

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan 40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film  
Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan 40 mg/25 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide

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

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

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan 40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film di colore marrone chiaro, oblunghe, biconvesse con bordi smussati e impresso "M" su un lato della compressa e "H6" sul lato opposto.

Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan 40 mg/25 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film di colore bianco, oblunghe, biconvesse con bordi smussati e impresso "M" su un lato della compressa e "H7" sul lato opposto.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan associazioni fisse, sono indicati 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*

La dose raccomandata di Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan 40 mg/12,5 mg è di una compressa al giorno.

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

Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan 40 mg/25 mg può essere somministrato in pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata da Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan 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 medoxomil e Idroclorotiazide Mylan 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg, contenenti le stesse quantità di principi attivi.

Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan può essere assunto sia a digiuno che a stomaco pieno.

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

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

#### *Compromissione renale*

Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan è controindicato in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 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 medoxomil e Idroclorotiazide Mylan 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg sono controindicati in tutti gli stadi della compromissione renale (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg devono essere usati con cautela nei pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafi 4.4, 5.2). Si consiglia un attento monitoraggio della pressione arteriosa e della funzionalità renale nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica che assumono diuretici e/o altri farmaci antipertensivi (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1). Nei pazienti con compromissione epatica moderata, la dose iniziale raccomandata di olmesartan medoxomil è di 10 mg una volta al giorno e la dose massima non deve superare i 20 mg una volta al giorno. Non vi è esperienza sull'uso di olmesartan medoxomil in pazienti con grave compromissione epatica. Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan 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 medoxomil e Idroclorotiazide Mylan 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

Compromissione 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 medoxomil e Idroclorotiazide Mylan con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare  $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

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

##### **Iperensione renovascolare:**

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

##### **Compromissione renale e trapianto renale:**

Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan non deve essere impiegato in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina inferiore a 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. Tuttavia, in questi pazienti Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan 20 mg /12,5 mg e 20 mg/25 mg devono essere somministrati con cautela e si raccomanda di controllare periodicamente i livelli sierici di potassio, creatinina ed acido urico. Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale può verificarsi azotemia associata all'uso dei diuretici tiazidici. Se si evidenzia una progressiva compromissione renale, è necessaria una attenta rivalutazione della terapia, prendendo in considerazione la sospensione del diuretico.

Pertanto, Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg sono controindicati in tutti gli stadi della compromissione renale (vedere paragrafo 4.3).

Non esiste esperienza di somministrazione di Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan in pazienti sottoposti di recente a trapianto renale.

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

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

**Compromissione epatica:**

Non vi è al momento esperienza con olmesartan medoxomil in pazienti con grave compromissione epatica. Nei pazienti con compromissione epatica moderata, la dose massima di olmesartan medoxomil è di 20 mg una volta al giorno.

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

L'uso di Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg è, pertanto, controindicato in pazienti con compromissione epatica da moderata a grave, colestasi e ostruzione biliare (vedere paragrafi 4.3, 5.2). Bisogna esercitare cautela in pazienti con compromissione epatica di grado lieve (vedere paragrafo 4.2).

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

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

**Aldosteronismo primario:**

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

**Effetti metabolici ed endocrini:**

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

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

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

**Squilibrio elettrolitico:**

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

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

Il rischio di ipopotassiemia è maggiore in pazienti con cirrosi epatica, in pazienti con diuresi rapida, in pazienti che ricevano inadeguato apporto orale di elettroliti ed in pazienti che ricevano terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).

Al contrario, a causa dell'antagonismo dei recettori dell'angiotensina II (AT<sub>1</sub>) di olmesartan medoxomil contenuto in Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan, può manifestarsi iperpotassiemia, specialmente in presenza di compromissione della funzionalità renale e/o insufficienza cardiaca e diabete mellito. Si raccomanda un adeguato controllo del potassio sierico nei pazienti a rischio. I diuretici risparmiatori di potassio, i supplementi di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio e gli altri medicinali che possono indurre incremento dei livelli sierici del potassio (come l'eparina) devono essere somministrati con cautela in concomitanza all'assunzione di Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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

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

#### **Litio:**

Come con altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II, la somministrazione concomitante di litio ed Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan 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 sospeso e non deve essere ripreso. Se la diarrea non migliora entro una settimana dalla sospensione del trattamento, deve essere consultato uno specialista (per esempio un gastroenterologo).

#### **Miopia acuta e glaucoma secondario ad angolo chiuso:**

L'idroclorotiazide, una sulfonamide, può causare una reazione idiosincrasica, con conseguente miopia transitoria acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono l'insorgenza acuta di una diminuzione dell'acuità visiva o dolore oculare e si verificano in genere entro poche ore o settimane dall'inizio della terapia. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario prevede di interrompere idroclorotiazide più rapidamente possibile. Un rapido intervento medico o chirurgico potrebbero essere presi in considerazione se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alle sulfonamidi o alla penicillina (vedere paragrafo 4.8).

#### **Differenze etniche:**

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

#### **Test antidoping:**

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

#### **Gravidanza:**

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

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

**Altro:**

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

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

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

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

##### **Potenziali interazioni con l'associazione olmesartan medoxomil e idroclorotiazide:**

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

***Litio:***

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

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

***Baclofene:***

Può verificarsi potenziamento dell'effetto antipertensivo.

***Farmaci antinfiammatori non steroidei***

I FANS (ad esempio l'acido acetilsalicilico (>3 g/die), i COX-2 inibitori e i FANS non selettivi), possono ridurre l'effetto antipertensivo dei diuretici tiazidici e degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. In alcuni pazienti con compromissione della funzionalità renale (ad esempio pazienti disidratati o persone anziane con funzionalità renale compromessa), la somministrazione concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di inibitori della cicloossigenasi può determinare ulteriore deterioramento della funzionalità renale, compresa la possibile insufficienza renale acuta, usualmente reversibile. Pertanto, tale associazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nelle persone anziane. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve prendere in considerazione il controllo della funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento concomitante e periodicamente in seguito.

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

***Amifostina:***

Può verificarsi potenziamento dell'effetto antipertensivo.

***Altri farmaci antipertensivi:***

L'effetto ipotensivo causato da Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan può essere aumentato dall'impiego concomitante di altri medicinali antipertensivi.

***Alcool, barbiturici, stupefacenti o antidepressivi:***

Può verificarsi potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

L'effetto di deplezione di potassio indotto dall'idroclorotiazide (vedere paragrafo 4.4) può essere potenziato dalla somministrazione concomitante di altri medicinali associati a perdita di potassio e ipopotassiemia (ad esempio altri diuretici che determinano potassiuria, lassativi, corticosteroidi,

ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica o derivati dell'acido salicilico). Pertanto, tale uso concomitante non è raccomandato.

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

#### *Sali di calcio:*

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

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

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

#### *Glicosidi della digitale:*

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

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

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

- antiaritmici di classe Ia (ad esempio chinidina, idrochinidina, disopiramide)
- antiaritmici di classe III (ad esempio amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide)
- alcuni antipsicotici (ad esempio tioridazina, clorpromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidolo)
- altri (ad esempio bepridile, cisapride, difemanile, eritromicina ev, alofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacin, terfenadina, vincamina ev).

#### *Miorilassanti non depolarizzanti (ad esempio tubocurarina):*

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

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

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

#### *Medicinali antidiabetici (farmaci orali e insulina):*

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

#### *Metformina:*

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

#### *Beta bloccanti e diazossido:*

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

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

L'effetto delle amine pressorie può essere ridotto.

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



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

*Amantadina:*

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

*Farmaci citotossici (ad esempio ciclofosfamide, metotressato):*

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

*Salicilati:*

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

*Metildopa:*

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

*Ciclosporina:*

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

*Tetracicline:*

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

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

### **Gravidanza**

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

#### Olmesartan medoxomil

L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un lieve aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, un simile rischio può esistere per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con bloccanti del recettore dell'angiotensina. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

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

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

#### Idroclorotiazide

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

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

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

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

#### **Allattamento**

##### Olmesartan medoxomil

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

##### Idroclorotiazide

L'idroclorotiazide è escreta nel latte umano in piccole quantità. Alti dosaggi di tiazidi, che causano intensa diuresi, possono inibire la produzione di latte.

L'uso di Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan non è raccomandato durante l'allattamento. Se si usa Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan durante l'allattamento le dosi devono essere mantenute più basse possibile.

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

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

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

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

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

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

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

Classificazione sistemica organica MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza		
		Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide	Olmesartan	HCTZ
<b>Infezioni e infestazioni</b>	Scialoadeniti			Rara
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Anemia aplastica			Rara
	Depressione midollare			Rara
	Anemia emolitica			Rara
	Leucopenia			Rara
	Neutropenia/ Agranulocitosi			Rara
	Trombocitopenia		Non comune	Rara
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Reazioni anafilattiche		Non comune	Non comune
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Anoressia			Non comune
	Glicosuria			Comune
	Ipercalcemia			Comune
	Ipercolesterolemia	Non comune		Molto comune
	Iperglicemia			Comune
	Iperkaliemia		Rara	
	Ipertrigliceridemia	Non comune	Comune	Molto comune
	Iperuricemia	Non comune	Comune	Molto comune
	Ipocloremia			Comune
	Alcalosi ipocloremica			Molto rara
	Ipokaliemia			Comune
	Ipomagnesemia			Comune
Iponatriemia			Comune	

	Iperamilasemia			Comune
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Apatia			Rara
	Depressione			Rara
	Irrequietezza			Rara
	Disturbi del sonno			Rara
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Stato confusionale			Comune
	Convulsioni			Rara
	Disturbi della coscienza (come perdita di coscienza)	Rara		
	Capogiro/confusione della mente	Comune	Comune	Comune
	Cefalea	Comune	Comune	Rara
	Perdita di appetito			Non comune
	Parestesie			Rara
	Capogiri posturali	Non comune		
	Sonnolenza	Non comune		
	Sincope	Non comune		
<b>Patologie dell'occhio</b>	Lacrimazione diminuita			Rara
	Offuscamento transitorio della vista			Rara
	Peggioramento di miopia preesistente			Non comune
	Miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso			Non nota
	Xantopsia			Rara
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	<a href="#">Vertigini</a>	Non comune	Non comune	Rara
<b>Patologie cardiache</b>	Angina pectoris		Non comune	
	Aritmie cardiache			Rara
	Palpitazioni	Non comune		
<b>Patologie vascolari</b>	Embolia			Rara
	Ipotensione	Non comune	Rara	
	Angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)			Rara
	Ipotensione ortostatica	Non comune		Non comune
	Trombosi			Rara
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Bronchite		Comune	
	Tosse	Non comune	Comune	
	Dispnea			Rara
	Polmonite interstiziale			Rara
	Faringite		Comune	
	Edema polmonare			Rara
	Distress respiratorio			Non comune
Rinite		Comune		
<b>Patologie</b>	Dolore addominale	Non comune	Comune	Comune

<b>gastrointestinali</b>	Costipazione			Comune
	Diarrea	Non comune	Comune	Comune
	Dispepsia	Non comune	Comune	
	Irritazione gastrica			Comune
	Gastroenterite		Comune	
	Meteorismo			Comune
	Nausea	Non comune	Comune	Comune
	Pancreatite			Rara
	Ileo paralitico			Molto rara
	Vomito	Non comune	Non comune	Comune
		Enteropatia simil-sprue (v. paragrafo 4.4)		Molto rara
<b>Patologie epato-biliari</b>	Colecistite acuta			Rara
	Ittero (ittero colestatico intraepatico)			Rara
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Dermatite allergica		Non comune	
	Reazioni anafilattiche cutanee			Rara
	Edema angioneurotico	Rara	Rara	
	Reazioni cutanee simil-lupus eritematoso			Rara
	Eczema	Non comune		
	Eritema			Non comune
	Esantema		Non comune	
	Reazioni di fotosensibilità			Non comune
	Prurito		Non comune	Non comune
	Porpora			Non comune
	Eruzione cutanea	Non comune	Non comune	Non comune
	Riesacerbazione di lupus eritematoso cutaneo			Rara
	Necrolisi epidermica tossica			Rara
	Orticaria	Rara	Non comune	Non comune
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Artralgia	Non comune		
	Artrite		Comune	
	Dolore dorsale	Non comune	Comune	
	Spasmo muscolare	Non comune	Rara	
	Debolezza muscolare			Rara
	Mialgie	Non comune	Non comune	
	Dolore scheletrici	Non comune		
	Paresi			Rara
Dolore scheletrico		Comune		
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Insufficienza acuta renale	Rara	Rara	
	Ematuria	Non comune	Comune	
	Nefrite interstiziale			Rara

	<a href="#">Insufficienza renale</a>		Rara	
	Disfunzione renale			Rara
	Infezione delle vie urinarie		Comune	
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Disfunzione erettile	Non comune		Non comune
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Astenia	Comune	Non comune	
	Dolore toracico	Comune	Comune	
	Edema facciale		Non comune	
	Stanchezza	Comune	Comune	
	Febbre			Rara
	Sintomi simili-influenzali		Comune	
	Letargia		Rara	
	Malessere	Rara	Non comune	
	Dolore		Comune	
	Edema periferico	Comune	Comune	
	Debolezza	Non comune		
<b>Esami diagnostici</b>	Alanina amino transferasi aumentata	Non comune		
	Aspartato amino transferasi aumentato	Non comune		
	Calcio ematico aumentato	Non comune		
	Creatinina ematica aumentata	Non comune	Rara	Comune
	Creatinfosfochinasi ematica aumentata		Comune	
	Glucosio ematico aumentato	Non comune		
	Riduzione dei valori di ematocrito	Rara		
	Riduzione dei valori di emoglobina	Rara		
	Lipidi ematici aumentati	Non comune		
	Potassio ematico diminuito	Non comune		
	Potassio ematico aumentato	Non comune		
	Urea ematica aumentata	Non comune	Comune	Comune
	Azoto ureico ematico aumentato	Rara		
	Acido urico ematico aumentato	Rara		
	Gamma-glutamilttransferasi aumentata	Non comune		

	Enzimi epatici aumentati		Comune	
--	--------------------------	--	--------	--

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa..>

#### **4.9 Sovradosaggio**

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

Le più probabili manifestazioni attese di sovradosaggio da olmesartan medoxomil sono l'ipotensione e la tachicardia; potrebbe manifestarsi anche bradicardia. Il sovradosaggio da idroclorotiazide è associato a deplezione elettrolitica (ipopotassiemia, ipocloremia) e disidratazione dovuta ad eccessiva diuresi.

I più comuni segni e sintomi di sovradosaggio sono nausea e sonnolenza. L'ipopotassiemia può determinare spasmi muscolari e/o aritmie cardiache accentuate associate all'uso concomitante di glicosidi della digitale o di alcuni medicinali antiaritmici.

Non sono disponibili dati sulla dializzabilità di olmesartan o idroclorotiazide.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

#### Meccanismo d'azione/Effetti farmacodinamici

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

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

Olmesartan medoxomil è un antagonista selettivo del recettore dell'angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>) attivo per via orale. L'angiotensina II è il principale ormone vasoattivo del sistema renina-angiotensina-aldosterone e riveste un ruolo significativo nella fisiopatologia dell'ipertensione. Gli effetti dell'angiotensina II comprendono vasocostrizione, stimolazione della sintesi e del rilascio dell'aldosterone, stimolazione cardiaca e riassorbimento renale del sodio. L'olmesartan blocca gli

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



(1.1%) che ricevevano placebo, mortalità totale 19 (6.7%) verso 20 (7.0%), ictus non fatale 8 (2.8%) verso 11 (3.9%) e infarto miocardico non fatale 3 (1.1%) verso 7 (2.5%), rispettivamente.

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

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

#### Efficacia e sicurezza cliniche

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

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

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

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

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

Uno studio in doppio cieco nell'ipertensione essenziale ha valutato l'efficacia della terapia con l'associazione Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan 40 mg/12,5 mg verso la monoterapia con olmesartan medoxomil (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 dei non responder dalla monoterapia con olmesartan medoxomil (olmesartan medoxomil) 40 mg ad Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan 40 mg/12,5 mg, così come la titolazione dei non responder da Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan 40 mg/12,5 mg a Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan 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 e Idroclorotiazide Mylan 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 ad olmesartan medoxomil 40 mg da solo.

Un confronto tra i pazienti che avevano ricevuto Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan 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 e Idroclorotiazide Mylan 20 mg/25 mg all'associazione Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan 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 e Idroclorotiazide Mylan 20 mg/25 mg e di 17,4/11,2 mmHg nel gruppo Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan 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 e Idroclorotiazide Mylan.

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

L'effetto antipertensivo di Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan non era influenzato da età, sesso o presenza di diabete.

#### Altre informazioni

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

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. 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 gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento e distribuzione

#### Olmesartan medoxomil:

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

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

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

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

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

#### Idroclorotiazide:

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

### Biotrasformazione ed eliminazione

### Olmesartan medoxomil

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

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

### Idroclorotiazide:

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

### **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 gruppi speciali di pazienti**

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

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

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

#### *Compromissione renale:*

Nei casi di compromissione renale, l'AUC dell'olmesartan allo stato stazionario è risultata incrementata del 62%, 82% e 179% rispettivamente nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata e grave, rispetto ai controlli sani (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.4).

La dose massima di olmesartan medoxomil in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina di 30-60 mL/min) è di 20 mg di olmesartan medoxomil una volta al dì. L'uso di olmesartan medoxomil in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina  $<30$  mL/min) non è raccomandato.

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

#### *Compromissione epatica:*

Dopo somministrazione orale singola, i valori di AUC dell'olmesartan sono risultati maggiori del 6% e del 65%, rispettivamente, in pazienti con compromissione epatica lieve e moderata rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale. La frazione libera di olmesartan a due ore dalla somministrazione è risultata 0,26% nei soggetti sani, 0,34% nei pazienti con lieve compromissione epatica e 0,41% in quelli con compromissione moderata della funzionalità epatica. A seguito di somministrazioni ripetute in pazienti con compromissione epatica moderata, l'AUC media di

olmesartan era ancora maggiore di circa il 65% rispetto ai controlli sani. I valori medi di  $C_{max}$  di olmesartan erano simili nei pazienti con compromissione epatica e nei soggetti sani.

In pazienti con compromissione epatica moderata, è raccomandata una dose iniziale di olmesartan medoxomil 10 mg una volta al dì e la dose massima non deve superare i 20 mg una volta al dì. Olmesartan medoxomil non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.4).

La compromissione epatica non influenza significativamente la farmacocinetica dell'idroclorotiazide.

### **Interazioni farmacologiche**

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

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

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

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

Come per entrambi i singoli componenti ed altri medicinali appartenenti a questa classe, l'organo bersaglio principale di tossicità dell'associazione è il rene. L'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide ha indotto alterazioni della funzionalità renale (aumento dell'azoto ureico sierico e della creatinina sierica). Dosaggi elevati hanno provocato degenerazione e rigenerazione tubulare nei reni dei ratti e dei cani, probabilmente mediante alterazioni dell'emodinamica renale (ridotta perfusione renale dovuta a ipotensione con ipossia tubulare e degenerazione cellulare tubulare). Inoltre, l'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide ha causato riduzione dei parametri eritrocitari (conta degli eritrociti, emoglobina, ematocrito) e riduzione ponderale del cuore nei ratti.

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

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:

Croscarmellosa sodica  
Mannitolo  
Cellulosa microcristallina  
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato  
Sodio laurilsolfato

Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan 40 mg/12,5 mg

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa  
Titanio diossido (E 171)  
Macrogol  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Talco  
Ossido di ferro rosso (E172)

Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide Mylan 40 mg/25 mg

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa  
Titanio diossido (E 171)  
Macrogol  
Talco

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità**

2 anni.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister preformato a freddo di poliammide orientata, laminata/alluminio/polivinil cloruro/alluminio.

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

Confezioni calendario di 28 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

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

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

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

045197151 - "40 MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

045197163 - "40 MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
045197175 - "40 MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL CON CALENDARIO  
045197187 - "40 MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
045197199 - "40 MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
045197201 - "40 MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
045197213 - "40 MG/12,5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
045197225 - "40 MG/25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
045197237 - "40 MG/25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
045197249 - "40 MG/25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL CON CALENDARIO  
045197252 - "40 MG/25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
045197264 - "40 MG/25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
045197276 - "40 MG/25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL  
045197288 - "40 MG/25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

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

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**