  
AL/AL  
044243172 - "20MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90X1 COMPRESSE IN BLISTER  
AL/AL  
044243184 - "20MG/25MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER  
AL/AL

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

<Data della prima autorizzazione: {GG mese AAAA}>  
<Data del rinnovo più recente: {GG mese AAAA}>

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

<{MM/AAAA}>  
<{GG/MM/AAAA}>  
<{GG mese AAAA}>