RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 20 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 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 medoxomil e idroclorotiazide Alter 20 mg/25 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di olmesartan medoxomil e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti con effetti noti:
Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film:
ogni compressa rivestita con film contiene 238,1 mg di lattosio monoidrato e 0,7925 mg di lecitina (dall'olio di soia).

Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 20 mg/25 mg compresse rivestite con film:
ogni compressa rivestita con film contiene 496,2 mg di lattosio monoidrato e 1,585 mg di lecitina (dall'olio di soia).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 20 mg/12,5 mg: compresse rivestite con film di colore giallo, di forma rotonda, biconvessa, di 11 mm.

Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 20 mg/25 mg: compresse rivestite con film di colore rosa chiaro, di forma oblunga, biconvesse di 17 x 7.5 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.
Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter, 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 medoxomil e idroclorotiazide Alter non deve essere impiegato come terapia iniziale, ma è indicato in quei pazienti in cui la pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata dalla monoterapia con olmesartan medoxomil alla dose di 20 mg . Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter è somministrato una volta al giorno, a digiuno o a stomaco pieno.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 dopo circa 8 settimane dall'inizio della terapia (vedere paragrafo 5.1). Si raccomanda aumento graduale 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 solamente 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 dalla terapia con l'associazione di olmesartan medoxomil 20 mg e idroclorotiazide 12,5 mg.

Anziani (al di sopra dei 65 anni di età)
Nei pazienti anziani è raccomandata la stessa posologia dell'associazione utilizzata negli adulti.

Danno renale
Quando si somministra Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 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 medoxomil e idroclorotiazide Alter è controindicato in pazienti con danno renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione epatica
Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.4, 5.2). Nei pazienti con compromissione epatica moderata, la dose iniziale raccomandata di olmesartan medoxomil è di 10 mg una volta al giorno e la dose massima non deve superare i 20 mg una volta al giorno. Nei pazienti con compromissione epatica che assumono diuretici e/o altri medicinali antipertensivi si consiglia un attento monitoraggio della pressione arteriosa e della funzionalità renale. Non vi è esperienza sull'uso di olmesartan medoxomil in pazienti con grave compromissione epatica. Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter non deve essere utilizzato in pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3, 5.2), colestasi e ostruzione biliare (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 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 al paragrafo 6.1) o ad altre sostanze sulfonamide-derivate (poiché idroclorotiazide è un farmaco sulfonamidederivato).
- Danno renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min).
- Ipopotassiemia refrattaria, ipercalcemia, iponatremia e iperuricemia sintomatica.
- Compromissione epatica grave, colestasi e patologie biliari ostruttive.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o danno renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR< 60 ml/min/1,73m^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Questo medicinale contiene lecitina dall'olio di soia. Non deve assumere questo medicinale se è allergico alle arachidi o alla soia.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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 idroclorotiazide 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).

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 Alter.

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.

Ipertensione 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.

Danno renale e trapianto renale:
Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter non deve essere impiegato in pazienti con danno renale grave (clearance della creatinina < 60 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Non sono necessari aggiustamenti posologici in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina ≥ 30 ml/min e < 60 ml/min). Tuttavia, in questi pazienti Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter deve essere somministrato con cautela e si raccomanda di controllare periodicamente i livelli sierici di potassio, creatinina ed acido urico. Nei pazienti con danno renale può verificarsi azotemia associata all'uso dei diuretici tiazidici. Se si evidenzia un progressivo danno renale, è necessario un' attenta rivalutazione della terapia, prendendo in considerazione la sospensione del diuretico.

Non esiste esperienza di somministrazione di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide in pazienti sottoposti di recente a trapianto renale.

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).

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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. 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. Pertanto, si deve esercitare cautela in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.2). L'impiego di Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter è controindicato in pazienti con compromissione epatica grave, colestasi e ostruzione biliare (vedere paragrafi 4.3, 5.2).

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 agiscano mediante l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter non è raccomandato in questi pazienti.

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

L'aumento dei livelli di colesterolo e trigliceridi è un noto effetto indesiderato associato alla terapia con diuretici tiazidici. In alcuni pazienti che ricevono la terapia tiazidica può verificarsi iperuricemia o 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 esperienza di 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 (AT1) di olmesartan medoxomil contenuto in Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter, può manifestarsi iperpotassiemia, specialmente in presenza di danno 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 Alter (vedere paragrafo 4.5).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 atmosferiche può verificarsi iponatremia da diluizione.

Litio:
Come con altri medicinali contenenti antagonisti del recettore dell'angiotensina II in combinazione con un diuretico tiazidico, la somministrazione concomitante di litio ed Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 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 grave con significativa perdita di peso, causata probabilmente da una reazione localizzata di ipersensibilità ritardata. Le biopsie intestinali dei pazienti hanno spesso messo in evidenza atrofia dei villi. Se un paziente manifesta questi sintomi in corso di trattamento con olmesartan si devono escludere altre eziologie. Va considerata la sospensione di olmesartan medoxomil nei casi in cui non si identifichi un'altra eziologia. Nei casi in cui i sintomi scompaiono e l'enteropatia simil-sprue è confermata da una biopsia, il trattamento con olmesartan medoxomil non deve essere ripreso, escludendo altre eziologie, va considerata la sospensione immediata e definitiva del trattamento con olmesartan medoxomil. Se la diarrea non migliora durante le settimane successive alla sospensione, va considerato un ulteriore consiglio dello specialista (e.g. gastroenterologo).

Effusione coroidale, miopia acuta e Glaucoma acuto ad angolo-chiuso secondario:
L'idroclorotiazide, una sulfonamide, può causare una reazione idiosincrasica con conseguente effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia acuta transitoria e glaucoma acuto ad angolo-chiuso. I sintomi includono l'insorgenza acuta di dolore oculare o diminuzione della acuità visiva e si verificano in genere da poche ore a settimane dall'inizio della somministrazione del medicinale. Il glaucoma acuto ad angolo-chiuso se non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nell' interrompere l'assunzione di idroclorotiazide più rapidamente possibile. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata, può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico. Storie di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline possono considerarsi fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo-chiuso.

Differenze etniche:
Come con tutti gli altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II, l'effetto antipertensivo di olmesartan medoxomil è alquanto inferiore nei pazienti neri rispetto a quelli non neri, probabilmente a causa della maggiore prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione ipertesa di pazienti neri.

Test anti-doping:
L'idroclorotiazide contenuta in questo medicinale potrebbe dare risultati positivi all'esame 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

II. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Altro:
In presenza di arteriosclerosi generalizzata, e nei pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cerebrovascolare ischemica vi è sempre il rischio che la riduzione eccessiva della pressione arteriosa possa causare infarto miocardico o ictus.

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

È stata riportata esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico con l'impiego di diuretici tiazidici.
Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit della Lapp 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 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 Alter 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 (FANS)
I FANS (ad esempio l'acido acetilsalicilico (>3 g/die), i COX-2 inibitori e i FANS non selettivi), possono ridurre l'effetto antipertensivo dei diuretici tiazidici e degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. In alcuni pazienti con compromissione della funzionalità renale (ad esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa), la somministrazione concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di inibitori della cicloossigenasi può determinare ulteriore deterioramento della funzionalità renale, compresa la possibile insufficienza renale acuta, usualmente reversibile. Pertanto, tale associazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve prendere in considerazione il controllo della funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento concomitante e periodicamente nel corso di questo.

Uso concomitante da tenere in considerazione

Amifostina:
Può verificarsi potenziamento dell'effetto antipertensivo.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Altri farmaci antipertensivi:
L'effetto ipotensivo causato da Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 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 Alter, si consiglia il monitoraggio 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 t1/2 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:

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 monitorati 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 Alter 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 IV, alofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacina, terfenadina, vincamina IV).

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 connessa 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, sulfinpirazone e allopurinolo):

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 sulfinpirazone. 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-gotta.

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 (vedere paragrafo 4.3):

A causa degli effetti in gravidanza dei principi attivi di questa associazione, l'uso di Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 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 antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia). (vedere anche paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza").

Se si verifica una 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 anche 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 Alter durante l'allattamento, Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 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 Alter non è raccomandato durante l'allattamento. Se si usa Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 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 Alter 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 Alter 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).

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 ≥ a 75 anni.

Inoltre, la sicurezza di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide ad alte dosi è stata valutata in studi clinici condotti in 3.709 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 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 (≥1/10); comune (≥1/100 a <1/10); non comune (≥1/1000 a <1/100); raro (≥1/10000 a <1/1000); molto raro (<1/10000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione sistemica organica MedDRA	**Reazione Avversa**	**Frequenza**		
		Olmesartan medoxomil/Idroclo-rotiazide	**Olmesartan medoxomil**	**Idroclorotia zide**
Infezioni ed infestazioni	Scialoadeniti			Raro
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellule e carcinoma a cellule squamose)			Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia aplastica			Raro
	Depressione midollare			Raro
	Anemia emolitica			Raro
	Leucopenia			Raro
	Neutropenia/ Agranulocitosi			Raro
	Trombocitopenia		Non comune	Raro
Disturbi del sistema immunitario	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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione sistemica organica MedDRA	Reazione Avversa	Frequenza		
		Olmesartan medoxomil/Idroclo-rotiazide	Olmesartan medoxomil	Idroclorotiazide
				comune
	Ipocloremia			Comune
	Alcalosi ipocloremica			Molto raro
	Ipopotassiemia			Comune
	Ipomagnesemia			Comune
	Iponatriemia			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/sensazione di testa vuota	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
	Offuscamento transitorio della vista			Raro
	Effusione coroidale, miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo-chiuso			Non nota
	Peggioramento di miopia preesistente			Non comune
	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	Non comune		Non comune

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione sistemica organica MedDRA	Reazione Avversa	Frequenza		
		Olmesartan medoxomil/Idroclo-rotiazide	Olmesartan medoxomil	Idroclorotiazide
	ortostatica			
	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
	Stipsi			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
	Riesacerbazione di lupus eritematoso cutaneo			Raro

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione sistemica organica MedDRA	Reazione Avversa	Frequenza		
		Olmesartan medoxomil/Idroclo-rotiazide	Olmesartan medoxomil	Idroclorotiazide
	Necrolisi epidermica tossica			Raro
	Orticaria	Raro	Non comune	Non comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Non comune		
	Artrite		Comune	
	Mal di 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 scheletrici		Comune	
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale acuta	Raro	Raro	
	Ematuria	Non comune	Comune	
	Nefrite interstiziale			Raro
	Insufficienza renale		Raro	
	Disfunzione renale			Raro
	Infezioni urinarie		Comune	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile	Non comune		Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Comune	Non comune	
	Dolore toracico	Comune	Comune	
	Edema facciale		Non comune	
	Affaticamento	Comune	Comune	
	Febbre			Raro
	Sintomi simil influenzali		Comune	
	Letargia		Raro	
	Malessere	Raro	Non comune	
	Dolore		Comune	
	Edema periferico	Comune	Comune	
	Debolezza	Non comune		
Esami diagnostici	Aumento dei livelli di alanina aminotransferasi	Non comune		
	Aumento dei livelli di aspartato aminotransferasi	Non comune		
	aumento dei livelli di calcio nel sangue	Non comune		
	aumento dei livelli di creatina nel sangue	Non comune	Raro	Comune
	Aumento dei livelli di creatinfosfochinasi		Comune	
	Iperglicemia	Non comune		
	Riduzione dei valori	Raro		

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione sistemica organica MedDRA	Reazione Avversa	Frequenza		
		Olmesartan medoxomil/Idroclo-rotiazide	Olmesartan medoxomil	Idroclorotiazide
	di ematocrito			
	Riduzione dei valori di emoglobina	Raro		
	aumento dei livelli di lipidi nel sangue	Non comune		
	riduzione dei livelli di potassio nel sangue	Non comune		
	aumento dei livelli di potassio nel sangue	Non comune		
	Aumento dei livelli di urea plasmatica	Non comune	Comune	Comune
	Iperazotemia	Raro		
	aumento dei livelli di acido urico nel sangue	Raro		
	Aumento dei livelli di gamma glutamil transferasi	Non comune		
	Aumento degli enzimi epatici		Comune	

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: 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 medoxomil e idroclorotiazide Alter. 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; può 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 e idroclorotiazide Alter 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 mono somministrazione 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 AT1) 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. 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 di olmesartan è indipendente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina II. L'antagonismo selettivo di 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 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 4.447 pazienti con diabete di tipo 2, normo-albuminuria e almeno un fattore di rischio cardiovascolare addizionale, ha valutato se il trattamento con olmesartan può 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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 2.139) 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 20/12,5 mg e 20/25 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 pressorio 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 dell'associazione fissa olmesartan medoxomil/idroclorotiazide su morbilità e mortalità cardiovascolari non sono attualmente noti.

Altre informazioni

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

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

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

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

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 ≥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).

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 (Cmax) 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 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:

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 e idroclorotiazide Alter
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

Pazienti anziani (al di sopra dei 65 anni di età):
Nei pazienti ipertesi, l'AUC dell'olmesartan allo stato stazionario è risultata incrementata di circa il 35% nei pazienti anziani (tra i 65 e i 75 anni di età) e di circa il 44% in pazienti molto anziani (≥75 anni di età) 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.

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 grave, rispetto ai volontari sani (vedere paragrafi 4.2, 4.4). L'emivita dell'idroclorotiazide è prolungata nei pazienti con danno 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 Cmax di olmesartan erano simili nei pazienti con compromissione epatica e nei soggetti sani.
Olmesartan medoxomil non è stato studiato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.4). La compromissione epatica non influenza significativamente la farmacocinetica dell'idroclorotiazide.

Interazioni farmacologiche

Colesevelam, sequestrante degli acidi biliari:
La somministrazione concomitante di olmesartan medoxomil 40 mg e di colesevelam cloridrato 3.750 mg in soggetti sani ha determinato riduzione del 28% della Cmax e del 39% dell'AUC di olmesartan. Effetti minori, riduzione del 4% e del 15%, rispettivamente, della Cmax 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 AT1 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
Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Calcio stearato

Rivestimento della compressa
Sepicoat bianco:
- Amido modificato (di mais)
- Talco (E553b)
- Mannitolo (E421)
- Lecitina di soia (E322)
- Biossido di titanio (E171)

Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172) (solo in 20 mg / 25 mg compresse).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Blister laminato in poliammide / alluminio / polivinil cloruro / alluminio.
Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 20 mg /12.5 mg compresse rivestite con film: 14, 28, 30, 56 e 90 compresse
Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 20 mg/25 mg compresse rivestite con film: 14, 28, 30, 56 e 90 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Laboratori Alter S.r.l.
Via Egadi, 7
20144 Milano
Italia

8 NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044855017 - "20 Mg/12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc-Al
044855029 - "20 Mg/12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc-Al
044855031 - "20 Mg/12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc-Al
044855043 - "20 Mg/12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc-Al
044855056 - "20 Mg/12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc-Al
044855068 - "20 Mg/25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc-Al
044855070 - "20 Mg/25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc-Al
044855082 - "20 Mg/25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc-Al
044855094 - "20 Mg/25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc-Al
044855106 - "20 Mg/25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc-Al

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

16 Maggio 2017

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film
Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 40 mg/25 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 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 medoxomil e idroclorotiazide Alter 40 mg/25 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di olmesartan medoxomil e 25 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti con effetti noti:
Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film:
ogni compressa rivestita con film contiene 488,7 mg di lattosio monoidrato e 1,585 mg di lecitina (dall'olio di soia).

Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 40 mg/25 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 476,2 mg di lattosio monoidrato e 1,585 mg di lecitina (dall'olio di soia).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 40 mg/12,5 mg: compresse rivestite con film di colore giallo, di forma oblunga, biconvesse di 17 x 7.5 mm.

Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 40 mg/25 mg: compresse rivestite con film di colore rosa scuro, di forma oblunga, biconvesse di 17 x 7.5 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.
Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25mg, associazione fissa, sono indicati 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 medoxomil e idroclorotiazide Alter 40 mg/12,5 mg o 40 mg/25 mg è di 1 compressa al giorno.
Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 40 mg/12,5 mg può essere somministrato nei pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata da olmesartan 40 mg da solo.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 40 mg/25 mg può essere somministrato nei pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 40 mg/12,5 mg combinazione a dose fissa.

Per comodità, i pazienti trattati con olmesartan e idroclorotiazide compresse separate possono passare a Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg compresse contenenti le stesse dosi di componenti.

Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 40 mg/12,5 mg o 40 mg/25 mg è somministrato a digiuno o a stomaco pieno.

Anziani (al di sopra dei 65 anni di età)
Nei pazienti anziani è raccomandata la stessa posologia dell'associazione utilizzata negli adulti. La pressione arteriosa deve essere attentamente monitorata.

Danno renale
Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter è controindicato nei pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina <30 ml/min).

La dose massima di olmesartan medoxomil nei pazienti con lieve o moderato danno renale (clearance della creatinina di 30-60 ml/min) è di 20 mg una volta al giorno, a causa della limitata esperienza di dosaggi più elevati in questo gruppo di pazienti, e il monitoraggio periodico è consigliato .

Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg è pertanto controindicato in tutte gli stadi di danno renale (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 5.2).

Compromissione epatica
Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg deve essere usato 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. 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 Alter 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 non devono, pertanto, essere utilizzati in pazienti con compromissione epatica moderata e grave (vedere paragrafi 4.3, 5.2), colestasi e ostruzione biliare (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 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 al paragrafo 6.1) o ad altre sostanze sulfonamide-derivate (poiché idroclorotiazide è un farmaco sulfonamidederivato).
- Danno renale grave (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).
- Ipopotassiemia refrattaria, ipercalcemia, iponatremia e iperuricemia sintomatica.
- Compromissione epatica di grado moderato e grave, colestasi e patologie biliari ostruttive (vedere paragrafo 5.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o danno renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Questo medicinale contiene lecitina dall'olio di soia. Non si deve assumere questo medicinale se è allergico alle arachidi o alla soia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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 idroclorotiazide 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).

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 Alter.

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.

Ipertensione 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.

Danno renale e trapianto renale:
Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter non deve essere impiegato in pazienti con danno renale grave (clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.3). 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 medoxomil e idroclorotiazide Alter 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 danno renale può verificarsi azotemia associata all'uso dei diuretici tiazidici. Se si evidenzia un progressivo danno renale, è necessaria una attenta rivalutazione della terapia, prendendo in considerazione la sospensione del diuretico.
Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg sono controindicati in tutti gli stadi del danno renale (vedere paragrafo 4.3).

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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 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. 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 Alter 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 agiscano mediante l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter non è raccomandato in questi pazienti.

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

L'aumento dei livelli di colesterolo e trigliceridi è un noto effetto indesiderato associato alla terapia con diuretici tiazidici. In alcuni pazienti che ricevono la terapia tiazidica può verificarsi iperuricemia o 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).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 (AT1) di olmesartan medoxomil contenuto in Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter, può manifestarsi iperpotassiemia, specialmente in presenza di danno 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 Alter (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.

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

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

Litio:
Come con altri medicinali contenenti antagonisti del recettore dell'angiotensina II in combinazione con un diuretico tiazidico, la somministrazione concomitante di litio ed Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 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 grave 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 escludendo altre eziologie, va considerata la sospensione immediata e definitiva del trattamento con olmesartan medoxomil. Se la diarrea non migliora durante le settimane successive alla sospensione, va considerato un ulteriore consiglio dello specialista (e.g. gastroenterologo).

Effusione Coroidale, miopia acuta e glaucoma acuto ad angolo-chiuso secondario:
L'idroclorotiazide, una sulfonamide, può causare una reazione idiosincrasica con conseguente effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia acuta transitoria e glaucoma acuto ad angolo-chiuso. I sintomi includono l'insorgenza acuta di dolore oculare o diminuzione della acuità visiva e si verificano in genere da poche ore a settimane dall'inizio della somministrazione del medicinale. Il glaucoma acuto ad angolo-chiuso se non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nell' interrompere l'assunzione di idroclorotiazide più rapidamente possibile. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata, può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico. Storie di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline possono considerarsi fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo-chiuso.

Differenze etniche:
Come con tutti gli altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II, l'effetto antipertensivo di Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter è alquanto inferiore nei pazienti neri rispetto a quelli non neri, probabilmente a causa della maggiore prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione ipertesa di pazienti neri.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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 accertata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Altro:
In presenza di arteriosclerosi generalizzata, e nei pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cerebrovascolare ischemica vi è sempre il rischio che la riduzione eccessiva della pressione arteriosa possa causare infarto miocardico o ictus.

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

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

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp 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 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 Alter 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 (FANS)
I FANS (ad esempio l'acido acetilsalicilico (>3 g/die), i COX-2 inibitori e i FANS non selettivi), possono ridurre l'effetto antipertensivo dei diuretici tiazidici e degli antagonisti del recettore dell'angiotensina II. In alcuni pazienti con compromissione della funzionalità renale (ad esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa), la somministrazione concomitante di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e di inibitori della ciclo-ossigenasi può determinare ulteriore deterioramento della funzionalità renale, compresa la possibile insufficienza renale

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

acuta, usualmente reversibile. Pertanto, tale associazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e si deve prendere in considerazione il controllo della funzionalità renale dopo l'inizio del trattamento concomitante e periodicamente nel corso di questo.

Uso concomitante da tenere in considerazione

Amifostina:
Può verificarsi potenziamento dell'effetto antipertensivo.

Altri farmaci antipertensivi:
L'effetto ipotensivo causato da Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 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:
Dati degli studi clinici hanno dimostrato che il doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren è associata ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente 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 Alter, si consiglia il monitoraggio 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 t1/2 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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 monitorati 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 Alter 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 IV, alofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacina, terfenadina, vincamina IV).

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:

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La metformina deve essere impiegata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta dalla possibile insufficienza renale funzionale connessa 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, sulfinpirazone 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 sulfinpirazone. 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-gotta.

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 Alter non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 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

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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 si verifica una 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 anche 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 in gravidanza 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 Alter durante l'allattamento, Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 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 Alter non è raccomandato durante l'allattamento. Se si usa Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 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 Alter 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg esercitano 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 Alter sono cefalea (2,9%), capogiri (1,9%) ed affaticamento (1,0%).

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 e idroclorotiazide Alter 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg è stata studiata nel corso di studi clinici cui hanno partecipato 3.709 pazienti che hanno ricevuto olmesartan medoxomil in associazione a idroclorotiazide.
Ulteriori reazioni avverse riportate con l'associazione fissa di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide ai dosaggi inferiori di 20 mg/12,5 mg e 20 mg/25 mg possono essere potenziali reazioni avverse ad olmesartan medoxomil/idroclorotiazide 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg. Le reazioni avverse osservate con Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 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 (≥1/10); comune (≥1/100 a <1/10); non comune (≥1/1000 a <1/100); raro (≥1/10000 a <1/1000); molto raro (<1/10000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione sistemica organica MedDRA	**Reazione Avversa**	**Frequenza**		
		Olmesartan medoxomil/Idroclorotiazide	**Olmesartan medoxomil**	**Idroclorotiazide**
Infezioni ed infestazioni	Scialoadeniti			Raro
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellule e carcinoma a cellule squamose)			Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia aplastica			Raro
	Depressione midollare			Raro
	Anemia emolitica			Raro
	Leucopenia			Raro
	Neutropenia/ Agranulocitosi			Raro
	Trombocitopenia		Non comune	Raro
Disturbi del sistema immunitario	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

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione sistemica organica MedDRA	Reazione Avversa	Frequenza		
		Olmesartan medoxomil/Idroclorotiazide	Olmesartan medoxomil	Idroclorotiazide
	Alcalosi ipocloremica			Molto raro
	Ipopotassiemia			Comune
	Ipomagnesemia			Comune
	Iponatriemia			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/sensazione di testa vuota	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
	Offuscamento transitorio della vista			Raro
	Peggioramento di miopia preesistente			Non comune
	Effusione coroidale, miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo-chiuso			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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione sistemica organica MedDRA	Reazione Avversa	Frequenza		
		Olmesartan medoxomil/Idroclorotiazide	Olmesartan medoxomil	Idroclorotiazide
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
	Stipsi			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
	Riesacerbazione di lupus eritematoso cutaneo			Raro
	Necrolisi epidermica tossica			Raro
	Orticaria	Raro	Non comune	Non comune

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione sistemica organica MedDRA	Reazione Avversa	Frequenza		
		Olmesartan medoxomil/Idroclorotiazide	Olmesartan medoxomil	Idroclorotiazide
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Non comune		
	Artrite		Comune	
	Mal di 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 scheletrici		Comune	
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale acuta	Raro	Raro	
	Ematuria	Non comune	Comune	
	Nefrite interstiziale			Raro
	Insufficienza renale		Raro	
	Disfunzione renale			Raro
	Infezioni urinarie		Comune	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile	Non comune		Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Comune	Non comune	
	Dolore toracico	Comune	Comune	
	Edema facciale		Non comune	
	Affaticamento	Comune	Comune	
	Febbre			Raro
	Sintomi simil influenzali		Comune	
	Letargia		Raro	
	Malessere	Raro	Non comune	
	Dolore		Comune	
	Edema periferico	Comune	Comune	
	Debolezza	Non comune		
Esami diagnostici	Aumento dei livelli di alanina aminotransferasi	Non comune		
	Aumento dei livelli di aspartato aminotransferasi	Non comune		
	aumento dei livelli di calcio nel sangue	Non comune		
	aumento dei livelli di creatina nel sangue	Non comune	Raro	Comune
	Aumento dei livelli di creatinfosfochinasi		Comune	
	Iperglicemia	Non comune		
	Riduzione dei valori di ematocrito	Raro		
	Riduzione dei valori di emoglobina	Raro		

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Classificazione sistemica organica MedDRA	Reazione Avversa	Frequenza		
		Olmesartan medoxomil/Idroclorotiazide	Olmesartan medoxomil	Idroclorotiazide
	aumento dei livelli di lipidi nel sangue	Non comune		
	riduzione dei livelli di potassio nel sangue	Non comune		
	aumento dei livelli di potassio nel sangue	Non comune		
	Aumento dei livelli di urea plasmatica	Non comune	Comune	Comune
	Iperazotemia	Raro		
	aumento dei livelli di acido urico nel sangue	Raro		
	Aumento dei livelli di gamma glutamil transferasi	Non comune		
	Aumento degli enzimi epatici		Comune	

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: 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 medoxomil e idroclorotiazide Alter. 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; può 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II associati a diuretici, codice ATC: C09D A 08.

Meccanismo d'azione/Effetti farmacodinamici
Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 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 mono somministrazione 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 AT1) 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. 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 di olmesartan è indipendente dall'origine o dalla via di sintesi dell'angiotensina II. L'antagonismo selettivo di 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 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 4.447 pazienti con diabete di tipo 2, normo-albuminuria e almeno un fattore di rischio cardiovascolare addizionale, ha valutato se il trattamento con olmesartan può 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 2.139) del gruppo placebo hanno manifestato la comparsa di microalbuminuria.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 20/12,5 mg e 20/25 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 pressorio 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 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 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 e 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 ($p<0,000$) rispettivamente, in confronto ad 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 e idroclorotiazide Alter 20 mg/25 mg all'associazione Olmesartane 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 e idroclorotiazide Alter 20 mg/25 mg e di 17,4/11,2 mmHg nel gruppo Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tuttavia, una differenza statisticamente e clinicamente significativa in favore di Olmesartan e Iidroclorotiazide Alter 40 mg/25 mg rispetto a Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 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 Alter non era influenzato da età, sesso o presenza di diabete.

Altre informazioni

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

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

Questi studi non hanno 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.

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 ≥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:

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 (Cmax) 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 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 e idroclorotiazide Alter

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Pazienti anziani (al di sopra dei 65 anni di età):
Nei pazienti ipertesi, l'AUC dell'olmesartan allo stato stazionario è risultata incrementata di circa il 35% nei pazienti anziani (tra i 65 e i 75 anni di età) e di circa il 44% in pazienti molto anziani (≥75 anni di età) 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.

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 grave, rispetto ai volontari 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 danno renale grave (clearance della creatinina di <30 mg/min) non è raccomandato. L'emivita dell'idroclorotiazide è prolungata nei pazienti con danno 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 Cmax 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 3.750 mg in soggetti sani ha determinato riduzione del 28% della Cmax e del 39% dell'AUC di olmesartan. Effetti minori, riduzione del 4% e del 15%, rispettivamente, della Cmax 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,

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 AT1 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
Lattosio monoidrato
Cellulosa microcristallina
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Calcio stearato

Rivestimento della compressa
Sepicoat bianco
- Amido modificato (di mais)
- Talco (E553b)
- Mannitolo (E421)
- Lecitina di soia (E322)
- Biossido di titanio (E171)

Ossido di ferro rosso (E172) (solo in 40 mg/25 mg compresse).
Ossido di ferro giallo (E172) (solo in 40 mg/12,5 mg compresse)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister laminato in poliammide / alluminio / polivinil cloruro / alluminio.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 40 mg /12,5 mg compresse rivestite con film: 14, 28, 30, 56 e 90 compresse
Olmesartan medoxomil e idroclorotiazide Alter 40 mg/25 mg compresse rivestite con film: 14, 28, 30, 56 e 90 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Laboratori Alter S.r.l.
Via Egadi, 7
20144 Milano
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044855118 - "40 Mg/12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc-Al
044855120 - "40 Mg/12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc-Al
044855132 - "40 Mg/12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc-Al
044855144 - "40 Mg/12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc-Al
044855157 - "40 Mg/12.5 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc-Al
044855169 - "40 Mg/25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 14 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc-Al
044855171 - "40 Mg/25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 28 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc-Al
044855183 - "40 Mg/25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc-Al
044855195 - "40 Mg/25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 56 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc-Al
044855207 - "40 Mg/25 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Pa/Al/Pvc-Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

16 Maggio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).