

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 20 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di olmesartan medoxomil e 12,5 mg di idroclorotiazide.
OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 20 mg/25 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di olmesartan medoxomil e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipiente(i) con effetto noto

Ogni compressa rivestita con film contiene 105.34 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa rivestita con film contiene 92.84 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 20 mg/12,5 mg si presenta in forma di compresse rivestite con film di colore beige, di forma rotonda, biconvesse con un diametro di 8 mm.

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 20 mg/25 mg si presenta in forma di compresse rivestite con film di color salmone, di forma rotonda, biconvesse con un diametro di 8 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

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

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

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

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

Anziani (65 anni e oltre)

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

Danno renale

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

Compromissione epatica

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 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 E IDROCLOROTIAZIDE EG non deve essere utilizzato in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.3, 5.2), colestasi e ostruzione biliare (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di olmesartan/idroclorotiazide nei bambini e negli adolescenti con meno di 18 anni non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

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

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ad uno qualsiasi degli eccipienti (elencati al paragrafo 6.1) o ad altre sostanze sulfonamido-derivate (poiché l'idroclorotiazide è un medicinale sulfonamido-derivato).
- Grave danno renale (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 E IDROCLOROTIAZIDE EG con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o da danno renale (velocità di filtrazione glomerulare VFG < 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

È possibile l'insorgenza di ipotensione sintomatica, soprattutto dopo la somministrazione della prima dose, nei pazienti ipovolemici ed iposodici in seguito ad una terapia diuretica vigorosa, ad una dieta iposodica, a diarrea o vomito. In tali casi la condizione di base deve essere corretta prima dell'inizio della terapia con OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG.

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

In pazienti in cui il tono vasale e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave o con patologia renale di base, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con medicinali che interessano tale sistema, è stato associato alla comparsa di ipotensione acuta, azotemia, oliguria o raramente insufficienza renale acuta.

Ipertensione reno-vascolare

Esiste un incremento del rischio di ipotensione grave e insufficienza renale in soggetti portatori di stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale con unico rene funzionante, trattati con medicinali che agiscono a livello del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Danno renale e trapianto renale

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG non deve essere impiegato in pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Non sono necessari aggiustamenti

posologici in pazienti con danno renale da lieve a moderato (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min e < 60 ml/min). Tuttavia, in questi pazienti OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 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 un'azotemia associata ai diuretici tiazidici. Se si evidenzia un progressivo danno renale, è necessaria un'attenta rivalutazione della terapia, prendendo in considerazione la sospensione del diuretico. Non vi sono esperienze sulla somministrazione di olmesartan/idroclorotiazide in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene.

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.

Compromissione epatica

Non vi è esperienza sull'uso di olmesartan medoxomil in pazienti con grave compromissione epatica. 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 E IDROCLOROTIAZIDE EG è controindicato in pazienti con compromissione epatica grave, colestasi o ostruzione biliare (vedere paragrafi 4.3, 5.2).

Stenosi delle valvole aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come con altri vasodilatatori, si richiede cautela nei pazienti affetti da stenosi delle valvole aortica e mitrale oppure da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Aldosteronismo primario

I pazienti affetti da aldosteronismo primario non rispondono in genere a farmaci ipotensivi che agiscono tramite inibizione del sistema renina-angiotensina. Non è pertanto raccomandato l'utilizzo di OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG in questi pazienti.

Effetti metabolici ed endocrini

La terapia con diuretici tiazidici può compromettere la tolleranza del 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 taluni pazienti in terapia con tiazidici si possono osservare iperuricemia o manifestazioni gottose.

Squilibrio elettrolitico

Come nel caso di qualsiasi paziente sottoposto a terapia diuretica la determinazione periodica degli elettroliti sierici deve essere effettuata ad intervalli adeguati.

I tiazidici, incluso l'idroclorotiazide, possono provocare squilibrio idrico o elettrolitico (incluse ipopotassiemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica). I segni premonitori dello squilibrio idrico o elettrolitico sono secchezza del cavo orale, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, irrequietezza, crampi o dolore muscolare, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastro-intestinali tipo nausea e vomito (vedere paragrafo 4.8).

Il rischio di ipopotassiemia è altissimo nei pazienti con cirrosi epatica, in pazienti alle prese con diuresi rapida, in pazienti con assunzione inadeguata di elettroliti per via orale e in pazienti in terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).

Di contro, a causa dell'antagonismo ai recettori dell'angiotensina II (AT1) ad opera della componente olmesartan medoxomil di OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG, è possibile la comparsa di iperkaliemia, soprattutto in presenza di danno renale e/o insufficienza cardiaca, e diabete mellito. Si raccomanda un adeguato monitoraggio dei livelli di potassio sierico nei pazienti a rischio.

I diuretici risparmiatori di potassio, i supplementi di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio e gli altri medicinali che possono indurre incremento dei livelli sierici del potassio (come l'eparina) devono essere somministrati con cautela in concomitanza all'assunzione di OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG (vedere paragrafo 4.5).

Non c'è evidenza che olmesartan medoxomil riduca o prevenga l'iponatremia indotta da diuretici. Un deficit di cloruri è normalmente lieve e non necessita solitamente di trattamento.

I tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e provocare l'incremento leggero e intermittente di calcio sierico in assenza di patologie note nel metabolismo del calcio. Un'ipercalcemia può essere prova di latente iperparatiroidismo. I tiazidici devono venire sospesi prima di eseguire i test per la funzione paratiroidea.

I tiazidici hanno dimostrato di aumentare l'escrezione urinaria di magnesio, la quale può portare a ipomagnesiemia.

In periodi caldi, può verificarsi iponatriemia diluzionale in pazienti edematosi.

Litio

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

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 e in assenza di altre eziologie evidenti, il trattamento con olmesartan deve essere immediatamente interrotto e non deve essere ripreso. Se la diarrea non migliora entro una settimana dall'interruzione del trattamento, deve essere consultato uno specialista (ad es. un gastroenterologo).

Effusione coroidale, miopia e glaucoma secondario ad angolo chiuso acuti

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, può causare una reazione idiosincratca che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono l'insorgenza acuta di una diminuzione dell'acuità visiva o di dolore oculare e tipicamente si verificano entro poche ore o settimane dall'inizio della terapia. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare alla perdita permanente della vista.

Il trattamento primario prevede di interrompere l'idroclorotiazide il più rapidamente possibile. Un rapido intervento medico o chirurgico potrebbero essere presi in considerazione se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina.

Differenze etniche

Come con altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II, olmesartan medoxomil sembra essere meno efficace nel diminuire la pressione arteriosa nei pazienti neri rispetto a quelli non-neri, possibilmente a causa di una maggiore prevalenza di una condizione di bassa renina nella popolazione nera ipertesa.

Test anti-doping

L'idroclorotiazide contenuta in questo medicinale può produrre un risultato positivo ai test anti-doping.

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. A meno che la continuazione della terapia con antagonisti dei recettori dell'angiotensina II non sia considerata essenziale, le pazienti che pianificano una gravidanza devono passare a trattamenti antiipertensivi alternativi, i cui profili di sicurezza per l'uso in gravidanza siano stabiliti. Quando la gravidanza viene confermata il trattamento con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere immediatamente interrotto e, se necessario, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Cancro della pelle non melanoma

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

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

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 all'idroclorotiazide possono verificarsi in pazienti con o senza storia precedente di allergia o asma bronchiale, ma è più probabile che si verifichi in pazienti con tale anamnesi.

La possibilità di esacerbazione o attivazione di un lupus eritematoso sistemico è stata segnalata con l'uso dei diuretici tiazidici.

Eccipienti

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 ed altre forme d'interazione

Potenziali interazioni relative sia a olmesartan medoxomil che a idroclorotiazide

Uso concomitante non raccomandato

Litio

Sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità durante la somministrazione concomitante di litio e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e, raramente, con antagonisti dell'angiotensina II. Inoltre la clearance renale del litio viene ridotta dai tiazidici ed il rischio di tossicità da litio potrebbe di conseguenza aumentare. Si sconsiglia pertanto la co-somministrazione di OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG e litio (vedere paragrafo 4.4). Se l'uso di tale combinazione si rivela necessario, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Uso concomitante che richiede prudenza

Baclofene

È possibile un potenziamento dell'effetto antiipertensivo.

Farmaci antiinfiammatori non steroidei

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

In alcuni pazienti con ridotta funzionalità renale (ad es. pazienti disidratati oppure pazienti anziani con compromissione della funzione renale) la co-somministrazione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e farmaci che inibiscono la ciclo-ossigenasi può comportare un ulteriore deterioramento della funzione renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta, di solito reversibile. L'associazione deve essere pertanto somministrata con cautela, soprattutto nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e la funzione renale deve essere monitorata dopo l'inizio della terapia concomitante e in seguito periodicamente.

Uso concomitante da prendere in considerazione

Amifostina

È possibile un potenziamento dell'effetto antiipertensivo.

Altri agenti antiipertensivi

L'effetto antiipertensivo di OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG può essere aumentato dall'uso concomitante di altri farmaci antiipertensivi.

Alcool, barbiturici, stupefacenti o antidepressivi
Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Potenziali interazioni relative a 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).

Farmaci che influiscono sui livelli di potassio:

Sulla base dell'esperienza con l'uso di altri farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina, l'uso contemporaneo di diuretici risparmiatori di potassio, integratori a base di potassio, sostituiti salini contenenti potassio ed altri farmaci che possono aumentare i livelli sierici di potassio (ad es. eparina, ACE-inibitori) può comportare un aumento del potassio sierico.

Qualora debbano essere prescritti medicinali in grado di agire sui livelli di potassio in associazione a olmesartan/idroclorotiazide, 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 $t_{1/2}$ 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).

Informazioni supplementari

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 relative a idroclorotiazide

Uso concomitante non raccomandato

Farmaci che influiscono sui livelli di potassio:

L'effetto di deplezione potassica operato dall'idroclorotiazide (vedere paragrafo 4.4) potrebbe essere potenziato dalla co-somministrazione di altri farmaci associati alla perdita di potassio e a ipopotassiemia (ad es altri diuretici kaliuretici, lassativi, corticosteroidi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G-sodica o derivati dell'acido salicilico). Non si raccomanda quindi l'uso concomitante.

La somministrazione concomitante deve avvenire con prudenza

Sali di calcio

È possibile l'aumento dei livelli di calcio in siero a causa della diminuita escrezione quando somministrato contemporaneamente ai diuretici tiazidici. Nei casi in cui è indispensabile la somministrazione di integratori di calcio, i livelli sierici di calcio devono essere monitorati ed il dosaggio del calcio adeguatamente adattato.

Resine di colestiramina e colestipolo

In presenza di resine a scambio anionico l'assorbimento dell'idroclorotiazide potrebbe risultare compromesso.

Glicosidi digitalici

L'ipopotassiemia indotta dai tiazidici oppure l'ipomagnesiemia possono favorire l'insorgenza di aritmie cardiache indotte dalla digitale.

Farmaci influenzati da alterazioni del potassio sierico

Si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico ed un ECG in caso di somministrazione contemporanea di olmesartan/idroclorotiazide e farmaci influenzati da disturbi del potassio sierico (per es. glicosidi digitalici e antiaritmici) ed i seguenti farmaci che inducono torsioni di punta (tachicardia ventricolare) (compresi alcuni antiaritmici), in quanto l'ipopotassiemia è un fattore predisponente le torsioni di punta (la tachicardia ventricolare):

- Farmaci antiaritmici di classe Ia (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide),
- Farmaci antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide),
- Alcuni antipsicotici (ad es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo).
- Altri (per es. bepridil, cisapride, difemanile, eritromicina e.v., alofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacin, terfenadina, vincamina e.v.).

Miorilassanti non depolarizzanti (per es. tubocurarina)

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

Farmaci anticolinergici (ad es. atropina, biperiden)

Aumento della biodisponibilità dei diuretici tiazidici con risultante diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco.

Farmaci antidiabetici (agenti orali ed insulina)

Il trattamento con un tiazidico può influenzare la tolleranza al glucosio. Potrebbe essere necessario adattare il dosaggio del farmaco antidiabetico (vedere paragrafo 4.4).

Metformina

La metformina deve essere usata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta dalla possibile insufficienza renale secondaria all'uso dell'idroclorotiazide.

Beta-bloccanti e diazossido

L'effetto iperglicemico dei beta-bloccanti e del diazossido può essere incrementato dai tiazidici.

Ammine pressorie (ad es. noradrenalina)

Si potrebbe verificare una diminuzione dell'effetto delle ammine pressorie.

Medicinali usati per il trattamento della gotta (ad es. probenecid, sulfipirazone e allopurinolo)

Può essere necessario riaggiustare il dosaggio dei farmaci uricosurici, in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare il dosaggio di probenecid o sulfipirazone. La somministrazione contemporanea con diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Amantadina

I tiazidici possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate dall'amantadina.

Farmaci citotossici (ad es. ciclofosfamide, metotressato)

I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici e potenziare i loro effetti mielosoppressivi.

Salicilati

In caso di somministrazione di salicilati ad alte dosi, l'idroclorotiazide potrebbe potenziare l'effetto tossico dei salicilati sul sistema nervoso centrale.

Metildopa

Ci sono state segnalazioni isolate di anemia emolitica secondaria all'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.

Ciclosporina

Il trattamento concomitante con ciclosporina potrebbe determinare un aumento del rischio di iperuricemia e di complicazioni di tipo gottoso.

Tetracicline

La co-somministrazione di tetracicline e tiazidici aumenta il rischio di incremento della concentrazione di urea indotto dalle tetracicline.

Questa interazione probabilmente non riguarda la dossiciclina.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza (vedere paragrafo 4.3)

A causa degli effetti in gravidanza dei singoli principi attivi di questa associazione, l'uso di OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 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).

Le evidenze epidemiologiche relative al rischio teratogeno in seguito all'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non sono risolutive; non è tuttavia possibile escludere un piccolo aumento del rischio. Non sono disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio connesso agli inibitori recettoriali dell'Angiotensina II (AIIRA), tuttavia la possibilità che esistano rischi simili per questa classe di farmaci non può essere esclusa. 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 la gravidanza viene confermata il trattamento con gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II deve essere immediatamente interrotto e, se necessario, deve essere iniziata 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, iperpotassiemia) (vedere anche paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").

Se dovesse verificarsi esposizione ad antagonisti del recettore dell'angiotensina II dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno assunto antagonisti recettoriali dell'Angiotensina II devono essere attentamente monitorati per ipotensione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide

L'esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza è limitata, soprattutto durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Considerando il meccanismo di azione farmacologica dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo ed il terzo trimestre può compromettere la perfusione fetoplacentare e causare effetti fetali e neonatali quali ittero, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per edema gestazionale, ipertensione gestazionale o preeclampsia a causa del rischio di diminuzione del volume del plasma e ipoperfusione placentare, senza alcun effetto benefico sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per l'ipertensione essenziale in donne in gravidanza tranne che in rare situazioni dove nessun altro trattamento può essere usato.

Allattamento

Olmesartan medoxomil

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di olmesartan/idroclorotiazide durante l'allattamento, l'uso di OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 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 viene escreta nel latte materno in piccole quantità. I tiazidici ad alte dosi, causando intensa diuresi, possono inibire la produzione del latte.

L'uso di OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG durante l'allattamento non è raccomandato. Se OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG viene usato durante l'allattamento, si devono mantenere le dosi più basse possibili.

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

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG esercita un'influenza lieve o moderata sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Capogiri o affaticamento, in grado di compromettere la capacità di reazione, possono manifestarsi occasionalmente nei pazienti che seguono una terapia antipertensiva.

4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comunemente riportate in corso di trattamento con olmesartan medoxomil/idroclorotiazide sono cefalea (2,9%), capogiri (1,9%) e affaticamento (1,0%).

L'idroclorotiazide può causare o esacerbare l'ipovolemia che potrebbe determinare uno squilibrio elettrolitico (vedere paragrafo 4.4).

In studi clinici cui hanno partecipato 1155 pazienti che hanno ricevuto l'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide a dosaggi di 20/12,5 mg o 20/25 mg e 466 pazienti che hanno ricevuto placebo per periodi fino a 21 mesi, la frequenza complessiva di reazioni avverse alla associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide è stata simile a quella relativa al placebo. Anche le interruzioni del trattamento dovute a reazioni avverse sono state simili per olmesartan medoxomil/idroclorotiazide 20/12,5 mg – 20/25 mg (2%) e per placebo (3%). La frequenza di reazioni avverse nel gruppo olmesartan medoxomil/idroclorotiazide in totale rispetto al placebo non è sembrata essere correlata all'età (< 65 anni verso ≥ 65 anni), al sesso o al gruppo etnico, benché la frequenza di capogiri sia stata lievemente superiore nei pazienti di età ≥ 75 anni.

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

Sono state usate le seguenti terminologie per classificare l'insorgenza degli effetti indesiderati: 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), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza		
		Olmesartan/ Idroclorotiazide	Olmesartan	Idroclorotiazide
Infezioni ed infestazioni	Sialadenite			Raro
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)			Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia aplastica			Raro
	Depressione del midollo osseo			Raro
	Anemia emolitica			Raro
	Leucopenia			Raro

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza		
		Olmesartan/ Idroclorotiazide	Olmesartan	Idroclorotiazide
	Neutropenia/agranulocitosi			Raro
	Trombocitopenia		Non comune	Raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni anafilattiche		Non comune	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia			Non comune
	Glicosuria			Comune
	Ipercalcemia			Comune
	Ipercolesterolemia	Non comune		Molto comune
	Iperglicemia			Comune
	Iperpotassiemia		Raro	
	Ipertrigliceridemia	Non comune	Comune	Molto comune
	Iperuricemia	Non comune	Comune	Molto comune
	Ipocloremia			Comune
	Alcalosi ipocloremica			Molto raro
	Ipopotassiemia			Comune
	Ipomagnesiemia			Comune
	Iposodiemia			Comune
	Iperamilasemia			Comune
Disturbi psichiatrici	Apatia			Raro
	Depressione			Raro
	Irrequietezza			Raro
	Disturbi del sonno			Raro
Patologie del sistema nervoso	Stato confusionale			Comune

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza		
		Olmesartan/ Idroclorotiazide	Olmesartan	Idroclorotiazide
	Convulsioni			Raro
	Disturbi della coscienza (come perdita di coscienza)	Raro		
	Capogiri/stordimento	Comune	Comune	Comune
	Cefalea	Comune	Comune	Raro
	Perdita di appetito			Non comune
	Parestesia			Raro
	Capogiri posturali	Non comune		
	Sonnolenza	Non comune		
	Sincope	Non comune		
Patologie dell'occhio	Riduzione della lacrimazione			Raro
	Transitorio offuscamento della vista			Raro
	Peggioramento di una miopia pre-esistente			Non comune
	Miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso, effusione coroidale			Non nota
	Xantopsia			Raro
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini	Non comune	Non comune	Raro
Patologie cardiache	Angina pectoris		Non comune	
	Aritmie cardiache			Raro
	Palpitazioni	Non comune		
Patologie vascolari	Embolia			Raro
	Ipotensione	Non comune	Raro	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza		
		Olmesartan/ Idroclorotiazide	Olmesartan	Idroclorotiazide
	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
	Stitichezza			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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza		
		Olmesartan/ Idroclorotiazide	Olmesartan	Idroclorotiazide
	Vomito	Non comune	Non comune	Comune
	Enteropatia simil-sprue (vedere paragrafo 4.4)		Molto raro	
Patologie epatobiliari	Colecistite acuta			Raro
	Ictero (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
	Riattivazione di lupus eritematoso cutaneo			Raro
	Necrolisi epidermica tossica			Raro
	Orticaria	Raro	Non comune	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Non comune		
	Artrite		Comune	
	Dolore alla schiena	Non comune	Comune	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza		
		Olmesartan/ Idroclorotiazide	Olmesartan	Idroclorotiazide
	Spasmi muscolari	Non comune	Raro	
	Debolezza muscolare			Raro
	Mialgia	Non comune	Non comune	
	Dolore alle estremità	Non comune		
	Paresi			Raro
	Dolori muscolo-scheletrici		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 al torace	Comune	Comune	
	Edema al viso		Non comune	
	Stanchezza	Comune	Comune	
	Febbre			Raro
	Sintomi simil-influenzali		Comune	
	Letargia		Raro	
	Malessere	Raro	Non comune	

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza		
		Olmesartan/ Idroclorotiazide	Olmesartan	Idroclorotiazide
	Dolore		Comune	
	Edema periferico	Comune	Comune	
	Debolezza	Non comune		
Esami diagnostici	Aumento dell'alanina aminotransferasi	Non comune		
	Aumento dell'aspartato aminotransferasi	Non comune		
	Aumento del calcio ematico	Non comune		
	Aumento della creatinina ematica	Non comune	Raro	Comune
	Aumento della creatina fosfochinasi ematica		Comune	
	Aumento dei livelli di glucosio	Non comune		
	Riduzione dei valori di ematocrito	Raro		
	Riduzione dell'emoglobina	Raro		
	Aumento dei grassi nel sangue	Non comune		
	Riduzione del potassio nel sangue	Non comune		
	Aumento del potassio nel sangue	Non comune		
	Aumento dell'urea ematica	Non comune	Comune	Comune
	Aumento dell'azotemia	Raro		
	Aumento delle concentrazioni di acido urico nel sangue	Raro		
	Aumento della gamma-glutamilttransferasi	Non comune		
	Aumento degli enzimi epatici		Comune	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sugli effetti o sul trattamento del sovradosaggio di olmesartan/idroclorotiazide. Il paziente deve essere strettamente controllato ed il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Il trattamento dipende dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite consistono in induzione del vomito e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utilizzato il carbone attivo. Gli elettroliti sierici e la creatinina devono essere monitorati frequentemente. Se si verifica ipotensione il paziente deve essere steso in posizione supina e velocemente gli devono essere somministrati sostituti idro-salini.

Le più probabili manifestazioni di sovradosaggio di olmesartan medoxomil sono l'ipotensione e la tachicardia; può verificarsi anche bradicardia. Il sovradosaggio di idroclorotiazide è associato a deplezione elettrolitica (ipopotassiemia, ipocloremia) e a disidratazione conseguente ad un'eccessiva diuresi. I segni e sintomi più comuni di sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. In caso di trattamento concomitante con glicosidi digitalici o con certi farmaci anti-aritmici, l'ipopotassiemia può determinare l'insorgenza di spasmi muscolari e/o accentuare le aritmie cardiache.

Non sono disponibili dati sulla dializzabilità di olmesartan o idroclorotiazide.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II e diuretici, Codice ATC: C09DA08.

Meccanismo d'azione/Effetti farmacodinamici

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG è un'associazione di un antagonista del recettore dell'angiotensina II, l'olmesartan medoxomil e di un diuretico tiazidico, l'idroclorotiazide. L'associazione di questi principi attivi esercita un effetto antiipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in modo nettamente superiore rispetto a quando agiscono da soli.

La mono-somministrazione giornaliera di OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG assicura un'efficace e graduale riduzione della pressione arteriosa nelle 24 ore tra due somministrazioni.

Olmesartan medoxomil è un antagonista selettivo del recettore dell'angiotensina-II (tipo AT₁), attivo per somministrazione 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 AT₁ 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 (AT₁) produce un aumento dei livelli plasmatici di renina e delle concentrazioni di angiotensina I e II e una qualche diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone.

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

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

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

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

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

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

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

Lo studio Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) ha valutato gli effetti di olmesartan sugli eventi renali e cardiovascolari in 577 pazienti cinesi e giapponesi, randomizzati, 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 gli ACE-inibitori.

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

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo dell'effetto antipertensivo dei diuretici tiazidici non è completamente noto. I tiazidici influiscono sul meccanismo tubulare renale di riassorbimento elettrolitico, aumentando direttamente l'escrezione di sodio e cloruro 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 delle perdite urinarie di potassio e bicarbonato e riduzioni del potassio sierico. La connessione renina-aldosterone è mediata dall'angiotensina II: la co-somministrazione di un antagonista recettoriale dell'angiotensina II fa tendenzialmente regredire la perdita di potassio associata ai diuretici tiazidici. L'effetto diuretico dell'idroclorotiazide si manifesta entro circa 2 ore, raggiunge il suo massimo in circa 4 ore, mentre l'azione persiste per circa 6-12 ore.

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

Nei dati complessivi degli studi controllati con placebo, la somministrazione dell'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide 20 mg/12,5 mg e 20 mg/25 mg ha determinato una riduzione media - detratta la riduzione dovuta al placebo - della pressione arteriosa sistolica/diastolica al valore più basso, rispettivamente, di 12/7 mmHg e di 16/9 mmHg. L'età ed il sesso non hanno avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla risposta al trattamento con l'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide.

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

media della pressione arteriosa sistolica/diastolica al valore più basso rispetto ai valori basali, misurati convenzionalmente, era rispettivamente di 11/10 mmHg e 16/11 mmHg.

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

Gli effetti della terapia di associazione a dose fissa con olmesartan medoxomil/idroclorotiazide su mortalità e morbilità cardiovascolare non sono al momento noti.

Altre informazioni

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VANEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

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

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa \geq 50.000 mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (*risk-set sampling*). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25.000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100.000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Olmesartan medoxomil

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

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

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

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

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

Idroclorotiazide

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

Biotrasformazione ed eliminazione

Olmesartan medoxomil

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

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

Idroclorotiazide

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

Olmesartan medoxomil/idroclorotiazide

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

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Anziani (65 anni e oltre)

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

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

Danno renale

Nei casi di danno renale, l'AUC dell'olmesartan allo stato stazionario è risultata incrementata del 62%, 82% e 179% rispettivamente nei pazienti con danno renale lieve, moderato e severo, rispetto ai controlli sani (vedere paragrafi 4.2, 4.4).

L'emivita dell'idroclorotiazide nei pazienti con funzionalità renale compromessa risulta prolungata.

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 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. L'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 tossicologico principale dell'associazione è il rene. L'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide ha indotto alterazioni della funzionalità renale (aumento dell'azoto ureico sierico e della creatinina sierica). Dosaggi elevati hanno provocato degenerazione e rigenerazione tubulare nei reni dei ratti e dei cani, probabilmente mediante alterazioni dell'emodinamica renale (ridotta perfusione renale dovuta a ipotensione con ipossia tubulare e degenerazione cellulare tubulare). Inoltre, l'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide ha causato riduzione dei parametri eritrocitari (conta degli eritrociti, emoglobina, ematocrito) e riduzione ponderale del cuore nei ratti.

Questi effetti sono stati osservati anche con gli altri antagonisti del recettore AT_1 e con gli ACE- inibitori; essi sembrano essere stati indotti da un'azione farmacologica di olmesartan medoxomil ad alte dosi e non sembrano essere rilevanti nell'uomo alle dosi terapeutiche consigliate.

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

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

Non vi sono evidenze di teratogenicità in topi o ratti trattati con l'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide. Come era da attendersi per questa classe di medicinali, è stata osservata tossicità fetale nel ratto, evidenziata da un basso peso dei feti di madri trattate con olmesartan medoxomil/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
Crosprovidone
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa
Lattosio monoidrato
Glicole polietilenico
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro (III) giallo (E172)

Ossido di ferro (III) rosso (E172)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

36 mesi

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 20 mg/12.5 mg compresse rivestite con film:
Blister in foglio Opa-Alu-PVC sigillato con foglio in alluminio contenente 10, 10 (campione), 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 156, 168 compresse rivestite con film.

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 20 mg/25 mg compresse rivestite con film:
Blister in foglio Opa-Alu-PVC sigillato con foglio in alluminio contenente 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 156, 168 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

EG S.p.A., Via Pavia 6, 20136 Milano

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

044319010 - "20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319022 - "20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319034 - "20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319046 - "20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319059 - "20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319061 - "20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319073 - "20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319085 - "20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319097 - "20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319109 - "20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319111 - "20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 112 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319123 - "20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 156 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319135 - "20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 168 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319147 - "20 mg/25 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319150 - "20 mg/25 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319162 - "20 mg/25 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319174 - "20 mg/25 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319186 - "20 mg/25 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319198 - "20 mg/25 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319200 - "20 mg/25 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319212 - "20 mg/25 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319224 - "20 mg/25 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319236 - "20 mg/25 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319248 - "20 mg/25 mg compresse rivestite con film" 112 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319251 - "20 mg/25 mg compresse rivestite con film" 156 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319263 - "20 mg/25 mg compresse rivestite con film" 168 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

7 Giugno 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 40 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di olmesartan medoxomil e 12,5 mg di idroclorotiazide.
OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 40 mg/25 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di olmesartan medoxomil e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipiente(i) con effetto noto

Ogni compressa rivestita con film contiene 223,18 mg di lattosio monoidrato.
Ogni compressa rivestita con film contiene 210,68 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 40 mg/12,5 mg si presenta in forma di compresse rivestite con film di colore beige, ovali, biconvesse, lunghe 16.3 mm e spesse 7.8 mm e con tacca di rottura su di un lato. La tacca di rottura non ha lo scopo di rompere le compresse.

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 40 mg/25 mg si presenta in forma di compresse rivestite con film di colore salmone, ovali, biconvesse, lunghe 16.3 mm e spesse 7.8 mm e con tacca di rottura su di un lato. La tacca di rottura non ha lo scopo di rompere le compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg associazione fissa, è indicato in pazienti adulti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da olmesartan medoxomil 40 mg da solo.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

La dose raccomandata di OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 40 mg/12,5 mg o OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 40 mg/25 mg è di 1 compressa al dì.

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 40 mg/12,5 mg può essere somministrato a pazienti la cui pressione arteriosa non venga adeguatamente controllata dopo somministrazione di 40 mg di olmesartan medoxomil.

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 40 mg/25 mg può essere somministrato a pazienti la cui pressione arteriosa non venga adeguatamente controllata dopo somministrazione di OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 40 mg/12,5 mg associazione fissa.

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

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG può essere preso indipendentemente dal cibo.

Anziani (65 anni e oltre)

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

Danno renale

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG è controindicato in pazienti con grave danno 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 dì, a causa della limitata esperienza con dosaggi più elevati in questo gruppo di pazienti, ed è consigliato un monitoraggio periodico.

Pertanto, OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg sono controindicati in tutti gli stadi di danno renale (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 5.2).

Compromissione epatica

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg devono essere usati con cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafi 4.4, 5.2). Si consiglia un attento monitoraggio della pressione arteriosa e della funzionalità renale nei pazienti con compromissione 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 E IDROCLOROTIAZIDE EG 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg non devono, pertanto, essere utilizzati in pazienti con compromissione epatica moderata e grave (vedere paragrafi 4.3, 5.2), così come in pazienti affetti da colestasi e ostruzione biliare (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di olmesartan/idroclorotiazide nei bambini e negli adolescenti con meno di 18 anni non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

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

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi, ad uno qualsiasi degli eccipienti (elencati al paragrafo 6.1) o ad altre sostanze sulfonamide-derivate (poiché l'idroclorotiazide è un medicinale sulfonamide-derivato).
- Danno renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).
- Ipotassiemia refrattaria, ipercalcemia, iponatremia e iperuricemia sintomatica.
- Compromissione epatica di grado moderato e grave, colestasi e patologie biliari ostruttive (vedere paragrafo 5.2).
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o da danno renale (velocità di filtrazione glomerulare VFG < 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

È possibile l'insorgenza di ipotensione sintomatica, soprattutto dopo la somministrazione della prima dose, nei pazienti ipovolemici ed iposodici in seguito ad una terapia diuretica vigorosa, ad una dieta iposodica, a diarrea o vomito. In tali casi la condizione di base deve essere corretta prima dell'inizio della terapia con OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG.

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

In pazienti in cui il tono vasale e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad es. pazienti con insufficienza cardiaca congestizia grave o con patologia renale di base, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con medicinali che interessano tale sistema, è stato associato alla comparsa di ipotensione acuta, azotemia, oliguria o raramente insufficienza renale acuta.

Ipertensione reno-vascolare

Esiste un incremento del rischio di ipotensione grave e insufficienza renale in soggetti portatori di stenosi bilaterale dell'arteria renale, o stenosi dell'arteria renale con unico rene funzionante, trattati con medicinali che agiscono a livello del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Danno renale e trapianto renale

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG non deve essere impiegato in pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).

La dose massima di olmesartan medoxomil in pazienti con danno renale da lieve a moderato (clearance della creatinina 30-60 ml/min) è di 20 mg di olmesartan medoxomil una volta al giorno. Tuttavia, in questi pazienti OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 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 un'azotemia associata ai diuretici tiazidici. Se si evidenzia un progressivo danno renale, è necessaria una attenta rivalutazione della terapia, prendendo in considerazione la sospensione del diuretico. Pertanto, OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg sono controindicati in tutti gli stadi di danno renale (vedere paragrafo 4.3).

Non vi sono esperienze sulla somministrazione di olmesartan/idroclorotiazide in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene.

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.

Compromissione epatica

Non vi è esperienza sull'uso di olmesartan medoxomil in pazienti con grave compromissione epatica. Nei pazienti con compromissione epatica moderata, la dose massima di olmesartan medoxomil è di 20 mg.

Inoltre, lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico durante la terapia con tiazidi possono indurre coma epatico in pazienti con compromissione epatica o epatopatia progressiva.

L'impiego di OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg è pertanto controindicato in pazienti con compromissione epatica moderata e grave, colestasi o ostruzione biliare (vedere paragrafi 4.3, 5.2). È richiesta cautela nei pazienti con compromissione lieve (vedere paragrafo 4.2).

Stenosi delle valvole aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come con altri vasodilatatori, si richiede cautela nei pazienti affetti da stenosi delle valvole aortica e mitrale oppure da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Aldosteronismo primario

I pazienti affetti da aldosteronismo primario non rispondono in genere a farmaci ipotensivi che agiscono tramite inibizione del sistema renina-angiotensina. Non è pertanto raccomandato l'utilizzo di OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG in questi pazienti.

Effetti metabolici ed endocrini

La terapia con diuretici tiazidici può compromettere la tolleranza del 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 taluni pazienti in terapia con tiazidici si possono osservare iperuricemia o manifestazioni gottose.

Squilibrio elettrolitico

Come nel caso di qualsiasi paziente sottoposto a terapia diuretica la determinazione periodica degli elettroliti sierici deve essere effettuata ad intervalli adeguati.

I tiazidici, incluso l'idroclorotiazide, possono provocare squilibrio idrico o elettrolitico (incluse ipopotassiemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica). I segni premonitori dello squilibrio idrico o elettrolitico sono secchezza del cavo orale, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, irrequietezza, crampi o dolore muscolare, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastro-intestinali tipo nausea e vomito (vedere paragrafo 4.8).

Il rischio di ipopotassiemia è altissimo nei pazienti con cirrosi epatica, in pazienti alle prese con diuresi rapida, in pazienti con assunzione inadeguata di elettroliti per via orale e in pazienti in terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).

Di contro, a causa dell'antagonismo ai recettori dell'angiotensina II (AT₁) ad opera della componente olmesartan medoxomil di OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG, è possibile la comparsa di iperkaliemia, soprattutto in presenza di danno renale e/o insufficienza cardiaca, e diabete mellito. Si raccomanda un adeguato monitoraggio dei livelli di potassio sierico nei pazienti a rischio.

I diuretici risparmiatori di potassio, i supplementi di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio e gli altri medicinali che possono indurre incremento dei livelli sierici del potassio (come l'eparina) devono essere somministrati con cautela in concomitanza all'assunzione di OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG (vedere paragrafo 4.5).

Non c'è evidenza che olmesartan medoxomil riduca o prevenga l'iponatremia indotta da diuretici. Un deficit di cloruri è normalmente lieve e non necessita solitamente di trattamento.

I tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e provocare l'incremento leggero e intermittente di calcio sierico in assenza di patologie note nel metabolismo del calcio. Un'ipercalcemia può essere prova di latente iperparatiroidismo. I tiazidici devono venire sospesi prima di eseguire i test per la funzione paratiroidea.

I tiazidici hanno dimostrato di aumentare l'escrezione urinaria di magnesio, la quale può portare a ipomagnesiemia.

In periodi caldi, può verificarsi iponatremia diluzionale in pazienti edematosi.

Litio

Come con altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II, la somministrazione concomitante di litio e OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

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 e in assenza di altre eziologie evidenti, il trattamento con olmesartan deve essere immediatamente interrotto e non deve essere ripreso. Se la diarrea non migliora entro una settimana dall'interruzione del trattamento, deve essere consultato uno specialista (ad es. un gastroenterologo).

Effusione coroidale, miopia e glaucoma secondario ad angolo chiuso acuti

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, può causare una reazione idiosincratca che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono l'insorgenza acuta di una diminuzione dell'acuità visiva o di dolore oculare e tipicamente si verificano entro poche ore o settimane dall'inizio della terapia. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare alla perdita permanente della vista.

Il trattamento primario prevede di interrompere l'idroclorotiazide il più rapidamente possibile. Un rapido intervento medico o chirurgico potrebbero essere presi in considerazione se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina.

Differenze etniche

Come con altri prodotti contenenti antagonisti del recettore dell'angiotensina II, olmesartan medoxomil sembra essere meno efficace nel diminuire la pressione arteriosa nei pazienti neri rispetto a quelli non-neri, possibilmente a causa di una maggiore prevalenza di una condizione di bassa renina nella popolazione nera ipertesa.

Test anti-doping

L'idroclorotiazide contenuta in questo medicinale può produrre un risultato positivo ai test anti-doping.

Gravidanza

La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AIIRA) non deve essere iniziata durante la gravidanza. A meno che la continuazione della terapia con antagonisti dei recettori dell'angiotensina II non sia considerata essenziale, le pazienti che pianificano una gravidanza devono passare a trattamenti antiipertensivi alternativi, i cui profili di sicurezza per l'uso in gravidanza siano stabiliti. Quando la gravidanza viene confermata il trattamento con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere immediatamente interrotto e, se necessario, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Cancro della pelle non melanoma

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

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

Altro

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

Reazioni di ipersensibilità all'idroclorotiazide possono verificarsi in pazienti con o senza storia precedente di allergia o asma bronchiale, ma è più probabile che si verifichi in pazienti con tale anamnesi.

La possibilità di esacerbazione o attivazione di un lupus eritematoso sistemico è stata segnalata con l'uso dei diuretici tiazidici.

Eccipienti

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 ed altre forme d'interazione

Potenziali interazioni con l'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide

Uso concomitante non raccomandato

Litio

Sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e tossicità durante la somministrazione concomitante di litio e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e, raramente, con antagonisti dell'angiotensina II. Inoltre la clearance renale del litio viene ridotta dai tiazidici ed il rischio di tossicità da litio potrebbe di conseguenza aumentare. Si sconsiglia pertanto la co-somministrazione di OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG e litio (vedere paragrafo 4.4). Se l'uso di tale combinazione si rivela necessario, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

Uso concomitante che richiede prudenza

Baclofene

È possibile un potenziamento dell'effetto antiipertensivo.

Farmaci antiinfiammatori non steroidei

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

In alcuni pazienti con ridotta funzionalità renale (ad es. pazienti disidratati oppure pazienti anziani con compromissione della funzione renale) la co-somministrazione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e farmaci che inibiscono la ciclo-ossigenasi può comportare un ulteriore deterioramento della funzione renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta, di solito reversibile. L'associazione deve essere pertanto somministrata con cautela, soprattutto nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e la funzione renale deve essere monitorata dopo l'inizio della terapia concomitante e in seguito periodicamente.

Uso concomitante da prendere in considerazione

Amifostina

È possibile un potenziamento dell'effetto antiipertensivo.

Altri agenti antiipertensivi

L'effetto antiipertensivo di OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG può essere aumentato dall'uso concomitante di altri farmaci antiipertensivi.

Alcool, barbiturici, stupefacenti o antidepressivi

Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Potenziali interazioni relative a 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).

Farmaci che influiscono sui livelli di potassio

Sulla base dell'esperienza con l'uso di altri farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina, l'uso contemporaneo di diuretici risparmiatori di potassio, integratori a base di potassio, sostituiti salini contenenti potassio ed altri farmaci che possono aumentare i livelli sierici di potassio (ad es. eparina, ACE-inibitori) può comportare un aumento del potassio sierico. Qualora debbano essere prescritti medicinali in grado di agire sui livelli di potassio in associazione a olmesartan/idroclorotiazide, 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 $t_{1/2}$ 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).

Informazioni supplementari

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 relative a idroclorotiazide

Uso concomitante non raccomandato

Farmaci che influiscono sui livelli di potassio

L'effetto di deplezione potassica operato dall'idroclorotiazide (vedere paragrafo 4.4) potrebbe essere potenziato dalla co-somministrazione di altri farmaci associati alla perdita di potassio e a ipopotassiemia (ad es. altri diuretici kaliuretici, lassativi, corticosteroidi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G-sodica o derivati dell'acido salicilico). Non si raccomanda quindi l'uso concomitante.

La somministrazione concomitante deve avvenire con prudenza

Sali di calcio

È possibile l'aumento dei livelli di calcio in siero a causa della diminuita escrezione quando somministrato contemporaneamente ai diuretici tiazidici. Nei casi in cui è indispensabile la somministrazione di integratori di calcio, i livelli sierici di calcio devono essere monitorati ed il dosaggio del calcio adeguatamente adattato.

Resine di colestiramina e colestipolo

In presenza di resine a scambio anionico l'assorbimento dell'idroclorotiazide potrebbe risultare compromesso.

Glicosidi digitalici

L'ipopotassiemia indotta dai tiazidici oppure l'ipomagnesiemia possono favorire l'insorgenza di aritmie cardiache indotte dalla digitale.

Farmaci influenzati da alterazioni del potassio sierico

Si raccomanda il monitoraggio periodico del potassio sierico ed un ECG in caso di somministrazione contemporanea di olmesartan/idroclorotiazide e farmaci influenzati da disturbi del potassio sierico (per es. glicosidi digitalici e antiaritmici) ed i seguenti farmaci che inducono torsioni di punta (tachicardia ventricolare) (compresi alcuni antiaritmici), in quanto l'ipopotassiemia è un fattore predisponente le torsioni di punta (la tachicardia ventricolare):

- Farmaci antiaritmici di classe Ia (ad es. chinidina, idrochinidina, disopiramide),
- Farmaci antiaritmici di classe III (ad es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide),
- Alcuni antipsicotici (ad es. tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo).
- Altri (per es. bepridil, cisapride, difemanile, eritromicina e.v., alofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacin, terfenadina, vincamina e.v.).

Miorilassanti non depolarizzanti (per es. tubocurarina)

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

Farmaci anticolinergici (ad es. atropina, biperiden)

Aumento della biodisponibilità dei diuretici tiazidici con risultante diminuzione della motilità gastrointestinale e della velocità di svuotamento dello stomaco.

Farmaci antidiabetici (agenti orali ed insulina)

Il trattamento con un tiazidico può influenzare la tolleranza al glucosio. Potrebbe essere necessario adattare il dosaggio del farmaco antidiabetico (vedere paragrafo 4.4).

Metformina

La metformina deve essere usata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta dalla possibile insufficienza renale secondaria all'uso dell'idroclorotiazide.

Beta-bloccanti e diazossido

L'effetto iperglicemico dei beta-bloccanti e del diazossido può essere incrementato dai tiazidici.

Ammine pressorie (ad es. noradrenalina)

Si potrebbe verificare una diminuzione dell'effetto delle ammine pressorie.

Medicinali usati per il trattamento della gotta (ad es. probenecid, sulfipirazone e allopurinolo)

Può essere necessario riaggiustare il dosaggio dei farmaci uricosurici, in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario aumentare il dosaggio di probenecid o sulfipirazone. La somministrazione contemporanea con diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

Amantadina

I tiazidici possono aumentare il rischio di reazioni avverse causate dall'amantadina.

Farmaci citotossici (ad es. ciclofosfamide, metotressato)

I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale dei farmaci citotossici e potenziare i loro effetti mielosoppressivi.

Salicilati

In caso di somministrazione di salicilati ad alte dosi, l'idroclorotiazide potrebbe potenziare l'effetto tossico dei salicilati sul sistema nervoso centrale.

Metildopa

Ci sono state segnalazioni isolate di anemia emolitica secondaria all'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.

Ciclosporina

Il trattamento concomitante con ciclosporina potrebbe determinare un aumento del rischio di iperuricemia e di complicazioni di tipo gottoso.

Tetracicline

La co-somministrazione di tetracicline e tiazidici aumenta il rischio di incremento della concentrazione di urea indotto dalle tetracicline.

Questa interazione probabilmente non riguarda la dossiciclina.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Olmесartan 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).

Le evidenze epidemiologiche relative al rischio teratogeno in seguito all'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non sono risolutive; non è tuttavia possibile escludere un piccolo aumento del rischio. Non sono disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio connesso agli inibitori recettoriali dell'Angiotensina II (AIIIRA), tuttavia la possibilità che esistano rischi simili per questa classe di farmaci non può essere esclusa. 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 la gravidanza viene confermata il trattamento con gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II deve essere immediatamente interrotto e, se necessario, deve essere iniziata 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, iperpotassiemia) (vedere anche paragrafo 5.3 “Dati preclinici di sicurezza”).

Se dovesse verificarsi esposizione ad antagonisti del recettore dell'angiotensina II dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno assunto antagonisti recettoriali dell'Angiotensina II devono essere attentamente monitorati per ipotensione (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

Idroclorotiazide

L'esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza è limitata, soprattutto durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.

L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Considerando il meccanismo di azione farmacologica dell'idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo ed il terzo trimestre può compromettere la perfusione fetoplacentare e causare effetti fetali e neonatali quali ittero, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per edema gestazionale, ipertensione gestazionale o preeclampsia a causa del rischio di diminuzione del volume del plasma e ipoperfusione placentare, senza alcun effetto benefico sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere usata per l'ipertensione essenziale in donne in gravidanza tranne che in rare situazioni dove nessun altro trattamento può essere usato.

Allattamento

Olmesartan medoxomil

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di olmesartan/idroclorotiazide durante l'allattamento, l'uso di OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 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 viene escreta nel latte materno in piccole quantità. I tiazidici ad alte dosi, causando intensa diuresi, possono inibire la produzione del latte.

L'uso di OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG durante l'allattamento non è raccomandato. Se OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG viene usato durante l'allattamento, si devono mantenere le dosi più basse possibili.

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

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG esercita un'influenza lieve o moderata sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Capogiri o affaticamento, in grado di compromettere la capacità di reazione, possono manifestarsi occasionalmente nei pazienti che seguono una terapia antipertensiva.

4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comunemente riportate in corso di trattamento con olmesartan medoxomil/idroclorotiazide sono cefalea (2,9%), capogiri (1,9%) e affaticamento (1,0%).

L'idroclorotiazide può causare o esacerbare l'ipovolemia che potrebbe determinare uno squilibrio elettrolitico (vedere paragrafo 4.4).

La sicurezza di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg è stata valutata in studi clinici condotti in 3709 pazienti che hanno ricevuto olmesartan medoxomil in associazione con 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 a OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg.

Le reazioni avverse osservate con olmesartan medoxomil/idroclorotiazide negli studi clinici, negli studi di tollerabilità post-autorizzazione e le segnalazioni spontanee sono riportate nella tabella sottostante, così

come le reazioni avverse indotte dai singoli componenti olmesartan medoxomil e idroclorotiazide basate sul profilo di tollerabilità di queste sostanze.

Sono state usate le seguenti terminologie per classificare l'insorgenza degli effetti indesiderati: 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 ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza		
		Olmesartan/Idr oclorotiazide	Olmesartan	Idroclorotiazide
Infezioni ed infestazioni	Sialadenite			Raro
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)			Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia aplastica			Raro
	Depressione del midollo osseo			Raro
	Anemia emolitica			Raro
	Leucopenia			Raro
	Neutropenia/agranulocitosi			Raro
	Trombocitopenia		Non comune	Raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni anafilattiche		Non comune	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia			Non comune
	Glicosuria			Comune
	Ipercalcemia			Comune
	Ipercolesterolemia	Non comune		Molto comune
	Iperglicemia			Comune
	Iperpotassiemia		Raro	
	Ipertrigliceridemia	Non comune	Comune	Molto comune
	Iperuricemia	Non comune	Comune	Molto comune
	Ipocloremia			Comune
	Alcalosi ipocloremica			Molto raro

	Ipopotassiemia			Comune
	Ipomagnesiemia			Comune
	Iposodiemia			Comune
	Iperamilasemia			Comune
Disturbi psichiatrici	Apatia			Raro
	Depressione			Raro
	Irrequietezza			Raro
	Disturbi del sonno			Raro
Patologie del sistema nervoso	Stato confusionale			Comune
	Convulsioni			Raro
	Disturbi della coscienza (come perdita di coscienza)	Raro		
	Capogiri/stordimento	Comune	Comune	Comune
	Cefalea	Comune	Comune	Raro
	Perdita di appetito			Non comune
	Parestesia			Raro
	Capogiri posturali	Non comune		
	Sonnolenza	Non comune		
	Sincope	Non comune		
Patologie dell'occhio	Riduzione della lacrimazione			Raro
	Transitorio offuscamento della vista			Raro
	Peggioramento di una miopia pre-esistente			Non comune
	Miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso, effusione coroidale			Non nota
	Xantopsia			Raro

Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini	Non comune	Non comune	Raro
Patologie cardiache	Angina pectoris		Non comune	
	Aritmie cardiache			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
	Stitichezza			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 (vedere 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
	Riattivazione di lupus eritematoso cutaneo			Raro
	Necrolisi epidermica tossica			Raro
	Orticaria	Raro	Non comune	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del	Artralgia	Non comune		

tessuto connettivo	Artrite		Comune	
	Dolore alla schiena	Non comune	Comune	
	Spasmi muscolari	Non comune	Raro	
	Debolezza muscolare			Raro
	Mialgia	Non comune	Non comune	
	Dolore alle estremità	Non comune		
	Paresi			Raro
	Dolori muscolo-scheletrici		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 al torace	Comune	Comune	
	Edema al viso		Non comune	
	Stanchezza	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	Aumento dell'alanina aminotransferasi	Non comune		
	Aumento dell'aspartato aminotransferasi	Non comune		
	Aumento del calcio ematico	Non comune		
	Aumento della creatinina ematica	Non comune	Raro	Comune
	Aumento della creatina fosfochinasi ematica		Comune	
	Aumento dei livelli di glucosio	Non comune		
	Riduzione dei valori di ematocrito	Raro		
	Riduzione dell'emoglobina	Raro		
	Aumento dei grassi nel sangue	Non comune		
	Riduzione del potassio nel sangue	Non comune		
	Aumento del potassio nel sangue	Non comune		
	Aumento dell'urea ematica	Non comune	Comune	Comune
	Aumento dell'azotemia	Raro		
	Aumento delle concentrazioni di acido urico nel sangue	Raro		
	Aumento della gamma-glutamilttransferasi	Non comune		
Aumento degli enzimi epatici		Comune		

Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è

importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Non sono disponibili informazioni specifiche sugli effetti o sul trattamento del sovradosaggio di olmesartan/idroclorotiazide. Il paziente deve essere strettamente controllato ed il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. Il trattamento dipende dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite consistono in induzione del vomito e/o lavanda gastrica. Nel trattamento del sovradosaggio può essere utilizzato il carbone attivo. Gli elettroliti sierici e la creatinina devono essere monitorati frequentemente. Se si verifica ipotensione il paziente deve essere steso in posizione supina e velocemente gli devono essere somministrati sostituti idro-salini.

Le più probabili manifestazioni di sovradosaggio di olmesartan medoxomil sono l'ipotensione e la tachicardia; può verificarsi anche bradicardia. Il sovradosaggio di idroclorotiazide è associato a deplezione elettrolitica (ipopotassiemia, ipocloremia) e a disidratazione conseguente ad un'eccessiva diuresi. I segni e sintomi più comuni di sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. In caso di trattamento concomitante con glicosidi digitalici o con certi farmaci anti-aritmici, l'ipopotassiemia può determinare l'insorgenza di spasmi muscolari e/o accentuare le aritmie cardiache.

Non sono disponibili dati sulla dializzabilità di olmesartan o idroclorotiazide.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II e diuretici, Codice ATC: C09DA08.

Meccanismo d'azione/Effetti farmacodinamici

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG è un'associazione di un antagonista del recettore dell'angiotensina II, l'olmesartan medoxomil e di un diuretico tiazidico, l'idroclorotiazide. L'associazione di questi principi attivi esercita un effetto antiipertensivo additivo, riducendo la pressione arteriosa in modo nettamente superiore rispetto a quando agiscono da soli.

La mono-somministrazione giornaliera di OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG assicura un'efficace e graduale riduzione della pressione arteriosa nelle 24 ore tra due somministrazioni.

Olmesartan medoxomil è un antagonista selettivo del recettore dell'angiotensina-II (tipo AT₁), attivo per somministrazione 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 AT₁ 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 (AT₁) produce un aumento dei livelli plasmatici di renina e delle concentrazioni di angiotensina I e II e una qualche diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone.

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

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

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

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

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

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

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

Lo studio Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) ha valutato gli effetti di olmesartan sugli eventi renali e cardiovascolari in 577 pazienti cinesi e giapponesi, randomizzati, 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 gli ACE-inibitori.

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

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo dell'effetto antipertensivo dei diuretici tiazidici non è completamente noto. I tiazidici influiscono sul meccanismo tubulare renale di riassorbimento elettrolitico, aumentando direttamente l'escrezione di sodio e cloruro 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 delle perdite urinarie di potassio e bicarbonato e riduzioni del potassio sierico. La connessione renina-aldosterone è mediata dall'angiotensina II: la co-somministrazione di un antagonista recettoriale dell'angiotensina II fa tendenzialmente regredire la perdita di potassio associata ai diuretici tiazidici. L'effetto diuretico dell'idroclorotiazide si manifesta entro circa 2 ore, raggiunge il suo massimo in circa 4 ore, mentre l'azione persiste per circa 6-12 ore.

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

La somministrazione di 12,5 mg e di 25 mg di idroclorotiazide in pazienti insufficientemente controllati da terapia con solo olmesartan medoxomil 20 mg ha comportato un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa diastolica/sistolica nelle 24 ore, misurata mediante monitoraggio ambulatoriale, rispettivamente, di 7/5 mmHg

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

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

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

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

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

Un secondo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo ha valutato l'efficacia dell'aggiunta di idroclorotiazide al trattamento di pazienti non adeguatamente controllati dopo otto settimane di trattamento con 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 otto settimane. Un quarto gruppo era randomizzato a ricevere olmesartan medoxomil/idroclorotiazide 20 mg/12,5 mg.

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

Un confronto tra i pazienti che avevano ricevuto olmesartan medoxomil/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 della associazione a più elevato dosaggio ($p = 0,0255$), mentre, per quanto riguarda la riduzione della pressione diastolica, si osservava una differenza di 0,9 mmHg. Il monitoraggio della pressione arteriosa ambulatoria (ABPM), basato sulle variazioni medie dei dati relativi alla pressione sistolica e diastolica nelle 24 ore, diurna e notturna, hanno confermato i risultati ottenuti con le misurazioni convenzionali della pressione arteriosa.

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

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

Tuttavia, una differenza statisticamente e clinicamente significativa in favore di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide 40 mg/25 mg rispetto a olmesartan medoxomil/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/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 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. VANEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

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

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

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa \geq 50.000 mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (*risk-set sampling*). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25.000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100.000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Olmesartan medoxomil

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

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

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

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

Olmesartan si lega fortemente alle proteine plasmatiche (99,7%), ma la possibilità di interazioni clinicamente significative da spiazzamento del legame proteico tra olmesartan ed altri principi attivi ad elevato legame

somministrati contemporaneamente, è bassa (come confermato dall'assenza di un'interazione clinicamente significativa tra olmesartan medoxomil e warfarin). Il legame di olmesartan con le cellule ematiche è trascurabile. Il volume di distribuzione medio dopo somministrazione endovenosa è di limitata entità (16–29 l).

Idroclorotiazide

Dopo somministrazione orale di olmesartan medoxomil e 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. L'idroclorotiazide si lega con le proteine plasmatiche per il 68% ed il suo volume apparente di distribuzione è di 0,83-1,14 l/kg.

Biotrasformazione ed eliminazione

Olmesartan medoxomil

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

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

Idroclorotiazide

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

Olmesartan medoxomil/idroclorotiazide

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

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Anziani (65 anni e oltre)

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

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

Danno renale

Nei casi di danno renale, l'AUC dell'olmesartan allo stato stazionario è risultata incrementata del 62%, 82% e 179% rispettivamente nei pazienti con danno renale lieve, moderata e severa, 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 30-60 ml/min) è di 20 mg di olmesartan medoxomil una volta al giorno. Si sconsiglia l'uso di olmesartan medoxomil in pazienti affetti da grave compromissione della funzione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).

L'emivita dell'idroclorotiazide nei pazienti con funzionalità renale compromessa risulta prolungata.

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 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.

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. L'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 tossicologico principale dell'associazione è il rene. L'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide ha indotto alterazioni della funzionalità renale (aumento dell'azoto ureico sierico e della creatinina sierica). Dosaggi elevati hanno provocato degenerazione e rigenerazione tubulare nei reni dei ratti e dei cani, probabilmente mediante alterazioni dell'emodinamica renale (ridotta perfusione renale dovuta a ipotensione con ipossia tubulare e degenerazione cellulare tubulare). Inoltre, l'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide ha causato riduzione dei parametri eritrocitari (conta degli eritrociti, emoglobina, ematocrito) e riduzione ponderale del cuore nei ratti.

Questi effetti sono stati osservati anche con gli altri antagonisti del recettore AT_1 e con gli ACE- inibitori; essi sembrano essere stati indotti da un'azione farmacologica di olmesartan medoxomil ad alte dosi e non sembrano essere rilevanti nell'uomo alle dosi terapeutiche consigliate.

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

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

Non vi sono evidenze di teratogenicità in topi o ratti trattati con l'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide. Come era da attendersi per questa classe di medicinali, è stata osservata tossicità fetale nel ratto, evidenziata da un basso peso dei feti di madri trattate con olmesartan medoxomil/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
Crospovidone
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa
Lattosio monoidrato
Glicole polietilenico
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro (III) giallo (E172)
Ossido di ferro (III) rosso (E172)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

36 mesi.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film:
Blister in foglio Opa-Alu-PVC sigillato con foglio in alluminio contenente
10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 156, 168 compresse rivestite con film.

OLMESARTAN E IDROCLOROTIAZIDE EG 40 mg/25 mg compresse rivestite con film:
Blister in foglio Opa-Alu-PVC sigillato con foglio in alluminio contenente
10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 156, 168 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

EG S.p.A., Via Pavia 6, 20136 Milano

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

044319275 - "40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319287 - "40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319299 - "40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319301 - "40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319313 - "40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319325 - "40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319337 - "40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319349 - "40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319352 - "40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319364 - "40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319376 - "40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 112 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319388 - "40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 156 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319390 - "40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 168 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319402 - "40 mg/25 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319414 - "40 mg/25 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319426 - "40 mg/25 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319438 - "40 mg/25 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319440 - "40 mg/25 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319453 - "40 mg/25 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL

044319465 - "40 mg/25 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319477 - "40 mg/25 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319489 - "40 mg/25 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319491 - "40 mg/25 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319503 - "40 mg/25 mg compresse rivestite con film" 112 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319515 - "40 mg/25 mg compresse rivestite con film" 156 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
044319527 - "40 mg/25 mg compresse rivestite con film" 168 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

7 Giugno 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco