**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olmesartan Medoxomil Accord 10 mg compresse rivestite con film
Olmesartan Medoxomil Accord 20 mg compresse rivestite con film
Olmesartan Medoxomil Accord 40 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di olmesartan medoxomil
Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di olmesartan medoxomil
Ogni compressa rivestita con film contiene 40 mg di olmesartan medoxomil

Eccipienti con effetti noti:
Ogni compressa da 10 mg contiene 61,98 mg di lattosio monoidrato.
Ogni compressa da 20 mg contiene 123,96 mg di lattosio monoidrato.
Ogni compressa da 40 mg contiene 247,92 mg di lattosio monoidrato.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

**Per 10 mg:**
Compresse rivestite con film, di colore bianco o biancastro, di forma rotonda, biconvesse, con impresso su di un lato "IO2" e piane sull'altro lato. Il diametro e lo spessore della compressa rivestita con film sono rispettivamente 6,5 mm ± 0,1 mm e 3,1 mm ± 0,3 mm.

**Per 20 mg:**
Compresse rivestite con film, di colore bianco o biancastro, di forma rotonda, biconvesse, con impresso su di un lato "IO3" e piane sull'altro lato. Il diametro e lo spessore della compressa rivestita con film sono rispettivamente 8,5 mm ± 0,1 mm e 3,9 mm ± 0,3 mm.

**Per 40 mg:**
Compresse rivestite con film, di colore bianco o biancastro, di forma ovale, biconvesse, con impresso su di un lato "IO4" e piane sull'altro lato. Lunghezza, profondità e spessore della compressa rivestita con film sono rispettivamente 15,1 mm ± 0,1 mm, 7,0 mm ± 0.1 mm e 5,1 mm ± 0,3.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.
Trattamento dell'ipertensione nei bambini e adolescenti da 6 a meno di 18 anni di età.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

*Adulti*

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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 dose iniziale raccomandata di olmesartan medoxomil è di 10 mg una volta al giorno. Nei pazienti per i quali questo dosaggio non garantisca un adeguato controllo pressorio, la dose di olmesartan medoxomil può essere aumentata a 20 mg una volta al giorno come dose ottimale. Se è richiesta un'ulteriore riduzione dei valori pressori, la dose di olmesartan medoxomil può essere ulteriormente aumentata fino a un massimo di 40 mg al giorno o può essere associata terapia con idroclorotiazide.
L'effetto antiipertensivo di olmesartan medoxomil è sostanzialmente raggiunto entro 2 settimane dall'inizio della terapia e raggiunge il livello massimo entro circa 8 settimane dall'inizio del trattamento. Questi dati devono essere tenuti in considerazione nel pianificare un aggiustamento posologico per qualsiasi paziente.

*Anziani (65 anni o più)*

Non sono generalmente necessari aggiustamenti posologici nelle persone anziane (vedere sotto per le raccomandazioni posologiche nei pazienti con danno renale). Se fosse necessario l'incremento fino alla dose massima di 40 mg al dì, la pressione arteriosa deve essere attentamente monitorata.

*Danno renale*

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

*Compromissione epatica*

Non sono necessari aggiustamenti posologici per i pazienti con compromissione epatica lieve. Nei pazienti con compromissione epatica moderata, la dose iniziale raccomandata di olmesartan medoxomil è di 10 mg una volta al giorno e la dose massima non deve superare i 20 mg una volta al giorno. Nei pazienti con compromissione epatica che assumono diuretici e/o altri farmaci antiipertensivi si consiglia un attento monitoraggio della pressione arteriosa e della funzionalità renale. Non vi è esperienza dell'uso di olmesartan medoxomil in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica, pertanto l'uso in questo gruppo di pazienti non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).
Olmesartan medoxomil non deve essere utilizzato in pazienti con ostruzione biliare (vedere paragrafo 4.3).

*Popolazione pediatrica*

<u>Bambini e adolescenti da 6 a meno di 18 anni di età</u>
La dose iniziale raccomandata di olmesartan medoxomil nei bambini e adolescenti dai 6 anni fino a meno di 18 anni è di 10 mg di olmesartan medoxomil al giorno. In bambini in cui la pressione sanguigna non è adeguatamente controllata con questa dose, la dose di olmesartan medoxomil può essere aumentata a 20 mg una volta al giorno. La dose di olmesartan medoxomil può essere aumentata fino ad un massimo di 40 mg, se, nei bambini con peso corporeo > 35 kg, è necessaria un'ulteriore riduzione della pressione sanguigna. Nei bambini con peso corporeo < 35 kg, la dose giornaliera non deve superare i 20 mg.

<u>Altra popolazione pediatrica</u>
La sicurezza e l'efficacia di olmesartan medoxomil nei bambini di età compresa tra 1-5 anni, non sono ancora state stabilite. I dati attualmente disponibili sono descritti al paragrafo 4.8, 5.1 e 5.2 ma non permettono di formulare alcuna raccomandazione sulla posologia.

Olmesartan medoxomil non deve essere usato nei bambini al di sotto di 1 anno di età per ragioni di sicurezza e mancanza di dati in questo gruppo di età.

<u>Modo di somministrazione:</u>

Per una migliore compliance, si raccomanda di assumere le compresse di Olmesartan Medoxomil Accord ogni giorno approssimativamente alla stessa ora, con o senza cibo, ad esempio a colazione. Le compresse

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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

devono essere deglutite con una sufficiente quantità di liquido (per esempio un bicchiere d'acqua). Le compresse non devono essere masticate.

**4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità a olmesartan medoxomil o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

Ostruzione biliare (vedere paragrafo 5.2).

L'uso concomitante di olmesartan medoxomil con medicinali contenenti aliskiren è controindicato in pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

**Deplezione del volume intravascolare:**

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

**Altre condizioni legate alla stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone:**
Nei pazienti il cui tono vascolare e la cui funzionalità renale dipendono principalmente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad esempio, pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o affetti da malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con altri farmaci che intervengono su questo sistema è stato associato a ipotensione acuta, iperazotemia, oliguria o, in rari casi, insufficienza renale acuta. La possibilità di effetti simili non può essere esclusa con gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

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

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

**Compromissione epatica:**
Non vi è esperienza in pazienti con compromissione epatica grave, e pertanto l'uso di olmesartan medoxomil non è raccomandato in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafo 4.2, per gli aggiustamenti posologici in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata).

**Iperpotassiemia:**
L'uso di farmaci che intervengono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone può determinare iperpotassiemia.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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).*

Prima di prendere in considerazione l'uso concomitante di farmaci che intervengono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, si deve valutare il rapporto beneficio rischio e si devono considerare altre opzioni (vedere anche paragrafo "Doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)").
I principali fattori di rischio da considerare per l'iperpotassiemia sono:
- Diabete, compromissione renale, età (>70 anni),
- Associazione con uno o più medicinali che intervengono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone e/o integratori di potassio. Alcuni farmaci o classi terapeutiche di farmaci possono provocare iperpotassiemia: sostituti del sale contenenti potassio, diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, farmaci antiinfiammatori non steroidei (inclusi gli inibitori selettivi della COX-2), eparina, immunosoppressori come ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim.
- Eventi intercorrenti, in particolare disidratazione, scompenso cardiaco acuto, acidosi metabolica, peggioramento della funzionalità renale, improvviso peggioramento delle condizioni renali (per esempio infezioni), lisi cellulare (per esempio ischemia acuta degli arti, rabdomiolisi, trauma esteso).
Nei pazienti a rischio deve essere effettuato un attento monitoraggio dei livelli sierici di potassio (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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

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

**Stenosi della valvola aortica o mitrale; 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 antiipertensivi che agiscono mediante l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso di olmesartan medoxomil non è raccomandato nel trattamento di questi pazienti.

**Enteropatia simil-celiachia**
In casi molto rari, è stata riportata grave diarrea cronica con sostanziale perdita di peso nei pazienti trattati con Olmesartan da pochi mesi ad anni dopo l'inizio della terapia, possibilmente causata da una reazione ritardata di ipersensibilità localizzata. Le biopsie intestinali dei pazienti hanno spesso dimostrato atrofia dei villi. Se un paziente sviluppa questi sintomi durante il trattamento con olmesartan, e in assenza di altre apparenti eziologie, il trattamento con olmesartan deve essere interrotto immediatamente e non deve essere iniziato nuovamente. Se durante la settimana dopo l'interruzione la diarrea non aumenta, deve essere richiesto un ulteriore parere di uno specialista (ad es. gastroenterologo).

**Differenze etniche:**

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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

Come con tutti gli altri antagonisti dell'angiotensina II, l'effetto antiipertensivo di olmesartan oedoxomil può essere inferiore nei pazienti neri rispetto a quelli non neri, probabilmente a causa della maggiore prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione nera ipertesa.

**Gravidanza:**
La terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II non deve essere iniziata durante la gravidanza.
Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

**Altro:**
Come con ogni agente antiipertensivo, un'eccessiva diminuzione dei valori pressori in pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cerebrovascolare ischemica può causare infarto del miocardio o ictus.

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp-lattasi o malassorbimento glucosio-galattosio non devono prendere questo medicinale.

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

**Popolazione pediatrica:**
Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.
Non è noto se le interazioni nei bambini siano simili a quelle negli adulti.

**Effetti di altri medicinali su Olmesartan Medoxomil Accord**

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

ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren:
I dati degli studi clinici hanno mostrato 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 con una maggior frequenza di eventi avversi, quali ipotensione, iperpotassiemia e diminuzione della funzionalità renale (compresa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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).*

Sequestrante degli acidi biliari colesevelam:
La somministrazione concomitante del sequestrante degli acidi biliari colesevelam cloridrato riduce l'esposizione sistemica e il picco di concentrazione plasmatica di olmesartan e riduce il t1/2. La somministrazione di olmesartan almeno 4 ore prima di colesevelam cloridrato ha diminuito l'effetto di interazione farmacologica. Si deve considerare la somministrazione di olmesartan medoxomil almeno 4 ore prima della dose di colesevelam cloridrato (vedere paragrafo 5.2).

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

**Effetti di olmesartan medoxomil su altri medicinali**

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

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

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

**4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Fertilità

L'uso di antagonisti dell'angiotensina II non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di antagonisti dell'angiotensina II è contro-indicato durante il secondo e 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 piccolo aumento del rischio. Sebbene non siano disponibili dati epidemiologici controllati sul rischio con antagonisti del recettore dell'angiotensina II, un simile rischio può esistere anche per questa classe di medicinali. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con antagonisti del recettore dell'angiotensina II. Quando venga diagnosticata una gravidanza, il trattamento con antagonisti del recettore dell'angiotensina II deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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

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

Allattamento:

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

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

Olmesartan Medoxomil Accord altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari. Capogiri o sintomi di affaticamento, che possono compromettere la capacità di reazione, possono manifestarsi occasionalmente in pazienti che seguono una terapia antiipertensiva.

**4.8 Effetti indesiderati**

**Riassunto del profilo di sicurezza:**

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

Negli studi sulla monoterapia controllati con placebo, la sola reazione avversa inequivocabilmente correlata al trattamento erano i capogiri (2,5% incidenza con olmesartan medoxomil e 0,9% con placebo).

L'incidenza era anche in qualche modo maggiore con olmesartan medoxomil in confronto al placebo per quanto riguarda l'ipertrigliceridemia (2,0% versus 1,1%) e per l'aumento della creatin-fosfochinasi (1,3% versus 0,7%).

**Elenco tabulato delle reazioni avverse:**

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

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

| **Classificazione MedDRA per Organi e Sistemi** | **Reazioni avverse** | **Frequenza** |
|---|---|---|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Trombocitopenia | Non comune |
| Disturbi del sistema immunitario | Reazione anafilattica | Non comune |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Ipertrigliceridemia | Comune |
| | Iperuricemia | Comune |
| | Iperpotassiemia | Rara |
| Patologie del sistema nervoso | Capogiri | Comune |
| | Cefalea | Comune |

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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

| | | |
|---|---|---|
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | Vertigini | Non comune |
| Patologie cardiache | Angina pectoris | Non comune |
| Patologie vascolari | Ipotensione | Rara |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Bronchite | Comune |
| | Faringite | Comune |
| | Tosse | Comune |
| | Rinite | Comune |
| Patologie gastrointestinali | Gastroenterite | Comune |
| | Diarrea | Comune |
| | Dolore addominale | Comune |
| | Nausea | Comune |
| | Dispepsia | Comune |
| | Vomito | Non comune |
| | Enteropatia Sprue-like (vedere paragrafo 4.4) | Molto rara |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Esantema | Non comune |
| | Dermatite allergica | Non comune |
| | Orticaria | Non comune |
| | Eruzione cutanea | Non comune |
| | Prurito | Non comune |
| | Angioedema | Rara |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Artrite | Comune |
| | Dolore dorsale | Comune |
| | Dolore scheletrico | Comune |
| | Mialgia | Non comune |
| | Spasmi muscolari | Rara |
| Patologie renali ed urinarie | Ematuria | Comune |
| | Infezione del tratto urinario | Comune |
| | Insufficienza renale acuta | Rara |
| | Insufficienza renale | Rara |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Dolore | Comune |
| | Dolore toracico | Comune |
| | Edema periferico | Comune |
| | Sintomi simil-influenzali | Comune |
| | Affaticamento | Comune |
| | Edema del viso | Non comune |

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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).*

| | | |
|---|---|---|
| | Astenia | Non comune |
| | Malessere | Non comune |
| | Letargia | Rara |
| Esami diagnostici | Aumento degli enzimi epatici | Comune |
| | Aumento dell'urea plasmatica | Comune |
| | Aumento della creatin-fosfochinasi | Comune |
| | Aumento della creatinina | Rara |

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

Informazioni addizionali su popolazioni speciali

**Popolazione pediatrica**
La sicurezza di olmesartan è stata valutata in 361 bambini e adolescenti, di età compresa fra 1 e 17 anni, durante 2 studi clinici. Sebbene la natura e la gravità degli eventi avversi sia simile a quella negli adulti, la frequenza dei seguenti effetti è più elevate nei bambini:

- L'epistassi è un evento avverso comune (i.e. ≥ 1/100 to < 1/10) non segnalato negli adulti.
- Durante uno studio in doppio cieco di 3 settimane, l'incidenza di capogiri e cefalea che necessitano di trattamento risultava quasi raddoppiato nei bambini di 6-17 anni del gruppo ad alto dosaggio di olmesartan.

Il profilo generale di sicurezza per olmesartan nei pazienti pediatrici non differisce significativamente dal profilo di sicurezza negli adulti.

*Anziani (65 anni o più)*

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

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

### 4.9 Sovradosaggio

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

Non sono disponibili dati sulla dializzabilità di olmesartan.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antagonisti dell'angiotensina II, codice ATC: CO9CA08.

Meccanismo d'azione/Effetti farmacodinamici

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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

Olmesartan medoxomil è un potente antagonista selettivo del recettore dell'angiotensina II (tipo $AT_1$) efficace per via orale. Il suo effetto è di bloccare tutte le attività dell'angiotensina II mediate dal recettore $AT_1$, indipendentemente dall'origine e dalla via di sintesi dell'angiotensina II. L'antagonismo selettivo del recettore dell'angiotensina II ($AT_1$) produce un aumento dei livelli plasmatici di renina e delle concentrazioni di angiotensina I e II e una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone.

L'angiotensina II è il principale ormone vasoattivo del sistema renina-angiotensina-aldosterone e riveste un ruolo significativo nella fisiopatologia dell'ipertensione mediante il recettore di tipo 1 ($AT_1$).

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

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

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

Lo studio randomizzato olmesartan e prevenzione della microalbuminuria nel diabete (ROADMAP) su 4447 pazienti con diabete di tipo 2, normo-albuminuria e almeno un ulteriore fattore di rischio cardiovascolare, ha valutato se il trattamento con olmesartan possa ritardare l'insorgenza della microalbuminuria. Durante la durata mediana di follow-up di 3,2 anni, i pazienti hanno ricevuto olmesartan o placebo in aggiunta ad altri farmaci antipertensivi, ad eccezione di ACE-inibitori o ARBs.

Per l'endpoint primario, lo studio ha dimostrato una riduzione significativa del rischio nel tempo di insorgenza della microalbuminuria, in favore di olmesartan. Dopo aggiustamento per le differenze di PS questa riduzione del rischio non era statisticamente significativa. 8,2% (178 su 2160) di pazienti nel gruppo olmesartan e 9,8% (210 su 2.139) nel gruppo placebo ha sviluppato microalbuminuria.

Per gli endpoint secondari, eventi cardiovascolari si sono verificati in 96 pazienti (4,3%) con olmesartan e in 94 pazienti (4,2%) con il placebo. L'incidenza di mortalità cardiovascolare era più alta con olmesartan rispetto al trattamento con placebo (15 pazienti (0,7%) rispetto a 3 pazienti (0,1%)), nonostante le percentuali simili per l'ictus non fatale (14 pazienti (0,6%) vs. 8 pazienti (0,4%)), infarto del miocardio non fatale (17 pazienti (0,8%) rispetto a 26 pazienti (1,2%)) e la mortalità non cardiovascolare (11 pazienti (0,5%) vs 12 pazienti (0,5%)). La mortalità complessiva con olmesartan era numericamente aumentata (26 pazienti (1,2%) rispetto a 15 pazienti (0,7%)), che è dovuta principalmente ad un maggior numero di eventi cardiovascolari fatali.

Lo studio Olmesartan Riduce l'Incidenza della malattia Renale allo stadio Terminale nella Nefropatia Diabetica (ORIENT) ha valutato gli effetti di olmesartan sugli esiti renali e cardiovascolari in 577 pazienti diabetici di tipo 2 con nefropatia conclamata randomizzati giapponesi e cinesi. Nel corso di un follow-up medio di 3,1 anni, i pazienti hanno ricevuto olmesartan o placebo in aggiunta ad altri antipertensivi, compresi gli ACE-inibitori.

L'endpoint primario composto (tempo al primo caso di raddoppio della creatinina sierica, malattia renale allo stadio terminale, tutte causa di morte) si è verificato in 116 pazienti nel gruppo olmesartan (41,1%) e 129 pazienti nel gruppo placebo (45,4%) (HR 0.97 (95% CI 0,75-1,24); p = 0,791). L'endpoint secondario

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

*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).*

cardiovascolare composto si è verificato in 40 pazienti trattati con olmesartan-(14.2%) e 53 pazienti trattati con placebo (18,7%). Questo endpoint cardiovascolare composto comprendeva rispettivamente: morte cardiovascolare di 10 (3,5%) pazienti trattati con olmesartan rispetto a 3 (1,1%) trattati con placebo, la mortalità generale di 19 (6,7%) contro 20 (7,0%), ictus non-fatale di 8 (2,8%) rispetto a 11 (3,9%) e infarto del miocardio non fatale di 3 (1,1%) rispetto 7 (2,5%).

**Popolazione pediatrica**

Gli effetti anti-ipertensivi di Olmesartan Medoxomil Accord nella popolazione pediatrica sono stati valutati in uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, condotto in 302 pazienti ipertesi di età compresa fra 6 e 17 anni. La popolazione studiata comprendeva una coorte di 112 pazienti tutti neri e una coorte di 190 pazienti di razza mista, comprendente 38 neri. L'eziologia dell'ipertensione era per la maggior parte ipertensione essenziale (87% della coorte nera e 67% della coorte mista). I pazienti con un peso da 20 a meno di 35 kg sono stati randomizzati con 2,5 mg (bassa dose) o 20 mg (alta dose) di olmesartan medoxomil una volta al giorno e i pazienti con peso superiore o uguale a 35 kg randomizzati con 5 mg (bassa dose) o 40 mg (alta dose) di olmesartan medoxomil una volta al giorno. olmesartan medoxomil ha ridotto significativamente sia la pressione sanguigna sistolica che diastolica in maniera dipendente dalla dose aggiustata col peso corporeo. Olmesartan medoxomil, sia a basse che ad alte dosi, ha ridotto significativamente la pressione sanguigna sistolica rispettivamente di 6,6 e 11,9 mmHg rispetto al basale. Questo effetto è stato anche osservato durante le 2 settimane della fase priva di farmaco randomizzata, in cui sia la pressione sanguigna sistolica che diastolica hanno mostrato un rimbalzo statisticamente significativo nel gruppo placebo in confronto con il gruppo olmesartan medoxomil. Il trattamento è risultato efficace nei pazienti pediatrici con ipertensione sia primaria che secondaria. Come osservato nelle popolazioni adulte, i cali di pressione sanguigna sono stati inferiori nei pazienti neri.

Nello stesso studio, 59 pazienti di età compresa fra 1 e 5 anni con peso ≥ 5 kg hanno ricevuto 0,3 mg/kg di olmesartan medoxomil una volta al giorno per tre settimane durante la fase in aperto e sono stati quindi ramdomizzati per ricevere olmesartan medoxomil o placebo nella fase in doppio cieco. Al termine della seconda settimana priva di farmaco, la pressione sanguigna sistolica/diastolica media al minimo era 3/3 mmHg più bassa nel gruppo di pazienti randomizzati con olmesartan medoxomil; la differenza nella pressione sanguigna non è era statisticamente significativa (95% C.I. da -2 a 7/da -1 a 7).

Altre informazioni:

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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).*

frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Olmesartan medoxomil è un pro-farmaco rapidamente convertito in un metabolita farmacologicamente attivo, olmesartan, dalle esterasi nella mucosa intestinale e nella circolazione portale durante l'assorbimento dal tratto gastrointestinale.

Non vi è traccia di olmesartan medoxomil intatto o della catena laterale medoxomil intatta nel plasma o negli escreti. La biodisponibilità assoluta media di olmesartan, nella formulazione in compresse, è stata del 25,6%.

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

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

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

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

Biotrasformazione ed eliminazione

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

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

Farmacocinetica in gruppi speciali di pazienti

*Popolazione pediatrica:*

La farmacocinetica di olmesartan è stata studiata nei pazienti pediatrici ipertesi di età compresa fra 1 e 16 anni. La clearance di olmesartan nei pazienti pediatrici era simile a quella nei pazienti adulti, se aggiustata per peso corporeo.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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).*

Informazioni di farmacocinetica in soggetti pediatrici con danno renale non sono disponibili.

*Anziani (65 anni o più):*

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

*Danno renale:*

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

*Compromissione epatica:*

Dopo somministrazione orale singola, i valori di AUC di olmesartan sono risultati maggiori del 6% e del 65%, rispettivamente, in pazienti con compromissione epatica lieve e moderata rispetto a soggetti con funzionalità epatica normale. La frazione libera di olmesartan a due ore dalla somministrazione era 0,26% nei soggetti sani, 0,34% nei pazienti con alterata funzionalità epatica lieve e 0,41% in quelli con alterazione moderata della funzionalità epatica. A seguito di somministrazioni ripetute in pazienti con moderata compromissione epatica, l'AUC media di olmesartan era ancora maggiore di circa il 65% rispetto ai controlli sani. I valori medi di $C_{max}$ di olmesartan erano simili nei pazienti con funzionalità epatica compromessa e nei soggetti sani. Olmesartan medoxomil non è stato studiato nei pazienti con grave compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.4).

**Interazioni farmacologiche**

Sequestrante degli acidi biliari colesevelam:

La somministrazione concomitante di 40 mg di olmesartan medoxomil e 3750 mg di colesevelam cloridrato in soggetti sani ha comportato la riduzione del 28% di Cmax e la riduzione del 39% dell'AUC di olmesartan. Effetti minori, riduzione del 4% nella Cmax e del 15% dell'AUC, sono stati osservati quando olmesartan è stato somministrato 4 ore prima di colesevelam cloridrato. L'emivita di eliminazione di olmesartan è stata ridotta del 50-52% indipendentemente dalla somministrazione in concomitanza o 4 ore prima di colesevelam cloridrato (vedere paragrafo 4.5).

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità cronica condotti su ratti e cani, olmesartan medoxomil ha mostrato effetti analoghi ad altri ACE-inibitori e antagonisti del recettore $AT_1$: aumento dell'azoto ureico (BUN) e della creatinina (per alterazioni funzionali del rene causate dal blocco dei recettori $AT_1$); riduzione ponderale del cuore; riduzione dei parametri eritocitrari (eritrociti, emoglobina, ematocrito); indicazioni istologiche di danno renale (lesioni rigenerative dell'epitelio renale, ispessimento della membrana basale, dilatazione dei tubuli). Tali effetti avversi causati dall'azione farmacologica di olmesartan medoxomil si sono verificati anche durante i trial preclinici su altri ACE-inibitori e antagonisti del recettore $AT_1$ e possono essere ridotti dalla simultanea somministrazione di cloruro di sodio.

In entrambe le specie, sono stati osservati aumento dell'attività della renina plasmatica e ipertrofia/iperplasia delle cellule iuxtaglomerulari renali. Tali variazioni, che rappresentano un effetto tipico della classe degli ACE-inibitori e di altri antagonisti del recettore $AT_1$, non sembrano avere rilevanza clinica.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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).*

Come altri antagonisti del recettore $AT_1$, olmesartan medoxomil determina un aumento dell'incidenza delle rotture cromosomiche in colture cellulari *in vitro*. Non sono stati osservati effetti rilevanti in numerosi studi *in vivo* nei quali olmesartan medoxomil è stato somministrato a dosaggi orali molto elevati fino a 2000 mg/kg. I dati complessivi dei test di genotossicità suggeriscono che molto difficilmente Olmesartan manifesti effetti genotossici nelle condizioni di impiego clinico.

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

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Lattosio monoidrato
Idrossipropilcellulosa
Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato
Idrossipropilcellulosa LH-21 poco sostituita

Rivestimento della compressa
Talco
Ipromellosa
Titanio diossido (E 171)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Olmesartan Medoxomil Accord compresse rivestite con film 10 mg, 20 mg e 40 mg è confezionato in blister ALU-ALU contenenti 14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 e 280 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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 medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Accord Healthcare Limited
Sage House,
319 Pinner Road,
North Harrow,
Middlesex HA1 4HF,
Regno Unito

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

044174011 - "10 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister al/al
044174023 - "10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister al/al
044174035 - "10 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister al/al
044174047 - "10 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister al/al
044174050 - "10 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister al/al
044174062 - "10 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister al/al
044174074 - "10 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister al/al
044174086 - "10 mg compresse rivestite con film" 280 compresse in blister al/al
044174098 - "20 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister al/al
044174100 - "20 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister al/al
044174112 - "20 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister al/al
044174124 - "20 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister al/al
044174136 - "20 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister al/al
044174148 - "20 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister al/al
044174151 - "20 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister al/al
044174163 - "20 mg compresse rivestite con film" 280 compresse in blister al/al
044174175 - "40 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister al/al
044174187 - "40 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister al/al
044174199 - "40 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister al/al
044174201 - "40 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister al/al
044174213 - "40 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister al/al
044174225 - "40mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister al/al
044174237 - "40 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister al/al
044174249 - "40 mg compresse rivestite con film" 280 compresse in blister al/al

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

17 Giugno 2016

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
*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).*