

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLMETEC 10 mg compresse rivestite con film

OLMETEC 20 mg compresse rivestite con film

OLMETEC 40 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Olmesartan medoxomil

Ogni compressa rivestita con film contiene olmesartan medoxomil 10 mg

Ogni compressa rivestita con film contiene olmesartan medoxomil 20 mg

Ogni compressa rivestita con film contiene olmesartan medoxomil 40 mg

Eccipienti con effetti noti:

Olmetec 10 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene lattosio monoidrato 61,6 mg

Olmetec 20 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene lattosio monoidrato 123,2 mg

Olmetec 40 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene lattosio monoidrato 246,4 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Olmetec 10 mg e 20 mg: compresse rivestite con film, di colore bianco, di forma rotonda con impressa su di un lato, rispettivamente, la sigla C13 e C14

Olmetec 40 mg: compresse rivestite con film, di colore bianco, di forma ovale con impressa su di un lato la sigla C15

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia:

##### **Adulti**

La dose iniziale raccomandata di olmesartan medoxomil è di 10 mg una volta al giorno. Nei pazienti per i quali questo dosaggio non garantisca un adeguato controllo pressorio, la dose di olmesartan medoxomil 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 olmesartan medoxomil può essere ulteriormente aumentata fino a un massimo di 40 mg al giorno o può essere associata terapia con idroclorotiazide.

L'effetto antiipertensivo di olmesartan medoxomil 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 compromissione renale). Se fosse necessaria la somministrazione della dose massima di 40 mg al dì, 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 antiipertensivi 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 medoxomil nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. I dati attualmente disponibili sono dettagliati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, tuttavia non è possibile fornire alcuna raccomandazione sulla posologia.

Olmesartan medoxomil non deve essere usato nei bambini al di sotto di 1 anno di età per motivi di sicurezza e per mancanza di dati relativi a questa fascia d'età.

### **Modo di somministrazione:**

Per una migliore compliance, si raccomanda di assumere le compresse di OLMETEC 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 nel 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 Olmetec con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

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

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

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

##### **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 afferente al singolo rene funzionante, trattati con farmaci 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 della creatinina inferiore a 20 ml/min) (vedere paragrafi 4.2, 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 (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 lieve o moderata della funzionalità epatica).

### **Iperpotassiemia:**

L'uso di farmaci che intervengano sul sistema renina-angiotensina-aldosterone può determinare 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 intervengano sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, si dovrebbe valutare il rapporto beneficio rischio e si dovrebbero considerare altre opzioni (vedere anche il paragrafo sotto "Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)).

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

- Diabete, compromissione della funzionalità renale, età (>70 anni),
- Associazione con uno o più farmaci che intervengono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone e/o integratori di potassio. Alcuni farmaci o classi terapeutiche di farmaci possono provocare iperpotassiemia: sostituti del sale contenenti potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, antagonisti recettoriali 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, rhabdmiolisi, trauma esteso).

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

### **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.

**Litio:**

Come con altri antagonisti 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 antiipertensivi che agiscano mediante l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di olmesartan medoxomil 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. Va considerata la sospensione di olmesartan medoxomil nei casi in cui non si identifichi un'altra eziologia.

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

**Differenze etniche:**

Come con tutti gli altri antagonisti dell'angiotensina II, l'effetto antiipertensivo di olmesartan medoxomil 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 antiipertensivi 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 antiipertensivo, un'eccessiva diminuzione dei valori pressori in pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cerebrovascolare ischemica può causare infarto miocardico o ictus.

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

#### **4.5 Interazioni con altri farmaci ed altre forme di interazione**

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

##### **Effetti di altri medicinali su olmesartan medoxomil**

###### *Altri farmaci antiipertensivi:*

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

###### *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 clinica indica che l'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 farmaci 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 antiinfiammatori 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 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 antiipertensivo 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 farmaci*

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 riportati durante la somministrazione di litio in associazione con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e antagonisti dell'angiotensina II. Pertanto l'uso di olmesartan medoxomil 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 farmaci:*

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, olmesartan medoxomil 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.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e 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 a ACE-inibitori 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. Quando 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.

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

Se dovesse verificarsi 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 seguiti per quanto riguarda 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 Olmetec durante l'allattamento, Olmetec 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**

Olmetec 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 antiipertensiva.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### **Riassunto del profilo di sicurezza:**

Le reazioni avverse più comunemente segnalate durante il trattamento con Olmetec 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 olmesartan medoxomil e 0,9% con placebo). L'incidenza era anche in qualche modo maggiore con olmesartan medoxomil 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 Olmetec 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 ( $< 1/10.000$ ).

<u>Classificazione MedDRA per Organi e Sistemi</u>	<u>Reazioni avverse</u>	<u>Frequenza</u>
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
	Iperpotassiemia	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
	Nausea	Comune
	Dispepsia	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
Esami diagnostici	Letargia	Rara
	Aumento degli enzimi epatici	Comune
	Aumento dell'urea plasmatica	Comune
	Aumento della creatin fosfochinasi	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 medoxomil è stata studiata in 361 soggetti tra bambini e adolescenti di età da 1 a 17 anni, mediante 2 studi clinici. Sebbene la natura e la gravità degli eventi avversi sono simili a quelle degli adulti, la frequenza degli eventi avversi elencati qui di seguito è più elevata nei bambini:

- L'epistassi è un evento avverso comune nei bambini (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), che non è stato segnalato negli adulti.
- Durante le 3 settimane dello studio in doppio cieco, l'incidenza di capogiri e cefalea durante il trattamento è quasi raddoppiata nei bambini dai 6 ai 17 anni di età, nel gruppo trattato con una dose elevata di olmesartan medoxomil.

Il profilo di sicurezza complessivo di olmesartan medoxomil nei pazienti pediatrici non differisce significativamente dal profilo di sicurezza negli adulti.

##### Anziani ( $\geq 65$ 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 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**

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 dovrà essere attentamente controllato e il trattamento dovrà essere sintomatico e di supporto.

Non sono disponibili dati sulla dializzabilità di olmesartan.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

##### **Categoria farmacoterapeutica:**

Antagonisti dell'angiotensina II, codice ATC: C09CA08.

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

Olmesartan medoxomil è un potente antagonista selettivo del recettore dell'angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>) efficace per via orale. Il suo effetto è di bloccare tutte le attività dell'angiotensina II mediate dal recettore AT<sub>1</sub>, indipendentemente dall'origine e dalla via di sintesi dell'angiotensina II. L'antagonismo selettivo 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 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 (AT<sub>1</sub>).

##### Efficacia e sicurezza clinica

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

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

L'effetto antiipertensivo di Olmetec nella popolazione pediatrica è stato valutato in uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, in 302 pazienti ipertesi di età compresa tra i 6 e i 17 anni. La popolazione dello studio era costituita da una coorte di 112 pazienti di etnia nera e una coorte di etnie miste formata da 190 pazienti, inclusi 38 di etnia nera. L'eziologia dell'ipertensione era prevalentemente essenziale (l'87% della coorte di etnia nera e il 67% della coorte mista). I pazienti di peso compreso tra i 20 e i 35 kg sono stati randomizzati a 2,5 mg (dose bassa) o 20 mg (dose elevata) di Olmetec una volta al giorno e i pazienti di peso superiore ai 35 kg sono stati randomizzati a 5 mg (dose bassa) o 40 mg (dose elevata) di Olmetec una volta al giorno. Olmetec ha ridotto significativamente sia la pressione sistolica che diastolica in modo dose dipendente, aggiustando per il peso. Olmetec ha ridotto la pressione sistolica, sia con la dose bassa che con la dose elevata, di 6,6 e 11,9 mmHg, rispettivamente e in modo significativo rispetto al basale. Questo effetto è stato osservato anche durante le 2 settimane della fase di interruzione randomizzata, durante la quale sia la pressione sistolica media che quella diastolica media hanno mostrato un effetto rebound statisticamente significativo nel gruppo trattato con placebo rispetto al gruppo trattato con Olmetec. Il trattamento è stato efficace nei pazienti pediatrici affetti sia da ipertensione primaria che secondaria. Come è stato osservato anche per la popolazione adulta, la riduzione della pressione era minore nei pazienti di etnia nera.

Nello stesso studio, a 59 pazienti di età compresa tra 1 e 5 anni di peso superiore ai 5 kg sono stati somministrati 0,3 mg/kg di Olmetec una volta al giorno per tre settimane in una fase aperta e successivamente sono stati randomizzati a Olmetec o placebo in una fase in doppio cieco. Alla fine della seconda settimana di interruzione, la pressione sistolica/diastolica media al punto più basso era di 3/3 mmHg minore nel gruppo randomizzato con Olmetec; questa differenza di pressione arteriosa non era statisticamente significativa (95% C.I. da -2 a 7/-1 a 7).

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

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

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

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

Olmesartan si lega fortemente alle proteine plasmatiche (99,7%), ma la possibilità di interazioni clinicamente significative da spiazzamento del legame proteico tra olmesartan ed altri farmaci ad elevato legame cosomministrati è bassa (come confermato dall'assenza di un'interazione clinicamente significativa tra olmesartan medoxomil 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 olmesartan medoxomil marcato con <sup>14</sup>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 in pazienti pediatrici ipertesi di età compresa tra 1 e 16 anni. La clearance dell'olmesartan nei pazienti pediatrici era simile a quella dei pazienti adulti quando aggiustata per il peso corporeo.

Non ci sono informazioni di farmacocinetica disponibili in soggetti 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% nelle persone anziane (tra i 65 e i 75 anni) e di circa il 44% nelle persone molto anziane ( $\geq 75$  anni) rispetto a 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 compromissione renale, l'AUC allo stato di equilibrio è risultata maggiore del 62%, 82% e 179% rispettivamente nei pazienti con

compromissione renale lieve, moderata e grave, rispetto a soggetti con funzionalità renale normale (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 compromissione epatica moderata. 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 e 4.4).

### **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**

Negli studi di tossicità cronica condotti su ratti e cani, olmesartan medoxomil ha mostrato effetti analoghi ad altri ACE-inibitori 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 olmesartan medoxomil si sono verificati anche durante i trial preclinici su altri ACE-inibitori e antagonisti del recettore  $AT_1$  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 ACE-inibitori e di altri antagonisti del recettore  $AT_1$ , non sembrano avere rilevanza clinica.



Come altri antagonisti del recettore AT<sub>1</sub>, olmesartan medoxomil 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 olmesartan medoxomil 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.

Olmesartan medoxomil 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, olmesartan medoxomil 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 olmesartan medoxomil 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, olmesartan medoxomil 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*

Titanio diossido (E 171)  
Talco  
Ipromellosa

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di poliamide laminata/alluminio/polivinil cloruro/alluminio.  
Le confezioni contengono 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 o 10X28 compresse rivestite con film. Le confezioni con blister preintagliato per dose singola contengono 10, 50 o 500 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

DAIICHI SANKYO ITALIA S.p.A.  
Via Paolo di Dono, 73  
00142 ROMA

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

OLMETEC 10 mg: 28 compresse 036027011; 56 compresse 036027023; 98 compresse 036027035; 10X28 compresse 036027047; 50 compresse 036027050;

OLMETEC 20 mg: 28 compresse 036027062; 56 compresse 036027074; 98 compresse 036027086; 10X28 compresse 036027098; 50 compresse 036027100;

OLMETEC 40 mg: 28 compresse 036027112; 56 compresse 036027124; 98 compresse 036027136; 10X28 compresse 036027148; 50 compresse 036027151;

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

Data di prima autorizzazione: Novembre 2004

Data dell'ultimo rinnovo: Giugno 2008

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO