

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1.DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLMESARTAN DOC Generici 10 mg compresse rivestite con film
OLMESARTAN DOC Generici 20 mg compresse rivestite con film
OLMESARTAN DOC Generici 40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Olmesartanmedoxomil

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di olmesartanmedoxomil
Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di olmesartanmedoxomil
Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di olmesartanmedoxomil

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato (vedere paragrafo 4.4).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

OLMESARTAN DOC Generici 10 mg: compresse rivestite con film bianche, rotonde, biconvesse, diametro 6,5 mm, con OL 10 impresso su un lato.

OLMESARTAN DOC Generici 20 mg: compresse rivestite con film bianche, rotonde, biconvesse, diametro 8,5 mm, con OL 20 impresso su un lato.

OLMESARTAN DOC Generici 40 mg: compresse rivestite con film bianche, ovali, biconvesse, diametro 15x7 mm, con OL 40 impresso su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

La dose iniziale raccomandata di olmesartanmedoxomil è di 10 mg una volta al giorno. Nei pazienti per i quali questo dosaggio non garantisca un adeguato controllo pressorio, la dose di olmesartanmedoxomil può essere aumentata a 20 mg una volta al giorno come dose ottimale. Se è richiesta un'ulteriore riduzione dei valori pressori, la dose di olmesartanmedoxomil può essere ulteriormente aumentata fino a un massimo di 40 mg al giorno o può essere associata la terapia con idroclorotiazide (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

L'effetto antiipertensivo di olmesartanmedoxomil è sostanzialmente raggiunto entro 2 settimane dall'inizio della terapia e raggiunge il livello massimo entro circa 8 settimane dall'inizio del trattamento. Questi dati devono essere tenuti in considerazione nel pianificare un aggiustamento posologico per qualsiasi paziente.

Persone anziane (65 anni o più) Non sono generalmente necessari aggiustamenti posologici nelle persone anziane (vedere sotto per le raccomandazioni posologiche nei pazienti con danno renale).

Se fosse necessaria la somministrazione della dose massima di 40 mg al giorno, la pressione arteriosa deve essere attentamente monitorata.

Compromissione renale

Il dosaggio massimo nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (clearance della creatinina compresa tra 20 e 60 ml/min) è di 20 mg di olmesartan medoxomil una volta al giorno, a causa della limitata esperienza clinica con dosaggi maggiori in questo gruppo di pazienti. L'uso di olmesartan medoxomil in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min) non è raccomandato, a causa della limitata esperienza clinica in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non sono necessari aggiustamenti posologici per i pazienti con compromissione epatica lieve. 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 farmaci antipertensivi si consiglia un attento monitoraggio della pressione arteriosa e della funzionalità renale. Non vi è esperienza dell'uso di olmesartan medoxomil in pazienti con grave compromissione epatica, pertanto l'uso in questo gruppo di pazienti non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Olmesartan medoxomil non deve essere utilizzato in pazienti con ostruzione biliare (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di OLMESARTAN DOC Generici nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non è stata stabilita.

I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Olmesartan medoxomil non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 1 anno a causa di problematiche di sicurezza e per mancanza di dati in questo gruppo di età.

Modo di somministrazione

Per una migliore compliance, si raccomanda di assumere le compresse di OLMESARTAN DOC Generici ogni giorno approssimativamente alla stessa ora, indifferentemente a digiuno o a stomaco pieno, ad esempio a colazione. Le compresse devono essere deglutite con una sufficiente quantità di liquido (per esempio un bicchiere d'acqua). Le compresse non devono essere masticate.

4.3 Controindicazioni

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

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

Ostruzione biliare (vedere paragrafo 5.2).

L'uso concomitante di OLMESARTAN DOC Generici con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1,73 m²) (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 di sale 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 olmesartanmedoxomil.

Altre condizioni legate alla stimolazione del sistema renina–angiotensina–aldosterone

Nei pazienti il cui tono vascolare e la cui funzionalità 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 altri farmaci che intervengono su questo sistema è stato associato a ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, in rari casi, insufficienza renale acuta. La possibilità di effetti simili non può essere esclusa con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Iperensione renovascolare

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

Alterata funzionalità renale e trapianto renale

Se si somministra olmesartan medoxomil a pazienti con compromissione della funzionalità renale, si raccomanda il controllo periodico dei livelli sierici di potassio e di creatinina. L'uso di olmesartan medoxomil non è raccomandato in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance ≤ 20 ml/min) (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Non esiste esperienza di somministrazione di olmesartan medoxomil in pazienti sottoposti di recente a trapianto renale o in pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale (es. clearance della creatinina < 12 ml/min).

Alterata funzionalità epatica

Non vi è esperienza in pazienti con compromissione grave della funzionalità epatica, e pertanto l'uso di olmesartan medoxomil non è raccomandato in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafo 4.2 per gli aggiustamenti posologici in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata della funzionalità renale).

Iperpotassiemia

L'uso di medicinali che intervengono sul sistema renina–angiotensina–aldosterone può causare iperpotassiemia.

Il rischio, che può essere fatale, è aumentato nelle persone anziane, nei pazienti con insufficienza renale, nei diabetici, nei pazienti che assumono in concomitanza altri farmaci in grado di aumentare la potassiemia e/o nei pazienti con eventi intercorrenti.

Prima di prendere in considerazione l'uso concomitante di farmaci che influenzano il sistema renina–angiotensina–aldosterone, si deve valutare il rapporto beneficio-rischio e si devono considerare altre opzioni (vedere anche il paragrafo sotto “Duplice blocco del sistema renina-angiotensinaaldosterone (RAAS)).

I principali fattori di rischio da considerare per l'iperkaliemia sono:

- Diabete, compromissione della funzionalità renale, età (> 70 anni)
- Associazione con uno o più farmaci che influenzano il sistema renina–angiotensina–aldosterone e/o integratori di potassio. Alcuni medicinali o classi terapeutiche di medicinali possono provocare iperkaliemia: sostituti del sale contenenti potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II, antiinfiammatori non steroidei (inclusi gli inibitori selettivi della COX-2), eparina, immunosoppressori come ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim
- Eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica, peggioramento della funzionalità renale, improvviso peggioramento delle condizioni renali (per

esempio infezioni), lisi cellulare (per esempio ischemia acuta degli arti, rabdomiolisi, trauma esteso)

Nei pazienti a rischio deve essere effettuato un attento monitoraggio dei livelli sierici di potassio (vedere paragrafo 4.5).

Duplica 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.

Litio

Come con altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II, non è raccomandata l'associazione di litio ed olmesartan medoxomil (vedere paragrafo 4.5).

Stenosi della valvola aortica o 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 farmaci antipertensivi che agiscono mediante l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di olmesartanmedoxomil non è raccomandato nel trattamento di questi pazienti.

Enteropatia simil-sprue

In casi molto rari, in pazienti in trattamento con olmesartan da pochi mesi o anni è stata riportata diarrea cronica con significativa perdita di peso, causata probabilmente da una reazione localizzata di ipersensibilità ritardata. Le biopsie intestinali dei pazienti hanno spesso messo in evidenza atrofia dei villi. Se un paziente manifesta questi sintomi in corso di trattamento con olmesartan si devono escludere altre eziologie evidenti, il trattamento con olmesartan medoxomil deve essere immediatamente sospeso e non deve essere più ripreso. Se la diarrea non migliora entro una settimana dalla sospensione del trattamento, deve essere consultato uno specialista (per esempio un gastroenterologo)

Differenze etniche

Come con tutti gli altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II, l'effetto antiipertensivo di olmesartanmedoxomil può essere inferiore nei pazienti di colore, probabilmente a causa della maggiore prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione ipertesa di colore.

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 a trattamenti

antipertensivi alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Altro

Come con ogni agente antipertensivo, un'eccessiva diminuzione dei valori pressori in pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cerebrovascolare ischemica può causare infarto miocardico o ictus.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Effetti di altri medicinali su olmesartanmedoxomil

Altri medicinali antipertensivi

L'effetto ipotensivo causato da olmesartan medoxomil può essere potenziato dall'uso concomitante di altri medicinali antipertensivi.

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).

Integratori di potassio e diuretici risparmiatori di potassio

L'esperienza nell'uso di altri farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina, in associazione con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri medicinali in grado di determinare un aumento dei livelli del potassio sierico (ad esempio l'eparina) può causare un aumento del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4). Tale uso concomitante non è pertanto raccomandato.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

I FANS (compresi l'acido acetilsalicilico a dosi >3 g/die ed i COX-2 inibitori) e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II possono agire in modo sinergico riducendo la filtrazione glomerulare. Il rischio dell'uso concomitante di FANS ed antagonisti del recettore dell'angiotensina II consiste nell'insorgenza di insufficienza renale acuta. Si raccomanda di monitorare la funzionalità renale all'inizio del trattamento e di idratare regolarmente il paziente.

Inoltre, il trattamento concomitante può ridurre l'effetto antipertensivo degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, portando ad una loro parziale perdita di efficacia.

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 $t_{1/2}$ 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).

Altri medicinali

Dopo trattamento con antiacidi (magnesio alluminio idrossido), è stata osservata una modesta riduzione della biodisponibilità di olmesartan. La somministrazione concomitante di warfarina e digossina non ha effetto sulla farmacocinetica di olmesartan.

Effetti di olmesartan medoxomil su altri medicinali

Litio

Aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della sua tossicità sono stati segnalati durante la somministrazione di litio in associazione con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Pertanto l'uso di olmesartanmedoxomil e di litio in associazione non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4). Se l'uso di tale associazione fosse ritenuto necessario, si raccomanda un attento controllo dei livelli sierici di litio.

Altri medicinali

Nel corso di studi clinici specifici condotti in volontari sani sono stati studiati warfarina, digossina, un antiacido (magnesio alluminio idrossido), idroclorotiazide e pravastatina. Non sono state osservate interazioni cliniche rilevanti e, in particolare, olmesartanmedoxomil non ha presentato effetti significativi sulla farmacocinetica o la farmacodinamica della warfarina o sulla farmacocinetica della digossina.

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

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati condotti solamente nella popolazione adulta.

Non è noto se le interazioni nei bambini siano simili a quelle nella popolazione adulta.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

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 ACEinibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia, non può essere escluso un piccolo 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 a trattamenti antipertensivi alternativi, 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. Qualora venga diagnosticata 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 nella donna, 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 anche paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un antagonista 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 monitorati per l'ipotensione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Olmesartan è escreto nel latte materno dei ratti, ma non è noto se lo stesso avvenga nel latte umano. Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di olmesartan durante l'allattamento al seno, OLMESARTAN DOC Generici non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o prematuri.

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

OLMESARTAN DOC Generici altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari. Capogiri o sintomi di affaticamento, che possono compromettere la capacità di reazione, possono manifestarsi occasionalmente in pazienti che seguono una terapia antipertensiva.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza:

Le reazioni avverse più comunemente segnalate durante il trattamento con OLMESARTAN DOC Generici sono la cefalea (7,7%), i sintomi simil-influenzali (4,0%) e i capogiri (3,7%).

Negli studi sulla monoterapia controllati con placebo, la sola reazione avversa inequivocabilmente correlata al trattamento era i capogiri (2,5% incidenza con olmesartanmedoxomil e 0,9% con placebo). L'incidenza era anche in qualche modo maggiore con olmesartanmedoxomil in confronto al placebo per quanto riguarda l'ipertrigliceridemia (2,0% versus 1,1%) e per l'aumento della creatin-fosfochinasi (1,3% versus 0,7%).

Elenco tabulato delle reazioni avverse:

Nella seguente tabella sono riassunte le reazioni avverse da OLMESARTAN DOC Generici osservate negli studi clinici, negli studi di sicurezza post-registrativi e riportate spontaneamente.

E' stata impiegata la seguente terminologia per classificare la frequenza delle reazioni avverse:: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$).

Classificazione MedRA per Organi e Sistemi	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia	Non Comune
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica	Non Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipertrigliceridemia	Comune
	Iperuricemia	Comune
	Iperkaliemia	Rara

Patologie del sistema nervoso	Capogiri	Comune
	cefalea	Comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini	Non comune
Patologie cardiache	Angina pectoris	Non comune
Patologie vascolari	Ipotensione	Rara
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Bronchite	Comune
	Faringite	Comune
	Tosse	Comune
	Rinite	Comune
Patologie gastrointestinali	Gastroenterite	Comune
	Diarrea	Comune
	Dolore addominale	Comune
	Dispepsia	Comune
	Nausea	Comune
	Vomito	Non comune
	Enteropatia simil-sprue (v. paragrafo 4.4)	Molto rara
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Esantema	Non comune
	Dermatite allergica	Non comune
	Orticaria	Non comune
	Rash	Non comune
	Prurito	Non comune
	Angioedema	Rara
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artrite	Comune
	Dolore dorsale	Comune
	Dolore scheletrico	Comune
	Mialgia	Non comune
	Spasmi muscolari	Rara
Patologie renali ed urinarie	Ematuria	Comune
	Infezioni delle vie urinarie	Comune
	Insufficienza renale acuta	Rara
	Insufficienza renale	Rara
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore	Comune
	Dolore toracico	Comune
	Edema periferico	Comune
	Sintomi simil-influenzali	Comune
	Affaticamento	Comune
	Edema del viso	Non comune
	Astenia	Non comune
	Malessere	Non comune
Letargia	Rara	
Esami diagnostici	Aumento degli enzimi epatici	Comune
	Aumento dell'urea plasmatica	Comune

	Aumento della creatinfosfochinasi	Comune
	Aumento della creatininemia	Rara

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

Informazioni aggiuntive su popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La sicurezza di olmesartan è stata monitorata in 361 soggetti tra bambini e adolescenti, di età compresa tra 1 e 17 anni durante due studi clinici. Sebbene la natura e la gravità degli effetti indesiderati sono simili a quelle degli adulti, la frequenza dei seguenti effetti è più elevata nei bambini:

- l'epistassi è un effetto indesiderato comune nei bambini (cioè $\geq 1/100$, $<1/10$) che non è stato osservato negli adulti
- durante le 3 settimane di uno studio in doppio cieco, l'incidenza di capogiri e cefalea durante il trattamento è quasi raddoppiata nei bambini di età tra 6 e 17 anni appartenenti al gruppo ad alta dose di olmesartan.

Il profilo globale di sicurezza di olmesartanmedoxomil nei pazienti pediatrici non differisce significativamente dal profilo di sicurezza negli adulti.

Anziani (>65 anni)

Nelle persone anziane, la frequenza dell'ipotensione è lievemente aumentata da rara a non comune.

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 tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili solo dati limitati riguardanti il sovradosaggio nell'uomo. L'effetto più probabile causato da un sovradosaggio è l'ipotensione. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere attentamente controllato e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto.

Non sono disponibili dati sulla dializzabilità di olmesartan.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'angiotensina II, codice ATC: C09CA08.

Meccanismo d'azione/Effetti farmacodinamici

Olmesartanmedoxomil è un potente antagonista selettivo del recettore dell'angiotensina II (tipo AT₁) efficace per via orale. Il suo effetto è di bloccare tutte le attività dell'angiotensina II mediate dal recettore AT₁, indipendentemente dall'origine e dalla via di sintesi dell'angiotensina II. L'antagonismo selettivo del recettore dell'angiotensina II (AT₁) produce un aumento dei livelli plasmatici di renina e delle concentrazioni di angiotensina I e II e una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone.

L'angiotensina II è il principale ormone vasoattivo del sistema renina–angiotensina–aldosterone e riveste un ruolo significativo nella fisiopatologia dell'ipertensione mediante il recettore di tipo 1 (AT₁).

Efficacia e sicurezza clinica

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

La somministrazione di olmesartanmedoxomil una volta al giorno assicura un'efficace e costante riduzione della pressione arteriosa nelle 24 ore di intervallo tra una dose e quella successiva. A parità di dosaggio complessivo, la monosomministrazione giornaliera ha prodotto gli stessi risultati nella diminuzione della pressione arteriosa rispetto alla somministrazione del farmaco due volte al giorno.

Con un trattamento continuato, la riduzione massima della pressione arteriosa viene raggiunta entro le 8 settimane successive all'inizio della terapia, sebbene una sostanziale diminuzione della pressione arteriosa venga già osservata dopo 2 settimane di trattamento. Se utilizzato in associazione con idroclorotiazide, si registra un'ulteriore diminuzione della pressione arteriosa e la co–somministrazione è ben tollerata.

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

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

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

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

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

L'endpoint composito primario (tempo al primo evento di raddoppio della creatinina sierica, nefropatia all'ultimo stadio, morte per tutte le cause) si è verificato in 116 pazienti nel gruppo

olmesartan (41.1%) e in 129 pazienti del gruppo placebo (45.4%) (HR 0.97 [IC 95% 0.75-1.24]; p=0.791). L'endpoint secondario cardiovascolare composito si è verificato in 40 pazienti trattati con olmesartan (14.2%) e in 53 pazienti trattati con placebo (18.7%). Tale endpoint cardiovascolare composito comprendeva morte cardiovascolare in 10 pazienti (3.5%) che ricevevano olmesartan verso 3 pazienti (1.1%) che ricevevano placebo, mortalità totale 19 (6.7%) verso 20 (7.0%), ictus non fatale 8 (2.8%) verso 11 (3.9%) e infarto miocardico non fatale 3 (1.1%) verso 7 (2.5%), rispettivamente.

Popolazione pediatrica:

Gli effetti antipertensivi di olmesartan nella popolazione pediatrica sono stati valutati in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in 302 pazienti ipertensi di età tra 6 e 17 anni. La popolazione studiata consisteva in una coorte di 112 pazienti di etnia nera e in una coorte di 190 pazienti di etnia mista, inclusi 38 pazienti di etnia nera. L'eziologia dell'ipertensione era prevalentemente ipertensione essenziale (87% della coorte di etnia nera e 67% della coorte di etnia mista). I pazienti con peso compreso tra 20 e 35 kg sono stati randomizzati a 2,5 mg (dose bassa) o 20 mg (dose alta) di olmesartan una volta al giorno e i pazienti con peso superiore a 35 kg sono stati randomizzati a 5 mg (dose bassa) o 40 mg (dose alta) di olmesartan una volta al giorno. Olmesartan ha ridotto in maniera significativa sia la pressione sistolica sia la pressione diastolica in modo dose dipendente e in base al peso. Olmesartan a entrambe le dosi ha ridotto in maniera significativa la pressione sistolica rispettivamente di 6,6 e 11,9 mmHg rispetto al basale. Questo effetto è stato osservato anche durante le due settimane della fase di sospensione randomizzata, durante la quale sia la pressione sistolica media sia la pressione diastolica media hanno mostrato un effetto rimbalzo statisticamente significativo nel gruppo placebo rispetto al gruppo trattato con olmesartan. Il trattamento si è rivelato efficace nei pazienti pediatrici con ipertensione primaria e secondaria. Come osservato nella popolazione adulta, le riduzioni della pressione arteriosa sono state minori nei pazienti di etnia nera.

Nello stesso studio, 59 pazienti di età compresa tra 1 e 5 anni con peso ≥ 5 kg hanno ricevuto 0,3 mg/kg di olmesartan una volta al giorno per tre settimane in aperto e sono stati randomizzati a olmesartan o placebo in doppio cieco. Alla fine della seconda settimana di sospensione, la pressione sistolica/diastolica media al punto più basso è stata di 3/3 mmHg più bassa nel gruppo randomizzato a olmesartan; questa differenza nella pressione sanguigna non è statisticamente significativa (95% CI -2 - 7/1 - 7).

Altre informazioni

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

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

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

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di

un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Olmesartanmedoxomil è un pro-farmaco. Viene 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 olmesartanmedoxomil intatto o della catena laterale medoxomil intatta nel plasma o negli escreti. La biodisponibilità assoluta media di olmesartan, nella formulazione in compresse, è stata del 25,6%.

Il picco medio di concentrazione plasmatica (C_{max}) di olmesartan viene raggiunto in media entro circa 2 ore dalla somministrazione per via orale di olmesartanmedoxomil; 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, olmesartanmedoxomil 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 farmaci ad elevato legame co-somministrati è bassa (come confermato dall'assenza di un'interazione clinicamente significativa tra olmesartanmedoxomil e warfarina). Il legame di olmesartan con le cellule ematiche è trascurabile. Il volume di distribuzione medio dopo somministrazione endovenosa è di limitata entità (16–29 l).

Biotrasformazione ed eliminazione

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

L'emivita di eliminazione terminale di olmesartan varia tra le 10 e le 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 somministrazione ripetuta. La clearance renale è stata di circa 0,5–0,7 l/h ed è risultata indipendente dalla dose.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di olmesartan è stata studiata nei pazienti pediatrici ipertensi di età compresa tra 1 e 16 anni. La clearance dell'olmesartan nei pazienti pediatrici era simile a quella nei pazienti adulti quando aggiustata in base al peso.

Non sono disponibili informazioni sulla farmacocinetica nei pazienti pediatrici con compromissione renale.

Persone anziane (65 anni di età o più)

Nei pazienti ipertesi, l'AUC allo stato di equilibrio è risultata maggiore di circa il 35% negli anziani (tra i 65 e i 75 anni) e di circa il 44% nelle persone molto anziane (> 75 anni) rispetto al gruppo di pazienti più giovani. Ciò potrebbe essere dovuto, almeno in parte, ad una riduzione media della funzionalità renale in questo gruppo di pazienti.

Compromissione renale

Nei casi di danno renale, l'AUC allo stato di equilibrio è risultata maggiore del 62%, dell'82% e del 179% rispettivamente nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata e grave, rispetto a soggetti sani (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione epatica

Dopo somministrazione orale singola, i valori di AUC di 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 era 0,26% nei soggetti sani, 0,34% nei pazienti con compromissione epatica lieve e 0,41% in quelli con moderata compromissione epatica. A seguito di somministrazioni ripetute in pazienti con alterazione moderata della funzionalità epatica, l'AUC media di olmesartan era ancora maggiore di circa il 65% rispetto ai controlli sani. I valori medi di C_{max} di olmesartan erano simili nei pazienti con funzionalità epatica compromessa e nei soggetti sani. Olmesartanmedoxomil non è stato studiato nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Interazioni farmacologiche

Colesevelam, sequestrante degli acidi biliari

La somministrazione concomitante di olmesartanmedoxomil 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 olmesartanmedoxomil 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

Negli studi di tossicità cronica condotti su ratti e cani, olmesartanmedoxomil ha mostrato effetti analoghi ad altri ACEinibitori e antagonisti del recettore AT_1 : aumento dell'azoto ureico (BUN) e della creatinina (per alterazioni funzionali del rene causate dal blocco del recettore AT_1); riduzione ponderale del cuore; riduzione dei parametri eritocitrari (eritrociti, emoglobina, ematocrito);

indicazioni istologiche di danno renale (lesioni rigenerative dell'epitelio renale, ispessimento della membrana basale, dilatazione dei tubuli). Tali effetti avversi causati dall'azione farmacologica di olmesartanmedoxomil si sono verificati anche durante i trial preclinici su altri ACEinibitori e antagonisti del recettore AT₁ e possono essere ridotti dalla simultanea somministrazione di cloruro di sodio.

In entrambe le specie, sono stati osservati aumento dell'attività della renina plasmatica e ipertrofia/iperplasia delle cellule iuxtaglomerulari renali. Tali variazioni, che rappresentano un effetto tipico della classe degli ACEinibitori e di altri antagonisti del recettore AT₁, non sembrano avere rilevanza clinica.

Come altri antagonisti del recettore AT₁, olmesartanmedoxomil determina un aumento dell'incidenza delle rotture cromosomiche in colture cellulari in vitro. Non sono stati osservati effetti rilevanti in numerosi studi in vivo nei quali olmesartanmedoxomil è stato somministrato a dosaggi orali molto elevati fino a 2000 mg/kg. I dati complessivi dei test di genotossicità suggeriscono che molto difficilmente olmesartan manifesti effetti genotossici nelle condizioni di impiego clinico.

Olmesartanmedoxomil non è risultato carcinogeno, né nei ratti in studi di 2 anni, né in topi studiati in due studi di carcinogenicità di 6 mesi che utilizzavano modelli transgenici.

Negli studi di riproduzione sui ratti, olmesartanmedoxomil non ha compromesso la fertilità e non vi è stata indicazione di effetti teratogeni. Analogamente ad altri antagonisti dell'angiotensina II, la sopravvivenza della prole è stata ridotta in seguito all'esposizione a olmesartanmedoxomil ed è stata osservata una dilatazione della pelvi renale in seguito all'esposizione delle femmine durante le ultime fasi della gravidanza e durante l'allattamento. Analogamente ad altri agenti antiipertensivi, olmesartanmedoxomil ha mostrato un potenziale tossico maggiore nei conigli che nei ratti in stato di gravidanza. Tuttavia, non sono state riscontrate indicazioni di effetti fetotossici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Lattosio monoidrato

Idrossipropilcellulosa

Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Titanio diossido (E 171)

Ipromellosa 6cP

Lattosio monoidrato

Macrogol 3350

Triacetina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Al/Al: confezioni da 28 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.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l

Via Turati 40

20121 Milano

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

042368023 - 10 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister Al/Al

042368035 - 20 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister Al/Al

042368047 - 40 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister Al/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO