

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS 20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film  
Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS 20 mg/25 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS 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 HCS 20 mg/25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di olmesartan medoxomil e 25 mg di idroclorotiazide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film da bianche a biancastre, rotonde, biconvesse, con inciso su un lato della compressa il marchio C1; diametro della compressa: 9 mm.

20 mg/25 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film da bianche a biancastre, ovali, biconvesse, con inciso su un lato della compressa il marchio C2; dimensioni 12 mm x 6 mm.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS 20 mg/12,5 mg e 20 mg/25 mg associazione fissa è indicata negli adulti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con olmesartan medoxomil da solo.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### **Adulti**

Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS non deve essere impiegato come terapia iniziale, ma è indicato in quei pazienti in cui la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con 20 mg di olmesartan medoxomil da solo. Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS è somministrato una volta al giorno con o senza cibo.

Quando clinicamente appropriato, può essere considerato il passaggio diretto dalla monoterapia con 20 mg di

olmesartan medoxomil alla terapia con l'associazione fissa, tenendo in considerazione che l'effetto antipertensivo di olmesartan medoxomil è massimo dopo circa 8 settimane dall'inizio della terapia (vedere paragrafo 5.1). Si raccomanda un aggiustamento della dose dei singoli componenti.

L'associazione di 20 mg olmesartan medoxomil/12,5 mg idroclorotiazide può essere somministrato a in quei pazienti nei quali la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata dalla terapia ottimale di olmesartan 20 mg da solo.

L'associazione di 20 mg olmesartan medoxomil/25 mg idroclorotiazide può essere somministrata in quei pazienti nei quali la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata da 20 mg olmesartan medoxomil/12,5 mg idroclorotiazide.

### **Anziani (65 anni di età e oltre)**

Negli anziani è raccomandato lo stesso dosaggio in combinazione che per gli adulti.

### **Compromissione renale**

Quando Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS viene somministrato in pazienti con compromissione renale da lieve a moderato (clearance della creatinina 30 – 60 ml/min) è raccomandato il monitoraggio periodico della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4). Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS è controindicato nei pazienti con compromissione della funzionalità renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3).

### **Compromissione epatica**

Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS 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, è raccomandata una dose iniziale di 10 mg di olmesartan medoxomil una volta al giorno e la dose massima non deve superare i 20 mg una volta al giorno.

Deve essere eseguito un attento monitoraggio della pressione arteriosa e della funzionalità renale nei pazienti con insufficienza epatica che assumono diuretici e/o altri agenti antipertensivi. Non vi è esperienza sull'uso di olmesartan medoxomil nei pazienti con grave compromissione epatica.

Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS non deve essere utilizzato in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.3, 5.2), colestasi e ostruzione biliare (vedere paragrafo 4.3).

### **Popolazione pediatrica**

La sicurezza e l'efficacia di Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS 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 quantità sufficiente di liquido (per es. un bicchiere d'acqua). La compressa non deve essere masticata e deve essere assunta alla stessa ora ogni giorno.

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad una qualunque sostanza derivata da sulfonamide (poiché idroclorotiazide è un medicinale derivato della sulfonamide).

- Compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min).
- Ipotassiemia refrattaria, iperpotassiemia, iponatriemia 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 HCS con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito o compromissione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Deplezione del volume intravascolare

Può verificarsi ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose, nei pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio causate da dosi elevate di diuretici, dieta iposodica, diarrea o vomito. Tali condizioni devono essere corrette prima della somministrazione della combinazione di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide.

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

Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzionalità renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad esempio pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con altri medicinali che influenzano questo sistema è stato associato ad ipotensione acuta, azotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta.

##### Ipertensione renovascolare

Esiste un aumento del rischio di ipotensione grave e insufficienza renale in pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria afferente al singolo rene funzionante, trattati con medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone.

##### Compromissione renale e trapianto renale

La combinazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide non deve essere usata in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Non è necessario un adattamento della dose nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina  $\geq$  30 ml/min e < 60 ml/min).

Tuttavia, in alcuni pazienti la combinazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide può essere somministrata con cautela ed è raccomandato un periodico monitoraggio del potassio sierico, della creatinina e dei livelli di acido urico. L'azotemia associata a tiazidici diuretici può verificarsi nei pazienti con compromissione renale. Se si evidenzia una progressiva compromissione renale, è necessaria una attenta rivalutazione della terapia, prendendo in considerazione una data di sospensione della terapia con diuretici. Non c'è esperienza nella somministrazione della combinazione di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide nei pazienti che hanno subito un recente trapianto di rene.

##### Compromissione epatica

Non c'è esperienza di utilizzo di olmesartan medoxomil in pazienti con grave compromissione epatica. Inoltre, lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico durante la terapia con tiazidici possono portare ad un coma epatico nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica o malattia epatica progressiva. Pertanto si deve prestare attenzione nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.2). È controindicato l'uso della combinazione di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide nei pazienti con compromissione epatica grave, colestasi ed ostruzione biliare (vedere paragrafi 4.3, 5.2).

Stenosi della valvola aortica e mitrale; cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

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

Iperaldosteronismo primario

Generalmente i pazienti con iperaldosteronismo primario non rispondono ai farmaci antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso della combinazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide non è raccomandato in questi pazienti.

Effetto metabolico ed endocrino

La terapia con tiazidici può interferire con la tolleranza al glucosio. Nei pazienti diabetici può essere richiesto un adattamento del dosaggio di insulina o di ipoglicemizzanti orali (vedere paragrafo 4.5). Il diabete mellito latente può diventare manifesto durante la terapia con tiazidici.

Un aumento dei livelli di colesterolo e trigliceridi sono effetti indesiderati noti associati alla terapia con diuretici tiazidici.

Può verificarsi iperuricemia e la gotta può portare in alcuni pazienti a rivedere una terapia con tiazidici.

Squilibrio elettrolitico

Come per qualsiasi paziente in trattamento con diuretici, deve essere effettuato il controllo periodico degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati.

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono causare squilibrio idro-elettrolitico (inclusa ipopotassiemia, iponatriemia e alcalosi ipocloremica). I segni di allarme di squilibrio idro-elettrolitico sono secchezza della bocca, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali come nausea o vomito (vedere paragrafo 4.8).

Il rischio di ipopotassiemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti con diuresi abbondante, in pazienti che assumono una inadeguata quantità orale di elettroliti e nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).

Al contrario, a causa dell'antagonismo dei recettori dell'angiotensina II (AT1) attraverso la componente olmesartan medoxomil della combinazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide può verificarsi iperpotassiemia, soprattutto in presenza di compromissione renale e/o insufficienza cardiaca e diabete mellito. Si raccomanda un monitoraggio adeguato del potassio sierico nei pazienti a rischio. Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio e altri medicinali che possono aumentare i livelli sierici di potassio (ad esempio eparina) deve essere co-somministrato con cautela con olmesartan medoxomil / idroclorotiazide (vedere paragrafo 4.5).

Non ci sono evidenze che olmesartan medoxomil riduca o prevenga l'iponatriemia indotta da diuretici. Il deficit di cloruri è generalmente lieve e solitamente non richiede trattamento.

I tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e causare un aumento intermittente e lieve del calcio sierico in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio. L'ipercalcemia può essere la prova di iperparatiroidismo latente. I tiazidici devono essere sospesi prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

I tiazidici hanno dimostrato di aumentare l'escrezione urinaria di magnesio, che può risultare in ipomagnesiemia.

Iponatriemia da diluizione può verificarsi in pazienti edematosi nella stagione calda.

### Litio

Come per altri medicinali contenenti combinazione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e tiazidici, la somministrazione concomitante di olmesartan medoxomil / idroclorotiazide e litio non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

### Enteropatia simil- Sprue

In rari casi molto gravi, è stata segnalata pochi mesi o anni dopo l'inizio del trattamento diarrea cronica con perdita di peso sostanziale nei pazienti trattati con olmesartan, forse causata da una reazione di ipersensibilità ritardata localizzata. Le biopsie intestinali dei pazienti spesso hanno dimostrato atrofia dei villi. Se un paziente sviluppa questi sintomi durante il trattamento con olmesartan, si escludono altre eziologie. Si deve prendere in considerazione la sospensione di olmesartan medoxomil nei casi in cui non viene identificata nessun'altra eziologia. Nei casi in cui i sintomi scompaiono e viene confermata dalla biopsia una enteropatia simil- sprue, il trattamento con olmesartan non deve essere ripreso.

### Differenze etniche

Come tutti gli altri antagonisti del recettore dell'angiotensina II, l'effetto ipotensivo di olmesartan medoxomil è inferiore nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti non di razza nera, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di bassa renina nella popolazione ipertesa nera.

### Test antidoping

L'idroclorotiazide contenuta nei medicinali può produrre un risultato positivo al test antidoping.

### Gravidanza

Gli AIIRAs non devono essere assunti durante la gravidanza. A meno che la terapia continuativa con AIIRA sia considerata essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRAs deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

### Altro

In presenza di arteriosclerosi generalizzata, nei pazienti con cardiopatia ischemica e malattia cerebrovascolare ischemica c'è sempre un rischio che la diminuzione eccessiva di pressione del sangue possa determinare infarto del miocardio o ictus.

Le reazioni ipertensive all'idroclorotiazide possono verificarsi nei pazienti con o senza una storia di allergia o asma bronchiale, ma è più probabile nei pazienti con tale tipo di storia.

Sono state segnalate esacerbazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico con l'uso di diuretici tiazidici.

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa 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, questo deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e soggetto ad un frequente ed attento monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

### *Cancro della pelle non melanoma*

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

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

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### **Interazioni potenziali correlate ad olmesartan medoxomil e a idroclorotiazide:**

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

##### Litio:

Sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della tossicità durante la somministrazione concomitante di litio e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e, raramente, con gli antagonisti dell'angiotensina II. Inoltre, la clearance renale del litio è ridotta dai tiazidici e di conseguenza può aumentare il rischio di tossicità da litio. Pertanto, l'uso della combinazione di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide e litio non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4). Se l'uso dell'associazione fosse necessario, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

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

##### Baclofene:

Può verificarsi un potenziamento dell'effetto antipertensivo.

**Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)**

I FANS (compreso l'acido acetilsalicilico a dosi > 3 g/die e anche inibitori COX-2 e 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 (per es. pazienti disidratati o pazienti anziani

con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di antagonisti dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono la ciclo-ossigenasi può risultare in un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta, che di solito è reversibile.

Pertanto, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere tenuta in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia in combinazione e di seguito periodicamente.

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

#### Amifostina:

Può verificarsi un potenziamento dell'effetto antipertensivo.

#### Altri agenti antipertensivi:

L'effetto di abbassamento della pressione del sangue della combinazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide può essere aumentato dall'uso concomitante di altri medicinali antipertensivi.

#### Alcol, barbiturici, narcotici o antidepressivi:

Può verificarsi una potenziale ipotensione ortostatica.

### **Interazioni potenziali correlate ad olmesartan medoxomil:**

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

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

Sulla base dell'esperienza con l'uso di altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri medicinali che possono aumentare i livelli sierici di potassio (ad es. eparina, ACE-inibitori) può portare ad un aumento del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4). Se devono essere prescritti medicinali che influenzano i livelli di potassio in combinazione con olmesartan/idroclorotiazide, è raccomandato il monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio.

#### *Colesevelam agente sequestrante acidi biliari:*

La somministrazione concomitante di colesevelam cloridrato, agente sequestrante acidi biliari, riduce la concentrazione plasmatica del picco di esposizione e sistemica di olmesartan e riduce il t<sub>1/2</sub>. La somministrazione di olmesartan medoxomil almeno 4 ore prima di colesevelam cloridrato ha diminuito l'effetto di interazione farmacologica. Deve essere considerata la somministrazione di olmesartan medoxomil almeno 4 ore prima della dose di colesevelam cloridrato (vedere paragrafo 5.2).

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

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, bloccanti del recettore 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 con effetto RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

### ***Informazioni aggiuntive***



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

Olmesartan medoxomil non ha avuto effetto significativo sulla farmacocinetica o la farmacodinamica del warfarin o sulla farmacocinetica della digossina.

La co-somministrazione di olmesartan medoxomil con parvastatina non ha avuto effetti clinici rilevanti sulla farmacocinetica di entrambi i componenti in soggetti sani.

Olmesartan non ha avuto effetti inibitori clinicamente rilevanti *in vitro* sul citocromo umano P450 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4, e non ha avuto effetti di induzione o ne ha avuti minimi sulle attività del citocromo P450 del ratto. Non sono state rilevate interazioni tra olmesartan e prodotti medicinali metabolizzati dal sopramenzionato citocromo P 450.

### **Potenziali interazioni correlate a 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 co-somministrazione di altri medicinali associati alla perdita di potassio e ipopotassiemia (per es. altri diuretici risparmiatori di potassio, lassativi, corticosteroidi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica o derivati dell'acido salicilico). Tale uso concomitante non è pertanto raccomandato.

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

##### Sali di calcio:

I diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio a causa della ridotta escrezione. Se devono essere prescritti supplementi di calcio, devono essere monitorati i livelli sierici di calcio e di conseguenza adattato il dosaggio di calcio.

##### Colestiramina e resine di colestipolo:

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

##### Glicosidi digitalici:

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

##### Medicinali che influenzano le alterazioni dei livelli di potassio sierico:

È raccomandato il monitoraggio periodico dei livelli di potassio sierico ed ECG quando la combinazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide viene somministrata con medicinali che influenzano le alterazioni dei livelli di potassio sierico (ad esempio glicosidi digitalici e antiaritmici) e con i seguenti medicinali che inducono torsioni di punta (tachicardia ventricolare) (inclusi alcuni antiaritmici), ipopotassiemia come fattore predisponente alle torsioni di punta (tachicardia ventricolare):

- Antiaritmici di classe Ia (per es. chinidina, idroquinidina, disopiramide).
- Antiaritmici di classe III (per es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide).

- Alcuni antipsicotici (per es. tioridazine, cloropromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidol).
- Altri (per es. bepridil, cisapride, difemanile, eritromicina IV, alofantrina, mizolastina, pentamidina, sparfloxacin, terfenadina, vincamina IV).

Miorilassanti non-depolarizzanti (per es. tubocurarina):

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

Agenti anticolinergici (per es. atropina, biperiden):

Possono aumentare la biodisponibilità dei diuretici tiazidici riducendo la motilità gastrointestinale e la velocità di svuotamento dello stomaco.

Medicinali antidiabetici (agenti orali e insulina):

Il trattamento con tiazidici può influenzare la tolleranza al glucosio. Può essere richiesto l'adattamento della dose dei medicinali antidiabetici (vedere paragrafo 4.4).

Metformina:

La metformina deve essere usata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da un'eventuale insufficienza renale correlata ad idroclorotiazide.

Beta-bloccanti e diazossido:

L'effetto ipoglicemico di beta-bloccanti e diazossido può essere migliorato con i tiazidici.

Amine pressorie (per es. noradrenalina):

Può essere diminuito l'effetto delle amine pressorie.

Medicinali utilizzati per il trattamento della gotta (probenecid, sulfipirazione e allopurinolo):

Può essere necessario un adattamento della dose dei medicinali uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario un aumento del dosaggio di probenecid e sulfipirazione. La somministrazione concomitante di un tiazidico può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità ad allopurinolo.

Amantadina:

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

Agenti citotossici (per es. ciclofosfamide, metotressato):

I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale di medicinali citotossici e potenziare il loro effetto mielosoppressore.

Salicilati:

In caso di elevati dosaggi di salicilati, l'idroclorotiazide può aumentare l'effetto tossico dei salicilati sul sistema nervoso centrale.

Metildopa:

Sono stati segnalati casi isolati di anemia emolitica che si verifica durante l'uso concomitante di

idrocloreotiazide e metildopa.

#### Ciclosporine:

Il trattamento concomitante con ciclosporine può aumentare il rischio di iperuricemia e complicazioni della gotta.

#### Tetracicline:

Il trattamento concomitante con tetraciclina e tiazidici aumenta il rischio di un aumento dell'urea tetraciclina-dipendente. Questa interazione non è probabilmente applicabile alla doxiciclina.

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

#### Gravidanza (vedere paragrafo 4.3):

A causa degli effetti dei singoli componenti di questa associazione sulla gravidanza, l'uso della combinazione olmesartan medoxomil/idrocloreotiazide non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso della combinazione olmesartan medoxomil/idrocloreotiazide è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Olmesartan medoxomil*

L'uso di AIIRAs non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di AIIRAs è controindicato 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; comunque, un piccolo aumento del rischio non può essere escluso. Mentre non ci sono dati epidemiologici controllati sul rischio con AIIRAs, possono esistere rischi simili per questa classe di farmaci. A meno che la terapia con AIIRA sia considerata essenziale, pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con AIIRAs deve essere immediatamente interrotto e, se appropriata, deve essere iniziata una terapia alternativa.

L'esposizione alla terapia con AIIRA durante il secondo e terzo trimestre è nota per indurre tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardata ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia) (vedere paragrafo 5.3.).

In caso di esposizione ad AIIRAs si sono verificati a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente monitorati per ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Idrocloreotiazide*

C'è una esperienza limitata con idrocloreotiazide durante la gravidanza, soprattutto durante il primo trimestre. Gli studi su animali sono insufficienti.

L'idrocloreotiazide attraversa la placenta. Sulla base del meccanismo d'azione farmacologico di idrocloreotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la

perfusione feto-placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbi dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia.

Idroclorotiazide non deve essere utilizzata per l'edema gestazionale, ipertensione gestazionale o pre-eclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e ipo-perfusione placentare, senza un effetto benefico sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere utilizzato per l'ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza se non in rare situazioni in cui non può essere utilizzato nessun altro trattamento.

#### Allattamento:

##### *Olmesartan medoxomil*

Poiché non sono disponibili informazioni riguardo l'uso di Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS durante l'allattamento, Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS non è raccomandato e sono preferibili trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente quando si allatta un neonato o un bambino prematuro.

##### *Idroclorotiazide*

L'idroclorotiazide viene escreta nel latte materno in piccole quantità. I tiazidici ad alte dosi causano un'intensa diuresi che può inibire la produzione di latte.

Non è raccomandato l'uso di Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS durante l'allattamento.

Se Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS viene utilizzato durante l'allattamento, la dose deve essere mantenuta più bassa possibile.

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

La combinazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide può avere una minore o moderata influenza sulla capacità di guidare ed utilizzare macchinari. Occasionalmente possono verificarsi capogiri o stanchezza in pazienti che assumono una terapia antipertensiva, che possono compromettere la capacità di reagire.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse più comunemente segnalate durante il trattamento con la combinazione olmesartan medoxomil /idroclorotiazide sono mal di testa (2,9%), capogiri (1,9%) e stanchezza (1,0%).

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

Negli studi clinici che hanno coinvolto 1155 pazienti trattati con la combinazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide alle dosi di 20/12,5 mg o 20/25 mg e 466 pazienti trattati con placebo per un periodo superiore a 21 mesi, la frequenza complessiva di eventi avversi della terapia in combinazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide è risultata simile a quella con il placebo. Le interruzioni a causa di eventi avversi sono state simili per la terapia in combinazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide 20/12,5 mg – 20/25 mg (2%) e placebo (3%). La frequenza di eventi avversi complessiva con olmesartan medoxomil/idroclorotiazide, rispetto a placebo, sembrava essere correlata all'età (<65 anni *versus* ≥ 65 anni), sesso o razza anche se la frequenza di capogiri è risultata un po' aumentata nei pazienti di età ≥ 75 anni.

Inoltre, la sicurezza di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide come combinazioni ad alte dosi è stata investigata in studi clinici in 3709 pazienti che hanno ricevuto olmesartan medoxomil in combinazione con idroclorotiazide ad un dosaggio di 40 mg/12,5 mg and 40 mg/25 mg.

Le reazioni avverse da olmesartan medoxomil/idroclorotiazide in studi clinici, studi sulla sicurezza post-autorizzazione e segnalazioni spontanee, sono riassunte nella tabella seguente, così come le reazioni avverse dei singoli componenti olmesartan e idroclorotiazide sulla base del profilo di sicurezza noto di queste sostanze.

La seguente terminologia è stata utilizzata per classificare il verificarsi delle reazioni avverse: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1,000$ ,  $<1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$ ,  $<1/1,000$ ); molto raro ( $<1/10,000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

MedDRA Classificazione e per Sistemi e Organi	Reazioni avverse	Frequenza		
		Olmesartan medoxomil idroclorotiazide in combinazione	Olmesartan medoxomil	Idroclorotiazide
Infezioni ed infestazioni	Scialoadenite			Raro
Neoplasie benigne, maligne e non specificate (incluse cisti e polipi)	Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose) <sup>1</sup>			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	Reazione anafilattica		Non comune	Non comune
Patologie del metabolismo e della nutrizione	Anoressia			Non comune
	Glicosuria			Comune
	Ipercalcemia			Comune
	Ipercolesterolemia	Non comune		Molto comune
	Iperglicemia			Comune
	Iperpotassemia		Raro	
	Ipertrigliceridemia	Non comune	Comune	Molto comune
	Iperuricemia	Non comune	Comune	Molto comune
	Ipercloremia			Comune
	Alcalosi ipocloremica			Molto raro
	Ipopotassiemia			Comune
	Ipomagnesiemia			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/ stordimento	Comune	Comune	Comune
	Mal di testa	Comune	Comune	Raro
	Perdita di appetito			Non comune
	Parestesia			Raro
	Capogiro posturale	Non comune		
	Sonnolenza	Non comune		
	Sincope	Non comune		
Patologie dell'occhio	Diminuzione della lacrimazione			Raro
	Visione offuscata transitoria			Raro
	Peggioramento della miopia preesistente			Non comune
	Xantopsia			Raro
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini	Non comune	Non comune	Raro
Patologie cardiache	Angina pectoris		Non comune	
	Aritmia cardiaca			Raro
	Palpitazioni	Non comune		
Patologie vascolari	Embolia			Raro
	Ipotensione	Non comune	Raro	
	Vasculite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)			Raro
	Ipotensione ortostatica	Non comune		Non comune
	Trombosi			Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Bronchite		Comune	
	Tosse	Non comune	Comune	
	Dispnea			Raro
	Polmonite interstiziale			Raro
	Faringite		Comune	
	Edema polmonare			Raro
	Problemi respiratori			Non comune
	Rinite		Comune	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale	Non comune	Comune	Comune
	Costipazione			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 cutanee anafilattiche			Raro
	Edema angioneurotico	Raro	Raro	
	Reazioni simili al lupus eritematoso cutaneo			Raro
	Eczema	Non comune		
	Eritema			Non comune
	Esantema		Non comune	
	Reazioni di fotosensibilità			Non comune
	Prurito		Non comune	Non comune
	Porpora			Non comune
	Eritema	Non comune	Non comune	Non comune
	Riattivazione del lupus eritematoso cutaneo			Raro
	Necrosi epidermica tossica			Raro
	Orticaria	Raro	Non comune	Non comune
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Non comune		
	Artrite		Comune	
	Mal di schiena	Non comune	Comune	
	Spasmo muscolare	Non comune	Raro	
	Debolezza muscolare			Raro
	Mialgia	Non comune	Non comune	
	Dolore alle estremità	Non comune		
	Paresi			Raro
Patologie renali e urinarie	Dolore scheletrico		Comune	
	Insufficienza renale acuta	Raro	Raro	
	Ematuria	Non comune	Comune	
	Nefrite interstiziale			Raro
	Insufficienza renale		Raro	
	Disfunzione renale			Raro
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Infezione del tratto urinario		Comune	
	Disfunzione erettile	Non comune		Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia	Comune	Non comune	
	Dolore addominale	Comune	Comune	
	Edema facciale		Non comune	
	Stanchezza	Comune	Common	
	Febbre			Raro
	Sintomi simil-influenzali		Comune	
	Letargia		Raro	
Malessere	Raro	Non comune		

	Dolore		Comune	
	Edema periferico	Comune	Comune	
	Debolezza	Non comune		
Esami diagnostici	Aumento dell'alanina amminotransferasi	Non comune		
	Aumento dell'aspartato amminotransferasi	Non comune		
	Aumento del calcio	Non comune		
	Aumento della creatinina	Non comune	Raro	Comune
	Aumento della creatininafosfochinasi		Comune	
	Aumento del glucosio	Non comune		
	Diminuzione dell'ematocrito	Raro		
	Diminuzione dell'emoglobina	Raro		
	Aumento dei lipidi	Non comune		
	Diminuzione del potassio	Non comune		
	Aumento del potassio	Non comune		
	Aumento dell'urea	Non comune	Comune	Comune
	Aumento dell'azotemia	Raro		
	Aumento dell'acido urico	Raro		
	Aumento della gamma glutamiltransferasi	Non comune		
Aumento degli enzimi epatici		Comune		

<sup>1</sup> 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 segnalati singoli casi di rabdomiolisi in associazione temporale con l'assunzione di antagonisti 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 [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili informazioni specifiche sugli effetti o sul trattamento del sovradosaggio della combinazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide. Il paziente deve essere attentamente monitorato, e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. La gestione dipende dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Il carbone attivo può essere utile nel trattamento del sovradosaggio. Devono essere controllati frequentemente elettroliti sierici e creatinina. In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina, e prontamente reintegrato con sali e liquidi.

Le più probabili manifestazioni di sovradosaggio di olmesartan medoxomil sono l'ipotensione e la tachicardia; può verificarsi anche bradicardia. Il sovradosaggio con idroclorotiazide è associato a deplezione



di elettroliti (ipopotassiemia, ipocloremia) e disidratazione causata da eccessiva diuresi. I segni e sintomi di sovradosaggio più comuni sono nausea e sonnolenza. L'ipopotassiemia può determinare spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi digitalici o di alcuni medicinali antiaritmici.

Non sono disponibili informazioni in merito alla dializzabilità di olmesartan o idroclorotiazide.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: diuretici e antagonisti del recettore dell'angiotensina II; codice ATC: C09DA08.

#### Meccanismo di azione/effetti farmacodinamici

Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS è una combinazione di un antagonista del recettore dell'angiotensina II, olmesartan medoxomil, e di un diuretico tiazidico, idroclorotiazide. La combinazione di queste due sostanze ha un effetto addizionale antipertensivo, che riduce la pressione del sangue maggiormente rispetto alle due componenti separate.

La dose giornaliera di Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS genera un efficace e graduale riduzione nella pressione del sangue durante l'intervallo terapeutico di 24 ore.

Olmesartan medoxomil è efficace per via orale, selettivo per il recettore angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>).

L'angiotensina II è l'ormone vasoattivo principale del sistema renina-angiotensina-aldosterone e gioca un ruolo significativo nella fisiopatologia dell'ipertensione. Gli effetti dell'angiotensina II includono vasocostrizione, stimolazione della sintesi e del rilascio di aldosterone, stimolazione cardiaca e riassorbimento renale di sodio. Olmesartan blocca il vasocostrittore e gli effetti aldosterone-secernenti dell'angiotensina II, bloccando il suo legame al recettore AT<sub>1</sub> nei tessuti tra cui muscolatura liscia vascolare e ghiandola surrenale. L'azione di olmesartan è indipendente dalla sorgente o dalla via di sintesi dell'angiotensina II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina II (AT<sub>1</sub>) determina in un aumento dei livelli plasmatici di renina e delle concentrazioni di angiotensina I e II, e una certa diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone.

Nell'ipotensione, olmesartan medoxomil provoca una duratura e dose dipendente riduzione della pressione arteriosa. Non c'è stata alcuna evidenza di ipotensione da prima dose, di tachifilassi durante il trattamento a lungo termine, o effetto rebound dopo la sospensione della terapia.

La mono-somministrazione giornaliera di olmesartan medoxomil fornisce una riduzione effettiva e regolare della pressione arteriosa durante l'intervallo di dosaggio di 24 ore. Il dosaggio giornaliero ha provocato riduzioni simili della pressione sanguigna come due somministrazioni al giorno alla stessa dose giornaliera totale.

Con trattamento continuo, la massima riduzione della pressione sanguigna viene raggiunta in 8 settimane dopo l'inizio della terapia, anche se una parte sostanziale degli effetti ipotensivi viene già osservato dopo 2 settimane di trattamento.

L'effetto di olmesartan sulla mortalità e morbilità non è ancora noto.

Lo studio Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) su 4447 pazienti con diabete tipo 2, normo-albuminuria e almeno un ulteriore fattore di rischio cardiovascolare, ha indagato se il trattamento con olmesartan potrebbe ritardare l'insorgenza della microalbuminuria. Durante la durata media di follow-up di 3,2 anni, i pazienti hanno ricevuto olmesartan o placebo in aggiunta ad altri agenti antipertensivi, ad eccezione di ACE-inibitori o ARBs.

Per l'endpoint primario, lo studio ha dimostrato una significativa riduzione del rischio nel tempo di insorgenza della microalbuminuria, a favore di olmesartan. Dopo adattamento per le differenze BP questa riduzione del rischio non era statisticamente significativa. L' 8,2% (178 su 2160) dei pazienti nel gruppo olmesartan e il 9,8% (210 su 2139) nel gruppo placebo ha sviluppato microalbuminuria.

Per gli endpoint secondari, gli 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 tassi simili per ictus non fatale (14 pazienti (0,6%) vs. 8 pazienti (0,4%)), non fatale infarto miocardico (17 pazienti (0,8%) vs 26 pazienti (1,2%)) e la mortalità non-cardiovascolare (11 pazienti (0,5%) vs 12 pazienti (0,5%)). La mortalità complessiva con olmesartan è stata numericamente aumentata (26 pazienti (1,2%) vs 15 pazienti (0,7%)), che è stata guidata soprattutto da un maggior numero di eventi cardiovascolari fatali.

Lo studio Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) ha studiato gli effetti di olmesartan sugli eventi renali e cardiovascolari in 577 pazienti diabetici randomizzati giapponesi e cinesi con diabete di tipo 2 conclamato. Durante un follow-up mediano di 3,1 anni, i pazienti hanno ricevuto olmesartan o placebo in aggiunta ad altri antipertensivi, compresi gli ACE-inibitori.

L'endpoint composito primario (tempo al primo evento del raddoppio della creatinina sierica, malattia renale allo stadio terminale, per tutte le cause 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 composito cardiovascolare secondario si è verificato in 40 pazienti trattati con olmesartan (14,2%) e 53 pazienti trattati con placebo (18,7%). Questo endpoint cardiovascolare composito comprendeva: morte cardiovascolare in 10 (3,5%) pazienti trattati con olmesartan rispetto al 3 (1,1%) trattati con placebo, la mortalità generale 19 (6,7%) contro il 20 (7,0%), ictus non fatale 8 (2,8%) rispetto a 11 (3,9%) e non fatale infarto miocardico 3 (1,1%) rispetto al 7 (2,5%), rispettivamente.

Idroclorotiazide è un diuretico tiazidico. Il meccanismo di effetto antipertensivo non è del tutto noto.

I tiazidici influenzano i meccanismi tubulari renali del riassorbimento di elettroliti, aumentando direttamente l'escrezione di sodio e cloruro in quantità approssimativamente equivalenti. L'azione diuretica di idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica e aumenta la secrezione di aldosterone, con conseguente incremento del potassio urinario e perdita di bicarbonato, e riduce il potassio sierico. Il legame renina-aldosterone è mediato da angiotensina II e quindi la co-somministrazione di un antagonista del recettore dell'angiotensina II tende a invertire la perdita di potassio associata a diuretici tiazidici. Con idroclorotiazide, la diuresi ha inizio a circa 2 ore e l'effetto di picco si verifica circa 4 ore dopo la somministrazione, mentre l'azione persiste per circa 6-12 ore.

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

### Efficacia e sicurezza clinica

La combinazione di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide produce una riduzione additive nella pressione del sangue che generalmente aumenta con la dose di ogni componente.

In studi controllati con placebo, la somministrazione delle combinazioni 20 mg/12,5 mg e 20 mg/25 mg di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide ha determinato riduzioni della pressione arteriosa sistolica/diastolica rispetto al placebo, rispettivamente di 12/7 mmHg e 16/9 mmHg.

L'età e il sesso non hanno avuto effetti clinici rilevanti sulla risposta al trattamento con la terapia in combinazione di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide

La somministrazione di 12,5 mg e 25 mg di idroclorotiazide in pazienti non adeguatamente controllati da olmesartan medoxomil 20 mg in monoterapia ha dato ulteriori riduzioni in 24 ore sulla pressione sistolica/diastolica, misurata nel monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa, rispettivamente di 7/5 mmHg e 12/7 mmHg, in confronto alla monoterapia basale con olmesartan medoxomil. Le ulteriori riduzioni medie della pressione sistolica/diastolica a valle rispetto al basale, misurata convenzionalmente, sono risultate rispettivamente 11/10 mmHg e 16/11 mmHg.

L'efficacia della terapia combinata di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide è stata mantenuta nella terapia a lungo termine (un anno). L'interruzione della terapia con olmesartan medoxomil, con o senza la terapia concomitante con idroclorotiazide, non ha determinato un effetto rebound sull'ipertensione.

Gli effetti della combinazione fissa di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide sulla mortalità e la morbilità cardiovascolare non sono attualmente noti.

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS):  
Due grandi studi randomizzati 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 in combinazione di un ACE inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto su pazienti con una storia di malattia cardiovascolare e cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 accompagnato da un evidente danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio su pazienti con diabete mellito di tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno mostrato effetti benefici su esiti renali e/o cardiovascolari e sulla mortalità, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, insufficienza renale acuta e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Date le loro proprietà farmacodinamiche simili, questi risultati sono rilevanti anche per altri ACE inibitori e i bloccanti del recettore dell'angiotensina II.

Gli ACE inibitori e i bloccanti del recettore dell'angiotensina II non devono pertanto essere utilizzati in concomitanza nei 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 dell'aggiunta di aliskiren ad una terapia standard con un ACE inibitore o un bloccante del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia cronica renale, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumento del rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus erano entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati segnalati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Cancro cutaneo non melanoma:

Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa  $\geq 50.000$  mg) è stato associato a un OR (odds ratio) adattato 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 adattato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato ( $\sim 25.000$  mg) e fino a 7,7 (5,7- 10,5) con la massima dose cumulativa assunta ( $\sim 100.000$  mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento e distribuzione

#### Olmesartan medoxomil:

Olmesartan medoxomil è un profarmaco. Esso viene rapidamente convertito nel metabolita farmacologicamente attivo, olmesartan, da parte delle esterasi nella mucosa intestinale e nel sangue portale durante l'assorbimento dal tratto gastrointestinale. Non è stato rilevato olmesartan medoxomil integro o la catena laterale intatta di medoxomil nel plasma o negli escrementi. La biodisponibilità assoluta media di olmesartan da una formulazione in compresse è stata del 25,6%.

Il picco medio di concentrazione plasmatica ( $C_{max}$ ) di olmesartan è stato raggiunto entro circa 2 ore dopo dosaggio orale con olmesartan medoxomil, e la concentrazione plasmatica di olmesartan è aumentata approssimativamente in modo lineare con un aumento della dose singola orale fino a circa 80 mg.

Il cibo ha avuto un effetto minimo sulla biodisponibilità di olmesartan e pertanto olmesartan medoxomil può essere somministrato con o senza cibo.

Non sono state osservate differenze rilevanti nella farmacocinetica dell'olmesartan correlate al genere.

Olmesartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche (99,7%), ma le potenziali interazioni di spostamento del legame clinicamente significativo con le proteine tra olmesartan e altri farmaci somministrati in concomitanza e fortemente legati è bassa (come confermato dalla mancanza di un'interazione clinicamente significativa tra olmesartan e warfarin). Il legame di olmesartan con le cellule del sangue è trascurabile. Il volume medio di distribuzione dopo somministrazione per via endovenosa è basso (16-29 l).

#### Idroclorotiazide:

A seguito di somministrazione orale della combinazione di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide, il tempo medio del picco di concentrazioni di idroclorotiazide è stato di 1,5 fino a 2 due ore dopo il trattamento. L'idroclorotiazide si lega per il 68% alle proteine plasmatiche ed il volume di distribuzione apparente è 0,83 – 1,14 l/kg.

### Biotrasformazione ed eliminazione

### Olmesartan medoxomil:

La clearance plasmatica totale di olmesartan era tipicamente 1,3 l/h (CV, 19%) ed è stata relativamente lenta rispetto al flusso sanguigno epatico (circa 90 l/h). A seguito di una singola dose orale di <sup>14</sup>C-marcato, il 10 - 16% della radioattività somministrata è stata escreta nelle urine (la grande maggioranza entro 24 ore dalla somministrazione) e il resto della radioattività riscontrata è stata escreta con le feci. Sulla base della disponibilità sistemica del 25,6%, si può calcolare che l'olmesartan assorbito viene controllato da entrambi escrezione renale (circa 40%) ed escrezione epatobiliare (circa 60%). Tutta la radioattività riscontrata è stata identificata come olmesartan. Non è stato rilevato nessun altro metabolita significativo. Il riciclo enteroepatico di olmesartan è minimo. Dal momento che una grande percentuale di olmesartan è escreta per via biliare, è controindicato l'uso in pazienti con ostruzione biliare (vedere paragrafo 4.3).

L'emivita terminale di eliminazione di olmesartan varia tra 10 e 15 ore dopo dosaggi orali multipli. Lo steady state è stato raggiunto dopo le prime poche dosi e non è risultato evidente nessun ulteriore accumulo dopo 14 giorni di dosi ripetute. La clearance renale è stata approssimativamente di 0,5 - 0,7 l/h e risultata indipendente dalla dose.

### Idroclorotiazide:

Idroclorotiazide non è metabolizzata nell'uomo e viene escreta quasi interamente in forma non modificata nell'urina.

Circa il 60% della dose orale viene eliminata come forma non modificata entro 48 ore. La clearance renale è di circa 250 - 300 ml/min. L'emivita terminale di eliminazione di idroclorotiazide è di 10 - 15 ore.

### La combinazione di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide

La disponibilità sistemica di idroclorotiazide è ridotta di circa il 20% quando co-somministrato con olmesartan medoxomil, ma questa modesta diminuzione non ha alcuna rilevanza clinica. La cinetica di olmesartan non è influenzata dalla co-somministrazione con idroclorotiazide.

## **Farmacocinetica nelle popolazioni speciali**

### *Anziani (65 anni di età e oltre):*

Nei pazienti ipertesi, l'AUC di olmesartan allo steady state era aumentata di circa il 35% negli anziani (65 - 75 anni) e di circa il 44% nelle persone più anziane ( $\geq 75$  anni) in confronto con gruppi di pazienti di età inferiore (vedere paragrafo 4.2).

Dati limitati hanno suggerito che la clearance sistemica dell'idroclorotiazide è ridotta negli anziani sia sani che ipertesi in confronto a giovani volontari sani.

### *Insufficienza renale:*

Nei pazienti con insufficienza renale, l'AUC di olmesartan allo steady state è aumentata del 62%, 82% e del 179% nei pazienti con insufficienza renale lieve, moderata e grave, rispettivamente, in confronto ai controlli sani (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.4).

L'emivita di idroclorotiazide è prolungata nei pazienti con funzionalità renale compromessa.

### *Compromissione epatica:*

Dopo somministrazione singola per via orale, i valori di AUC di olmesartan erano rispettivamente il 6% e il 65% più alti nei pazienti con compromissione epatica lieve e moderata, rispetto ai loro corrispondenti controlli sani. La frazione non legata di olmesartan dopo 2 ore la somministrazione in soggetti sani, nei pazienti con compromissione epatica lieve e nei pazienti con compromissione epatica moderata era rispettivamente 0,26%, 0,34% e 0,41%.

A seguito di somministrazione ripetuta nei pazienti con insufficienza epatica moderata, l'AUC media di

olmesartan è risultata ancora superiore di circa il 65% rispetto ai controlli sani corrispondenti. La media dei valori di  $C_{max}$  di olmesartan sono risultati simili nei soggetti con insufficienza renale e in quelli sani.

I valori medi di  $C_{max}$  di olmesartan sono risultati simile sia nei soggetti con insufficienza epatica che in quelli sani. Olmesartan medoxomil non è stato valutato nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.2, 4.4).

L'insufficienza epatica non influenza significativamente la farmacocinetica dell'idroclorotiazide.

### **Interazioni farmacologiche**

*Colesevelam agente sequestrante degli acidi biliari:*

La somministrazione concomitante di 40 mg di olmesartan e 3750 mg di colesevelam cloridrato in soggetti sani ha comportato la riduzione del 28% nella  $C_{max}$  e la riduzione del 39% della AUC di olmesartan. Effetti minori di riduzione, 4% e 15%, rispettivamente nella  $C_{max}$  e nella 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% a prescindere dal fatto che fosse somministrato in concomitanza o 4 ore prima di colesevelam cloridrato (vedere paragrafo 4.5).

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

La potenziale tossicità della combinazione di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide è stata valutata in studi di tossicità orale a dose ripetuta per più di sei mesi nei ratti e nei cani.

Per quanto riguarda ciascuna delle singole sostanze e altri farmaci di questa classe, il principale organo bersaglio della tossicità della combinazione era il rene. La combinazione di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide ha indotto cambiamenti della funzionalità renale (incrementi di azoto ureico nel siero e della creatinina sierica). Alti dosaggi hanno causato la degenerazione tubulare e la rigenerazione dei reni di ratti e cani, probabilmente attraverso un cambiamento nell'emodinamica renale (ridotta perfusione renale derivante da ipotensione con ipossia tubolare e degenerazione delle cellule tubulari). Inoltre, olmesartan medoxomil/idroclorotiazide ha causato una diminuzione dei parametri delle cellule del sangue (eritrociti, emoglobina ed ematocrito) e una riduzione del peso cuore nei ratti.

Questi effetti sono stati osservati anche per altri antagonisti del recettore AT1 e per gli ACE inibitori e sembra che siano state indotte dall'azione farmacologica di alti dosaggi di olmesartan medoxomil e sembra che non siano rilevanti per l'uomo alle dosi terapeutiche raccomandate.

Gli studi di genotossicità condotti utilizzando la combinazione di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide, nonché i singoli componenti non hanno mostrato alcun segno di una attività genotossica clinicamente rilevante.

Il potenziale cancerogeno della combinazione di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide non è stata indagata in quanto non vi era alcuna evidenza di effetti cancerogeni rilevanti per i due componenti individuali in condizioni di uso clinico.

Non c'è stata evidenza di teratogenicità nei topi o nei ratti trattati con la combinazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide. Come previsto da questa classe di medicinali, nei ratti è stata osservata tossicità fetale, come evidenziato da una significativa riduzione del peso corporeo fetale, quando trattati con olmesartan medoxomil/idroclorotiazide durante la gestazione (vedere paragrafi 4.3, 4.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## 6.1 Elenco degli eccipienti

### Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina

Magnesio stearato

Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione

### Rivestimento della compressa:

Titanio diossido

Talco

Alcol polivinilico

Macrogol 3000

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

3 anni

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters (OPA/Al/ foglio PVC, foglio Al): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 e 100 compresse rivestite con film in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non ci sono precauzioni particolari.

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

HCS bvba, H Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, Belgio

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

AIC n. 044232015 - "20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 044232027 - "20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 044232039 - "20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 044232041 - "20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232054 - "20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister OPA/Al/PVC/A  
AIC n. 044232066 - "20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232078 - "20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232080 - "20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232092 - "20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232104 - "20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232116 - "20 mg/25 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232128 - "20 mg/25 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232130 - "20 mg/25 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232142 - "20 mg/25 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232155 - "20 mg/25 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232167 - "20 mg/25 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232179 - "20 mg/25 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232181 - "20 mg/25 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232193 - "20 mg/25 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232205 - "20 mg/25 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

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

Data della prima autorizzazione: 18/02/2017

Data del rinnovo più recente:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**



## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS 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 HCS 40 mg/25 mg compresse rivestite con film

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

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film da bianche a biancastre, rotonde, con bordo smussato, con inciso su un lato della compressa il marchio C3; diametro della compressa: 12 mm.

40 mg/25 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film da bianche a biancastre, ovali, biconvesse, con incisioni su entrambi i lati; dimensioni 15 mm x 8 mm. La linea di incisione serve solo a facilitare la rottura per la deglutizione e non per dividere la compressa in dosi uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale.

Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg associazione fissa è indicata negli adulti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con 40 mg di olmesartan medoxomil da solo.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

#### **Adulti**

La dose raccomandata di Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg è di 1 compressa al giorno.

Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS 40 mg/12,5 mg deve essere somministrato nei pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con 40 mg di olmesartan medoxomil da solo.

Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS 40 mg/25 mg può essere somministrato in pazienti la cui pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con dosi fisse di Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS 40 mg/12,5 mg.

Per convenienza, i pazienti che ricevono olmesartan medoxomil e idroclorotiazide da compresse separate possono passare alle compresse di Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg che contengono la stessa dose dei due componenti.

Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg può essere assunto con o senza cibo.

### **Anziani (65 anni di età e oltre)**

Negli anziani è raccomandato lo stesso dosaggio in combinazione che per gli adulti.

La pressione del sangue deve essere strettamente controllata.

### **Compromissione renale**

Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS è controindicato nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 mL/min).

La dose massima di olmesartan medoxomil nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a moderata (clearance della creatinina di 30 – 60 mL/min) è 20 mg di olmesartan medoxomil una volta al giorno, a causa della limitata esperienza di dosaggi più alti in questo gruppo di pazienti, ed è consigliato il monitoraggio periodico.

Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg è pertanto controindicato in tutti i gradi di compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

### **Compromissione epatica**

Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg devono essere usati con cautela nei pazienti con lieve compromissione epatica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

È consigliato uno stretto monitoraggio della pressione del sangue e della funzionalità renale nei pazienti con funzionalità epatica ridotta che stanno assumendo diuretici e/o altri agenti antipertensivi. Nei pazienti con compromissione epatica moderata, è raccomandata una dose iniziale di 10 mg di olmesartan medoxomil una volta al giorno e la dose massima non deve superare i 20 mg una volta al giorno.

Non c'è esperienza di olmesartan medoxomil nei pazienti con grave compromissione epatica.

Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg pertanto, non deve essere usato nei pazienti con compromissione epatica media e grave (vedere paragrafi 4.3, 5.2), così come nella colestasi ed ostruzione biliare (vedere paragrafo 4.3).

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione:

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

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad una qualunque sostanza derivata da sulfonamide (poiché idroclorotiazide è un medicinale derivato della sulfonamide).
- Compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)
- Ipotassiemia refrattaria, ipercaliemia, iponatriemia e iperuricemia sintomatica.
- Compromissione epatica da moderata a grave, colestasi e patologie biliari ostruttive (vedere paragrafo 5.2).
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito o compromissione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Deplezione del volume intravascolare

Può verificarsi ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima dose, nei pazienti con ipovolemia e/o deplezione di sodio causate da dosi elevate di diuretici, dieta iposodica, diarrea o vomito. Tali condizioni devono essere corrette prima della somministrazione della combinazione di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide

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

Nei pazienti il cui tono vascolare e la funzione renale dipendono prevalentemente dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ad esempio pazienti con grave insufficienza cardiaca congestizia o malattie renali, inclusa la stenosi dell'arteria renale), il trattamento con altri medicinali che influenzano questo sistema è stato associato ad ipotensione acuta, azotemia, oliguria o, raramente, insufficienza renale acuta.

#### Ipertensione renovascolare

Esiste un aumento del rischio di ipotensione grave e insufficienza renale in pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale o stenosi dell'arteria a un singolo rene funzionante, trattati con farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone.

#### Compromissione renale e trapianto renale

La combinazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide non deve essere usata in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min).

La dose massima di olmesartan medoxomil nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina di 30 – 60 ml/min) è 20 mg di olmesartan medoxomil una volta al giorno.

Tuttavia, in alcuni pazienti la combinazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide di 20 mg/12,5 mg e 20 mg/25 mg può essere somministrata con cautela ed è raccomandato un periodico monitoraggio del potassio sierico, della creatinina e dei livelli di acido urico. L'azotemia associata a tiazidici diuretici può verificarsi nei pazienti con compromissione renale. Se si evidenzia una progressiva compromissione renale, è necessaria una attenta rivalutazione della terapia, prendendo in considerazione una data di sospensione della terapia con diuretici.

La combinazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg è pertanto controindicata in tutte le fasi dell'insufficienza renale (vedere paragrafo 4.3).

Non c'è esperienza nella somministrazione della combinazione di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide nei pazienti che hanno subito un recente trapianto di rene.

#### Compromissione epatica

Non c'è esperienza in pazienti con grave compromissione epatica.

Nei pazienti con compromissione epatica moderata, la dose massima è di 20 mg di olmesartan medoxomil. Inoltre, lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico durante la terapia con tiazidici possono portare ad un coma epatico nei pazienti con funzionalità epatica compromessa o malattia epatica progressiva. Pertanto, è controindicato l'uso della combinazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide in pazienti con compromissione epatica moderata e grave, colestasi e ostruzione biliare (vedere paragrafi 4.3, 5.2). Si deve prestare attenzione nei pazienti con lieve compromissione renale (vedere paragrafo 4.2).

#### Stenosi della valvola aortica o mitrale; cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

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

#### Iperaldosteronismo primario

Generalmente i pazienti con iperaldosteronismo primario non rispondono ai farmaci antipertensivi che agiscono attraverso l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto, l'uso della combinazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide non è raccomandato in questi pazienti.

#### Effetto metabolico ed endocrino

La terapia con tiazidici può interferire con la tolleranza al glucosio. Nei pazienti diabetici dosaggio può essere richiesto l'adattamento della dose di insulina o degli ipoglicemizzanti orali (vedere paragrafo 4.5). Il diabete mellito latente può diventare manifesto durante la terapia con tiazidici.

Un aumento dei livelli di colesterolo e trigliceridi sono effetti indesiderati noti associate alla terapia con diuretici tiazidici.

Può verificarsi iperuricemia e la gotta può portare in alcuni pazienti a rivedere una terapia con tiazidici.

#### Squilibrio elettrolitico

Come per qualsiasi paziente in trattamento con diuretici, deve essere effettuato il controllo periodico degli elettroliti sierici ad intervalli appropriati.

I tiazidici, compresa l'idroclorotiazide, possono causare squilibrio idro-elettrolitico (inclusa ipopotassiemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica). I segni di allarme di squilibrio idro-elettrolitico sono secchezza della bocca, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali come nausea o vomito (vedere paragrafo 4.8).

Il rischio di ipopotassiemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti con diuresi abbondante, in pazienti che assumono una inadeguata quantità orale di elettroliti e nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).

Al contrario, a causa dell'antagonismo dei recettori dell'angiotensina II (AT1) attraverso la componente olmesartan medoxomil della combinazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide può verificarsi iperpotassiemia, soprattutto in presenza di compromissione renale e/o insufficienza cardiaca e diabete

mellito. Si raccomanda un monitoraggio adeguato del potassio sierico nei pazienti a rischio. Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio e altri medicinali che possono aumentare i livelli sierici di potassio (ad esempio eparina) deve essere co-somministrato con cautela con olmesartan medoxomil/idroclorotiazide (vedere paragrafo 4.5).

Non ci sono evidenze che olmesartan medoxomil riduca o prevenga l'iponatremia indotta da diuretici. Il deficit di cloruro è generalmente lieve e solitamente non richiede trattamento.

I tiazidici possono diminuire l'escrezione urinaria di calcio e causare un aumento intermittente e lieve del calcio sierico in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio. L'ipercalemia può essere la prova di iperparatiroidismo latente. I tiazidici devono essere sospesi prima di effettuare i test di funzionalità paratiroidea.

I tiazidici hanno dimostrato di aumentare l'escrezione urinaria di magnesio, che può risultare in ipomagnesiemia.

Iponatremia da diluizione può verificarsi in pazienti edematosi nella stagione calda.

### Litio

Come per altri medicinali contenenti combinazione di antagonisti del recettore dell'angiotensina II e tiazidici, la somministrazione concomitante di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide e litio non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

### Enteropatia

simil-Sprue

In rari casi molto gravi, è stata segnalata pochi mesi o anni dopo l'inizio del trattamento diarrea cronica con perdita di peso sostanziale nei pazienti trattati con olmesartan, forse causata da una reazione di ipersensibilità ritardata localizzata. Le biopsie intestinali dei pazienti spesso hanno dimostrato atrofia dei villi. Se un paziente sviluppa questi sintomi durante il trattamento con olmesartan, si escludono altre eziologie. Si deve prendere in considerazione la sospensione di olmesartan medoxomil nei casi in cui non viene identificata nessun'altra eziologia. Nei casi in cui i sintomi scompaiono e vien confermata dalla biopsia una enteropatia simil-Sprue, il trattamento con olmesartan non deve essere ripreso.

### Differenze

etniche

Come tutti gli altri antagonisti dell'angiotensina II, l'effetto ipotensivo di olmesartan medoxomil è inferiore nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti non di razza nera, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di bassa renina nella popolazione ipertesa nera.

### Test antidoping

L'idroclorotiazide contenuta nei medicinali può produrre un risultato positivo al test antidoping.

### Gravidanza

Gli AIIRAs non devono essere assunti durante la gravidanza. A meno che la terapia continuativa con AIIRA sia considerata essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con AIIRAs deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

### Altri

Come con qualsiasi agente ipertensivo, un'eccessiva diminuzione della pressione arteriosa in pazienti con cardiopatia ischemica e malattia cerebrovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

Le reazioni ipertensive all'idroclorotiazide possono verificarsi nei pazienti con o senza una storia di allergia o asma bronchiale, ma è più probabile nei pazienti con tale tipo di storia.

Sono state segnalate esacerbazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico con l'uso di diuretici tiazidici.

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore angiotensina II o aliskiren aumentano il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore 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, questo deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e soggetto ad un frequente ed attento monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

#### *Cancro della pelle non melanoma*

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

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

##### **Interazioni potenziali correlate ad olmesartan medoxomil e a idroclorotiazide:**

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

###### Litio:

Sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche di litio e della tossicità durante la somministrazione concomitante di litio e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e, raramente, con gli antagonisti dell'angiotensina II. Pertanto, l'uso della combinazione di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide e litio non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4). Se l'uso dell'associazione fosse necessario, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio.

### ***Uso concomitante che richiede precauzione***

#### **Baclofen:**

Può verificarsi un potenziamento dell'effetto antipertensivo.

#### **Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)**

I FANS (compreso l'acido acetilsalicilico a dosi > 3 g/die e anche inibitori COX-2 e FANS non selettivi) possono ridurre l'effetto antipertensivo dei diuretici tiazidici e degli antagonisti dell'angiotensina II.

In alcuni pazienti con compromissione della funzionalità renale (per es. pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di antagonisti dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono la ciclo-ossigenasi può risultare in un ulteriore deterioramento della funzionalità renale, inclusa una possibile insufficienza renale acuta, che di solito è reversibile.

Pertanto, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere presa in considerazione il monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia in combinazione e di seguito periodicamente.

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

#### **Amifostine:**

Può verificarsi un potenziamento dell'effetto antipertensivo.

#### **Altri agenti antipertensivi:**

L'effetto di abbassamento della pressione del sangue della combinazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide può essere aumentato dall'uso concomitante di altri medicinali antipertensivi.

#### **Alcol, barbiturici, narcotici o antidepressivi:**

Può verificarsi una potenziale ipotensione ortostatica.

### **Interazioni potenziali correlate ad olmesartan medoxomil:**

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

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

Sulla base dell'esperienza con l'uso di altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina, l'uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri medicinali che possono aumentare i livelli sierici di potassio (ad es. eparina, ACE-inibitori) può portare ad un aumento del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4). Se devono essere prescritti medicinali che influenzano i livelli di potassio in combinazione con olmesartan/idroclorotiazide, è raccomandato il monitoraggio dei livelli plasmatici di potassio.

#### ***Colesevelam agente sequestrante acidi biliari:***

La somministrazione concomitante di colesevelam cloridrato, agente sequestrante acidi biliari, riduce la concentrazione plasmatica del picco di esposizione e sistemica di olmesartan e riduce il t<sub>1/2</sub>. La somministrazione di olmesartan medoxomil almeno 4 ore prima di colesevelam cloridrato ha diminuito l'effetto di interazione farmacologica. Deve essere considerata la somministrazione di olmesartan medoxomil almeno 4 ore prima della dose colesevelam cloridrato (vedere paragrafo 5.2).

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

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, bloccanti del recettore 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 con effetto RAAS effetto (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

### **Informazioni aggiuntive**

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

Olmesartan medoxomil non ha avuto effetto significativo sulla farmacocinetica o la farmacodinamica del warfarin o sulla farmacocinetica della digossina.

La co-somministrazione di olmesartan medoxomil con parvastatina non ha avuto effetti clinici rilevanti sulla farmacocinetica di entrambi i componenti in soggetti sani.

Olmesartan non ha avuto effetti inibitori clinicamente rilevanti *in vitro* sul citocromo umano P450 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4, e non ha avuto effetti di induzione o ne ha avuti minimi sulle attività del citocromo P450 del ratto. Quindi non sono stati condotti studi di interazione *in vivo* con noti inibitori del citocromo P450 e induttori, e non si aspettano interazioni clinicamente rilevanti tra olmesartan e farmaci metabolizzati dai suddetti enzimi del citocromo P450.

### **Potenziali interazioni correlate a 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 co-somministrazione di altri medicinali associati alla perdita di potassio e ipopotassiemia (per es. altri diuretici risparmiatori di potassio, lassativi, corticosteroidi, ACTH, amfotericina, carbenoxolone, penicillina G sodica o derivati dell'acido salicilico). Tale uso concomitante non è pertanto raccomandato.

#### **Uso concomitante che richiede precauzione**

##### Sali di calcio:

I diuretici tiazidici possono aumentare i livelli sierici di calcio a causa della ridotta escrezione. Se devono essere prescritti supplementi di calcio, devono essere monitorati i livelli sierici di calcio e di conseguenza adattato il dosaggio di calcio.

##### Colestiramina e resine di colestipolo:

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

##### Glicosidi digitalici:

L'ipopotassiemia o l'ipomagnesiemia indotta dai tiazidici possono favorire l'insorgenza di aritmie cardiache



indotte dalla digitale.

#### Medicinali che influenzano le alterazioni dei livelli di potassio sierico:

È raccomandato il monitoraggio periodico dei livelli di potassio sierico ed ECG quando la combinazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide viene somministrata con medicinali che influenzano le alterazioni dei livelli di potassio sierico (ad esempio glicosidi digitalici e antiaritmici) e con i seguenti medicinali che inducono torsioni di punta (tachicardia ventricolare) (inclusi alcuni anti-aritmici), ipopotassiemia come fattore predisponente alle torsioni di punta (tachicardia ventricolare):

- Antiaritmici di classe Ia (per es. chinidina, idroquinidina, disopiramide).
- Antiaritmici di classe III (per es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide).
- Alcuni antipsicotici (per es. tioridazine, cloropromazina, levomepromazina, trifluoperazina, ciamemazina, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, aloperidolo, droperidol).
- Altri (per es. bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina IV, alofantrina, mizolastin, pentamidina, sparfloxacin, terfenadina, vincamina IV).

#### Miorilassanti non-depolarizzanti (per es. tubocurarina):

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

#### Agenti anticolinergici (per es. atropina, biperiden):

Possono aumentare la biodisponibilità dei diuretici tiazidici riducendo la motilità gastrointestinale e la velocità di svuotamento dello stomaco.

#### Medicinali antidiabetici (agenti orali e insulina):

Il trattamento con tiazidici può influenzare la tolleranza al glucosio. Può essere richiesto l'adattamento della dose dei medicinali antidiabetici (vedere paragrafo 4.4).

#### Metformina:

La metformina deve essere usata con cautela a causa del rischio di acidosi lattica indotta da un possibile insufficienza renale correlata ad idroclorotiazide.

#### Beta-bloccanti e diazossido:

L'effetto ipoglicemico di beta-bloccanti e diazossido può essere migliorato con i tiazidici.

#### Amine pressorie (per es. noradrenalina):

Può essere diminuito l'effetto delle amine pressorie.

#### Medicinali utilizzati per il trattamento della gotta (probenecid, sulfipirazione e allopurinolo):

Può essere necessario un adattamento della dose dei medicinali uricosurici in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli sierici di acido urico. Può essere necessario un aumento del dosaggio di probenecid e sulfipirazione. La somministrazione concomitante di un tiazidico può aumentare l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità ad allopurinolo.

#### Amantadina:

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

#### Agenti citotossici (per es. ciclofosfamide, metotressato):

I tiazidici possono ridurre l'escrezione renale di medicinali citotossici e potenziare il loro effetto mielosoppressore.

#### Salicilati:

In caso di elevati dosaggi di salicilati, l'idroclorotiazide può aumentare l'effetto tossico dei salicilati sul sistema nervoso centrale.

#### Metildopa:

Sono stati segnalati casi isolate di anemia emolitica che si verifica durante l'uso concomitante di idroclorotiazide e metildopa.

#### Ciclosporine:

Il trattamento concomitante con ciclosporine può aumentare il rischio di iperuricemia e complicazioni della gotta.

#### Tetracicline:

Il trattamento concomitante con tetraciclina e tiazidici aumenta il rischio di un aumento dell'urea tetraciclina-dipendente. Questa interazione non è probabilmente applicabile alla doxiciclina.

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

#### Gravidanza (vedere paragrafo 4.3):

A causa degli effetti dei singoli componenti di questa associazione sulla gravidanza, l'uso di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Olmесartan medoxomil*

L'uso di AIIRAs non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di AIIRAs è controindicato 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; comunque, un piccolo aumento del rischio non può essere escluso. Mentre non ci sono dati epidemiologici controllati sul rischio con AIIRAs, possono esistere rischi simili per questa classe di farmaci. A meno che la terapia con AIIRA sia considerata essenziale, pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con AIIRAs deve essere immediatamente interrotto e, se appropriata, deve essere iniziata una terapia alternativa.

L'esposizione alla terapia con AIIRA durante il secondo e terzo trimestre è nota per indurre tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardata ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperpotassiemia). (vedere paragrafo 5.3.).

In caso di esposizione ad AIIRAs si sono verificati a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto AIIRA devono essere attentamente monitorati per ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Idroclorotiazide*

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

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

Idroclorotiazide non deve essere utilizzato per l'edema gestazionale, ipertensione gestazionale o pre-eclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e ipoperfusione placentare, senza un effetto benefico sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere utilizzato per l'ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza se non in rare situazioni in cui non può essere utilizzato nessun altro trattamento

#### Allattamento:

##### *Olmesartan medoxomil*

Poiché non sono disponibili informazioni riguardo l'uso di Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS durante l'allattamento, Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS non è raccomandato e sono preferibili trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente quando si allatta un neonato o un bambino prematuro.

##### *Idroclorotiazide*

L'idroclorotiazide viene escreta nel latte materno in piccole quantità. I tiazidici ad alte dosi causano un'intensa diuresi che può inibire la produzione di latte.

Non è raccomandato l'uso di Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS durante l'allattamento. Se Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS viene utilizzato durante l'allattamento, la dose deve essere mantenuta più bassa possibile.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare ed utilizzare macchinari**

La combinazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg può avere una minore o moderata influenza sulla capacità di guidare ed utilizzare macchinari. Occasionalmente possono verificarsi capogiri o stanchezza in pazienti che assumono una terapia antipertensiva, che possono compromettere la capacità di reagire.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse più comunemente segnalate durante il trattamento con la combinazione olmesartan medoxomil /idroclorotiazide 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg sono mal di testa (2,9%), capogiri (1,9%) e stanchezza (1,0%).

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

La sicurezza di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg è stata investigata in studi clinici in 3709 pazienti che hanno ricevuto olmesartan medoxomil in combinazione con idroclorotiazide.

Ulteriori reazioni avverse riportate con la combinazione a dose fissa di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide nei dosaggi inferiori a 20 mg / 12,5 mg e 20 mg/25 mg possono essere potenziali reazioni avverse con olmesartan medoxomil/ idroclorotiazide 40 mg / 12,5 mg e 40 mg / 25 mg.

Le reazioni avverse da olmesartan medoxomil/idroclorotiazide in studi clinici, studi sulla sicurezza post-autorizzazione e segnalazioni spontanee, sono riassunte nella tabella seguente, così come le reazioni avverse dei singoli componenti olmesartan e idroclorotiazide sulla base del profilo di sicurezza noto di queste sostanze.

La seguente terminologia è stata utilizzata per classificare il verificarsi delle reazioni avverse: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ); molto raro ( $<1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

MedDRA Classificazioni e per Sistemi e Organi	Reazioni avverse	Frequenza		
		Olmesartan medoxomil idroclorotiazide in combinazione	Olmesartan medoxomil	Idroclorotiazide
Infezioni ed infestazioni	Scialoadenite			Raro
Neoplasie benigne, maligne e non specificate (incluse cisti e polipi)	Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose) <sup>1</sup>			Non nota
Patologie del sistema emolinfopoieti co	Anemia aplastica			Raro
	Depressione midollare			Raro
	Anemia emolitica			Raro
	Leucopenia			Raro
	Neutropenia/ Agranulocitosi			Raro
	Trombocitopenia		Non comune	Raro
Disturbi del sistema immunitario	Reazione anafilattica		Non comune	Non comune
Patologie del metabolismo e della nutrizione	Anoressia			Non comune
	Glicosuria			Comune
	Ipercalcemia			Comune
	Ipercolesterolemia	Non comune		Molto comune
	Iperglicemia			Non comune
	Iperpotassiemia		Raro	
	Ipertrigliceridemia	Non comune	Comune	Molto comune
	Iperuricemia	Non comune	Comune	Molto comune
	Ipercloremia			Comune
	Alcalosi ipocloremica			Molto raro

	Ipotassiemia			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/stordimento	Comune	Comune	Comune
	Mal di testa	Comune	Comune	Raro
	Perdita di appetito			Non comune
	Parestesia			Raro
	Capogiro posturale	Non comune		
	Sonnolenza	Non comune		
Sincope	Non comune			
Patologie dell'occhio	Diminuzione della lacrimazione			Raro
	Visione offuscata transitoria			Raro
	Peggioramento della miopia preesistente			Non comune
	Xantopsia			Raro
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Vertigini	Non comune	Non comune	Raro
Patologie cardiache	Angina pectoris		Non comune	
	Aritmia cardiaca			Raro
	Palpitazioni	Non comune		
Patologie vascolari	Embolia			Raro
	Ipotensione	Non comune	Raro	
	Vasculite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)			Raro
	Ipotensione ortostatica	Non comune		Non comune
	Trombosi			Raro
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Bronchite		Comune	
	Tosse	Non comune	Comune	
	Dispnea			Raro
	Polmonite interstiziale			Raro
	Faringite		Comune	
	Edema polmonare			Raro
	Problemi respiratori			Non comune
	Rinite		Comune	
Patologie gastrico-intestinali	Dolore addominale	Non comune	Comune	Comune
	Costipazione			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			Rare
	Ittero (ittero colestatico intraepatico)			Raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Dermatite allergica		Non comune	
	Reazioni cutanee anafilattiche			Raro
	Edema angioneurotico	Raro	Raro	
	Reazioni simile al lupus eritematoso cutaneo			Raro
	Eczema	Non comune		
	Eritema			Non comune
	Esantema		Non comune	
	Reazioni di fotosensibilità			Non comune
	Prurito		Non comune	Non comune
	Porpora			Non comune
	Eritema	Non comune	Non comune	Non comune
	Riattivazione del lupus eritematoso cutaneo			Raro
	Necrosi epidermica tossica			Raro
	Orticaria	Raro	Non comune	Non comune
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia	Non comune		
	Artrite		Comune	
	Mal di schiena	Non comune	Comune	
	Spasmo muscolare	Non comune	Raro	
	Debolezza muscolare			Raro
	Mialgia	Non comune	Non comune	
	Dolore alle estremità	Non comune		
	Paresi			Raro
	Dolore scheletrico		Comune	
Patologie renali e urinarie	Insufficienza renale acuta	Raro	Raro	
	Ematuria	Non comune	Comune	
	Nefrite interstiziale			Raro
	Insufficienza renale		Raro	
	Disfunzione renale			Raro
	Infezione del tratto urinario		Comune	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Disfunzione erettile	Non comune		Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla	Astenia	Comune	Non comune	
	Dolore addominale	Comune	Comune	
	Edema facciale		Non comune	
	Stanchezza	Comune	Common	
	Febbre			Raro

sede di somministrazione	Sintomi simil-influenzali		Comune	
	Letargia		Rare	
	Malessere	Raro	Non comune	
	Dolore		Comune	
	Edema periferico	Comune	Comune	
	Debolezza	Non comune		
Esami diagnostici	Aumento dell'alanina amminotransferasi	Non comune		
	Aumento dell'aspartato amminotransferasi	Non comune		
	Aumento del calcio	Non comune		
	Aumento della creatinina	Non comune	Raro	Comune
	Aumento della creatinina fosfochinasi		Comune	
	Aumento del glucosio	Non comune		
	Diminuzione dell'ematocrito	Raro		
	Diminuzione dell'emoglobina	Raro		
	Aumento dei lipidi	Non comune		
	Diminuzione del potassio	Non comune		
	Aumento del potassio	Non comune		
	Aumento dell'urea	Non comune	Comune	Comune
	Aumento dell'azotemia	Raro		
	Aumento dell'acido urico	Raro		
	Aumento della gamma glutamiltransferasi	Non comune		
Aumento degli enzimi epatici		Comune		

<sup>1</sup> 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 segnalati singoli casi di rabdomiolisi in associazione temporale con l'assunzione di antagonisti 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 [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili informazioni specifiche sugli effetti o sul trattamento con sovradosaggio della combinazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide. Il paziente deve essere attentamente monitorato, e il trattamento deve essere sintomatico e di supporto. La gestione dipende dal tempo trascorso dall'ingestione e dalla gravità dei sintomi. Le misure suggerite includono induzione di emesi e/o lavanda gastrica. Il carbone attivo può essere utile nel trattamento del sovradosaggio. Devono essere controllati frequentemente elettroliti sierici e creatinina. In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina, e prontamente

reintegrato con sali e liquidi.

Le più probabili manifestazioni di sovradosaggio di olmesartan medoxomil sono l'ipotensione e la tachicardia; può verificarsi anche bradicardia. Il sovradosaggio con idroclorotiazide è associato a deplezione di elettroliti (ipopotassiemia, ipocloremia) e disidratazione causata da eccessiva diuresi. I segni e sintomi di sovradosaggio più comuni sono nausea e sonnolenza. L'ipopotassiemia può determinare spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi digitalici o di alcuni medicinali antiaritmici.

Non sono disponibili informazioni in merito alla dializzabilità di olmesartan o idroclorotiazide.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: diuretici e antagonisti del recettore dell'angiotensina II; codice ATC: C09DA08.

#### Meccanismo di azione/effetti farmacodinamici

Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS è una combinazione di un antagonista del recettore dell'angiotensina II, olmesartan medoxomil, e di un diuretico tiazidico, idroclorotiazide. La combinazione di queste due sostanze ha un effetto addizionale antipertensivo, che riduce la pressione del sangue maggiormente rispetto alle due componenti separate.

La dose giornaliera di Olmesartan medoxomil e Idroclorotiazide HCS genera un efficace e graduale riduzione nella pressione del sangue durante l'intervallo terapeutico di 24 ore.

Olmesartan medoxomil è efficace per via orale, selettivo per il recettore angiotensina II (tipo AT<sub>1</sub>).

L'angiotensina II è l'ormone vasoattivo principale del sistema renina-angiotensina-aldosterone e gioca un ruolo significativo nella fisiopatologia dell'ipertensione. Gli effetti dell'angiotensina II includono vasocostrizione, stimolazione della sintesi e del rilascio di aldosterone, stimolazione cardiaca e riassorbimento renale di sodio. Olmesartan blocca il vasocostrittore e gli effetti aldosterone-secernenti dell'angiotensina II, bloccando il suo legame al recettore AT<sub>1</sub> nei tessuti tra cui muscolatura liscia vascolare e ghiandola surrenale. L'azione di olmesartan è indipendente dalla sorgente o dalla via di sintesi dell'angiotensina II. L'antagonismo selettivo per i recettori dell'angiotensina II (AT<sub>1</sub>) determina in un aumento dei livelli plasmatici di renina e delle concentrazioni di angiotensina I e II, e una certa diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di aldosterone.

Nell'ipotensione, olmesartan medoxomil provoca una duratura e dose dipendente riduzione della pressione arteriosa. Non c'è stata alcuna evidenza di ipotensione da prima dose, di tachifilassi durante il trattamento a lungo termine, o effetto rebound dopo la sospensione della terapia.

La mono-somministrazione giornaliera di olmesartan medoxomil fornisce una riduzione effettiva e regolare della pressione arteriosa durante l'intervallo di dosaggio di 24 ore. Il dosaggio giornaliero ha provocato riduzioni simili della pressione sanguigna come due somministrazioni al giorno alla stessa dose giornaliera totale.

Con trattamento continuo, la massima riduzione della pressione sanguigna viene raggiunta in 8 settimane



dopo l'inizio della terapia, anche se una parte sostanziale degli effetti ipotensivi viene già osservato dopo 2 settimane di trattamento.

L'effetto di olmesartan sulla mortalità e morbilità non è ancora noto.

Lo studio Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) su 4447 pazienti con diabete tipo 2, normo-albuminuria e almeno un ulteriore fattore di rischio cardiovascolare, ha indagato se il trattamento con olmesartan potrebbe ritardare l'insorgenza della microalbuminuria. Durante la durata media di follow-up di 3,2 anni, i pazienti hanno ricevuto olmesartan o placebo in aggiunta ad altri agenti antipertensivi, ad eccezione di ACE-inibitori o ARBs.

Per l'endpoint primario, lo studio ha dimostrato una significativa riduzione del rischio nel tempo di insorgenza della microalbuminuria, a favore di olmesartan. Dopo adattamento per le differenze BP questa riduzione del rischio non era statisticamente significativa. L' 8,2% (178 su 2160) dei pazienti nel gruppo olmesartan e il 9,8% (210 su 2139) nel gruppo placebo ha sviluppato microalbuminuria.

Per gli endpoint secondari, gli 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 tassi simili per ictus non fatale (14 pazienti (0,6%) vs. 8 pazienti (0,4%)), non fatale infarto miocardico (17 pazienti (0,8%) vs 26 pazienti (1,2%)) e la mortalità non-cardiovascolare (11 pazienti (0,5%) vs 12 pazienti (0,5%)). La mortalità complessiva con olmesartan è stata numericamente aumentata (26 pazienti (1,2%) vs 15 pazienti (0,7%)), che è stata guidata soprattutto da un maggior numero di eventi cardiovascolari fatali.

Lo studio Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial (ORIENT) ha studiato gli effetti di olmesartan sugli esiti renali e cardiovascolari in 577 pazienti diabetici randomizzati giapponesi e cinesi con diabete di tipo 2 conclamato. Durante un follow-up mediano di 3,1 anni, i pazienti hanno ricevuto olmesartan o placebo in aggiunta ad altri antipertensivi, compresi gli ACE-inibitori.

L'endpoint composito primario (tempo al primo evento del raddoppio della creatinina sierica, malattia renale allo stadio terminale, per tutte le cause 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 composito cardiovascolare secondario si è verificato in 40 pazienti trattati con olmesartan (14,2%) e 53 pazienti trattati con placebo (18,7%). Questo endpoint cardiovascolare composito comprendeva: morte cardiovascolare in 10 (3,5%) pazienti trattati con olmesartan rispetto al 3 (1,1%) trattati con placebo, la mortalità generale 19 (6,7%) contro il 20 (7,0%), ictus non fatale 8 (2,8%) rispetto a 11 (3,9%) e non fatale infarto miocardico 3 (1,1%) rispetto al 7 (2,5%), rispettivamente.

**Idroclorotiazide** è un diuretico tiazidico. Il meccanismo di effetto antipertensivo non è del tutto noto.

I tiazidici influenzano i meccanismi tubulari renali del riassorbimento di elettroliti, aumentando direttamente l'escrezione di sodio e cloruro in quantità approssimativamente equivalenti. L'azione diuretica di idroclorotiazide riduce il volume plasmatico, aumenta l'attività della renina plasmatica e aumenta la secrezione di aldosterone, con conseguente incremento del potassio urinario e perdita di bicarbonato, e riduce il potassio sierico. Il legame renina-aldosterone è mediato da angiotensina II e quindi la co-somministrazione di un antagonista del recettore dell'angiotensina II tende a invertire la perdita di potassio associata a diuretici tiazidici. Con idroclorotiazide, la diuresi ha inizio a circa 2 ore e l'effetto di picco si verifica circa 4 ore dopo la somministrazione, mentre l'azione persiste per circa 6-12 ore.

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

Efficacia e sicurezza clinica

L'associazione di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide produce una riduzione additive nella pressione del sangue che generalmente aumenta con la dose di ogni componente.

In studi controllati con placebo, la somministrazione delle combinazioni 20 mg/12,5 mg e 20 mg/25 mg di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide ha determinato riduzioni della pressione arteriosa sistolica/diastolica rispetto al placebo, rispettivamente di 12/7 mmHg e 16/9 mmHg.

La somministrazione di 12,5 mg e 25 mg di idroclorotiazide in pazienti non adeguatamente controllati da olmesartan medoxomil 20 mg in monoterapia ha dato ulteriori riduzioni in 24 ore sulla pressione sistolica/diastolica, misurata nel monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa, rispettivamente di 7/5 mmHg e 12/7 mmHg, in confronto alla monoterapia basale con olmesartan medoxomil. Le ulteriori riduzioni medie della pressione sistolica/diastolica a valle rispetto al basale, misurata convenzionalmente, sono risultate rispettivamente 11/10 mmHg e 16/11 mmHg.

L'efficacia della terapia combinata di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide è stata mantenuta nella terapia a lungo termine (un anno). L'interruzione della terapia con olmesartan medoxomil, con o senza la terapia concomitante con idroclorotiazide, non ha determinato un effetto rebound sull'ipertensione.

La combinazione fissa di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide 40 mg/12,5 mg e 40 mg/25 mg è stata studiata in tre studi clinici che includevano 1482 pazienti ipertesi.

Uno studio a doppio cieco con ipertensione essenziale ha valutato l'efficacia della combinazione di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide 40 mg/12,5 mg in confronto alla monoterapia con 40 mg di olmesartan medoxomil utilizzando come parametro di efficacia primario la pressione diastolica media in posizione seduta. La pressione sistolica/diastolica è stata ridotta di 31,9/18,9 mmHg nel gruppo trattato con la combinazione in confronto a 26,5/15,8 nel gruppo trattato con la monoterapia ( $p < 0.0001$ ) dopo 8 settimane di trattamento.

In una seconda fase di questo studio in doppio cieco, ma non controllato, l'aumento della titolazione dei pazienti che non hanno risposto alla monoterapia con olmesartan 40 mg, la combinazione fissa di olmesartan e idroclorotiazide 40 mg/12,5 mg, così come la combinazione fissa di olmesartan e idroclorotiazide 40 mg/12,5 mg e la combinazione fissa di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide 40 mg/25 mg ha comportato una riduzione più rilevante della pressione sanguigna sistolica/diastolica, confermando in tal modo che l'incremento del dosaggio è un metodo clinicamente significativo per migliorare il controllo della pressione del sangue.

Un secondo studio a doppio cieco randomizzato, controllato con placebo ha valutato l'efficacia dell'aggiunta di idroclorotiazide al trattamento dei pazienti non adeguatamente controllati dopo 8 settimane di trattamento con la monoterapia di 40 mg di olmesartan medoxomil.

I pazienti hanno continuato con olmesartan medoxomil 40 mg in monoterapia o hanno ricevuto ulteriore idroclorotiazide 12,5 mg o 25 mg, rispettivamente, per altre 8 settimane. Un quarto gruppo è stato randomizzato a ricevere la combinazione fissa di olmesartan e idroclorotiazide 20 mg/12,5 mg.

Con l'aggiunta di idroclorotiazide 12,5 mg o 25 mg è stata ottenuta una maggiore riduzione della pressione

sistolica/diastolica di 5,2/3,4 mmHg ( $p < 0.0001$ ) e 7,4/5,3 mmHg ( $p < 0.0001$ ) rispettivamente in confronto alla terapia con olmesartan medoxomil 40 mg da solo.

Un confronto tra i pazienti trattati con la combinazione fissa di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide 20 mg/12,5 mg e pazienti trattati con 40 mg/12,5 mg ha evidenziato una differenza statisticamente significativa nella riduzione della pressione arteriosa sistolica di 2,6 mmHg a favore della combinazione con dose più elevata ( $p = 0,0255$ ) mentre per la riduzione della pressione diastolica è stata osservata una differenza di 0,9 mmHg. Il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa (MAPA) sulla base dei cambiamenti medi nelle 24 ore, i dati di pressione diastolica e di pressione arteriosa sistolica di giorno e di notte hanno confermato i risultati delle misure di pressione sanguigna convenzionali.

Un altro studio in doppio cieco randomizzato ha confrontato l'efficacia del trattamento di combinazione con la combinazione fissa di olmesartan medoxomile idroclorotiazide 20 mg/25 mg e la combinazione fissa di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide 40 mg/25 mg in pazienti con pressione arteriosa non adeguatamente controllata dopo 8 settimane di trattamento con olmesartan 40 mg.

Dopo 8 settimane di terapia in combinazione la pressione sanguigna diastolica/sistolica è stata significativamente ridotta rispetto al basale nel gruppo in terapia con combinazione fissa di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide 20 mg/25 mg da 17,1 / 10,5 mmHg e nel gruppo nella terapia in combinazione fissa di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide 40 mg/25 mg a 17,4 / 11,2 mmHg. La differenza tra i due gruppi di trattamento non era statisticamente significativa quando è stata utilizzata la misurazione convenzionale della pressione arteriosa, ciò potrebbe essere spiegato dal noto effetto dose-risposta degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, come olmesartan medoxomil.

Tuttavia, una differenza clinicamente significativa e statisticamente significativa in favore delle combinazioni fisse di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide 40 mg/25 mg rispetto alle combinazioni fisse di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide 20 mg/25 mg è stata osservata nella media delle 24 ore, della pressione arteriosa sistolica e diastolica sia diurna che notturna del MAPA.

L'effetto antipertensivo della combinazione fissa di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide era simile, indipendentemente dall'età, dal sesso o dal livello di diabete.

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

Due grandi studi randomizzati 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 in combinazione di un ACE inibitore con un bloccante del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto su pazienti con una storia di malattia cardiovascolare e cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 accompagnato da un evidente danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio su pazienti con diabete mellito di tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno mostrato effetti benefici su esiti renali e/o cardiovascolari e sulla mortalità, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, insufficienza renale acuta e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Date le loro proprietà farmacodinamiche simili, questi risultati sono rilevanti anche per altri ACE inibitori e i bloccanti del recettore dell'angiotensina II.

Gli ACE inibitori e i bloccanti del recettore dell'angiotensina II non devono pertanto essere utilizzati in concomitanza nei 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 dell'aggiunta di aliskiren ad una terapia standard con un ACE inibitore o un bloccante del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia

cronica renale, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumento del rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus erano entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati segnalati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

#### Cancro cutaneo non melanoma:

Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa  $\geq 50.000$  mg) è stato associato a un OR (odds ratio) adattato 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 adattato 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:

Olmesartan medoxomil è un profarmaco. Esso viene rapidamente convertito nel metabolita farmacologicamente attivo, olmesartan, da parte delle esterasi nella mucosa intestinale e nel sangue portale durante l'assorbimento dal tratto gastrointestinale. Non è stato rilevato olmesartan medoxomil integro o la catena laterale intatta di medoxomil nel plasma o negli escrementi. La biodisponibilità assoluta media di olmesartan da una formulazione in compresse è stata del 25,6%.

Il picco medio di concentrazione plasmatica ( $C_{max}$ ) di olmesartan è stato raggiunto entro circa 2 ore dopo dosaggio orale con olmesartan medoxomil, e la concentrazione plasmatica di olmesartan è aumentata approssimativamente in modo lineare con un aumento della dose singola orale fino a circa 80 mg.

Il cibo ha avuto un effetto minimo sulla biodisponibilità di olmesartan e pertanto olmesartan medoxomil può essere somministrato con o senza cibo.

Non sono state osservate differenze rilevanti nella farmacocinetica dell'olmesartan correlate al genere.

Olmesartan è fortemente legato alle proteine plasmatiche (99,7%), ma le potenziali interazioni di spostamento del legame clinicamente significativo con le proteine tra olmesartan e altri farmaci somministrati in concomitanza e fortemente legati è bassa (come confermato dalla mancanza di un'interazione clinicamente significativa tra olmesartan e warfarin). Il legame di olmesartan con le cellule del sangue è trascurabile. Il volume medio di distribuzione dopo somministrazione per via endovenosa è basso (16-29 l).

#### Idroclorotiazide:

A seguito di somministrazione orale della combinazione di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide, il tempo medio del picco di concentrazioni di idroclorotiazide è stato di 1,5 fino a 2 due ore dopo il trattamento. L'idroclorotiazide si lega per il 60% alle proteine plasmatiche ed il volume di distribuzione apparente è 0,83 – 1,14 l/kg.

### **Biotrasformazione ed eliminazione**

#### Olmesartan medoxomil:

La clearance plasmatica totale era tipicamente 1,3 l / h (CV, 19%) ed è stata relativamente lenta rispetto al flusso sanguigno epatico (circa 90 l / h). A seguito di una singola dose orale di <sup>14</sup>C-marcato olmesartan, il 10 - 16% della radioattività somministrata è stata escreta nelle urine (la grande maggioranza entro 24 ore dalla somministrazione) e il resto della radioattività riscontrata è stata escreta con le feci. Sulla base della disponibilità sistemica del 25,6%, si può calcolare che l'olmesartan assorbito viene controllato da entrambi escrezione renale (circa 40%) ed escrezione epatobiliare (circa 60%). Tutta la radioattività riscontrata è stata identificata come olmesartan. Non è stato rilevato nessun altro metabolita significativo. Il riciclo enteroepatico di olmesartan è minimo. Dal momento che una grande percentuale di olmesartan è escreta per via biliare, è controindicato l'uso in pazienti con ostruzione biliare (vedere paragrafo 4.3).

L'emivita terminale di eliminazione di olmesartan varia tra 10 e 15 ore dopo dosaggi orali multipli. Lo steady state è stato raggiunto dopo le prime poche dosi e non è risultato evidente nessun ulteriore accumulo dopo 14 giorni di dosi ripetute. La clearance renale è stata approssimativamente di 0,5 – 0,7 l/h è risultata indipendente dalla dose.

#### Idroclorotiazide:

Idroclorotiazide non è metabolizzata nell'uomo e viene escreta quasi interamente in forma non modificata nell'urina.

Circa il 60% della dose orale viene eliminata come forma non modificata entro 48 ore. La clearance renale è di circa 250 – 300 ml/min. L'emivita terminale di eliminazione di idroclorotiazide è di 10 – 15 ore.

#### La combinazione di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide

La disponibilità sistemica di idroclorotiazide è ridotta di circa il 20% quando co-somministrato con olmesartan medoxomil, ma questa modesta diminuzione non ha alcuna rilevanza clinica. La cinetica di olmesartan non è influenzata dalla co-somministrazione con idroclorotiazide.

### **Farmacocinetica in gruppi speciali di pazienti.**

#### *Anziani (al di sopra dei 65 anni di età e oltre):*

Nei pazienti ipertesi, l'AUC allo steady state era aumentata di circa il 35% negli anziani (65 – 75 anni) e di circa il 44% nelle persone più anziane ( $\geq 75$  anni) in confronto con gruppi di pazienti di età inferiore (vedere paragrafo 4.2).

Dati limitati hanno suggerito che la clearance sistemica dell'idroclorotiazide è ridotta negli anziani sia sani che ipertesi in confronto a giovani volontari sani.

#### *Compromissione renale:*

Nei pazienti con compromissione renale, l'AUC allo steady state è aumentata del 62%, 82% e del 179% nei pazienti con insufficienza renale lieve, moderata e grave, rispettivamente, in confronto ai controlli sani (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.4).

La massima dose di olmesartan medoxomil nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina di 30 – 60 ml/min) è 20 mg di olmesartan medoxomil una volta al giorno. Non è

raccomandato l'uso di olmesartan medoxomil nell'insufficienza renale grave (clearance della creatinina di < 30 ml/min).

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

#### *Compromissione epatica:*

Dopo somministrazione singola per via orale, i valori di AUC di olmesartan erano rispettivamente il 6% e il 65% più alti nei pazienti con compromissione epatica lieve e moderata, rispetto ai loro corrispondenti controlli sani. La frazione non legata di olmesartan dopo 2 ore la somministrazione in soggetti sani, nei pazienti con compromissione epatica lieve e nei pazienti con insufficienza epatica moderata era rispettivamente 0,26%, 0,34% e 0,41%.

A seguito di somministrazione ripetuta nei pazienti con compromissione epatica moderata, l'AUC media di olmesartan è risultata ancora superiore di circa il 65% rispetto ai controlli sani corrispondenti. La media dei valori di C<sub>max</sub> di olmesartan sono risultati simili nei soggetti con compromissione epatica e in quelli sani.

Nei pazienti con compromissione epatica grave, è raccomandata una dose iniziale di 10 mg di olmesartan medoxomil una volta al giorno e la dose massima non deve superare i 20 mg al giorno.

L'olmesartan medoxomil non è stato valutato nei pazienti con compromissione epatica grave (vedere paragrafi 4.2, 4.3, 4.4).

L'insufficienza epatica non influenza significativamente la farmacocinetica dell'idroclorotiazide.

### **Interazione farmacologica**

#### *Colesevelam agente sequestrante degli acidi biliari:*

La somministrazione concomitante di 40 mg di olmesartan e 3750 mg di colesevelam cloridrato in soggetti sani ha comportato la riduzione del 28% nella C<sub>max</sub> e la riduzione del 39% della AUC di olmesartan. Effetti minori di riduzione, 4% e 15%, rispettivamente nella C<sub>max</sub> e nella 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% a prescindere dal fatto che fosse somministrato in concomitanza o 4 ore prima di colesevelam cloridrato (vedere paragrafo 4.5).

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

La tossicità potenziale dell'associazione di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide è stata valutata in studi di tossicità orale a dose ripetuta per più di sei mesi nei ratti e nei cani.

Per quanto riguarda ciascuna delle singole sostanze e altri farmaci di questa classe, il principale organo bersaglio della tossicità della combinazione era il rene. La combinazione di olmesartan medoxomil/idroclorotiazide ha indotto cambiamenti della funzionalità renale (incrementi di azoto ureico nel siero e della creatinina sierica). Alti dosaggi hanno causato la degenerazione tubulare e la rigenerazione dei reni di ratti e cani, probabilmente attraverso un cambiamento nell'emodinamica renale (ridotta perfusione renale derivante da ipotensione con ipossia tubolare e degenerazione delle cellule tubulari). Inoltre, olmesartan medoxomil/idroclorotiazide ha causato una diminuzione dei parametri delle cellule del sangue (eritrociti, emoglobina ed ematocrito) e una riduzione del peso cuore nei ratti.

Questi effetti sono stati osservati anche per altri antagonisti del recettore AT1 e per gli ACE inibitori e sembra che siano state indotte dall'azione farmacologica di alti dosaggi di olmesartan medoxomil e sembra che non siano rilevanti per l'uomo alle dosi terapeutiche raccomandate.

Gli studi di genotossicità condotti utilizzando la combinazione di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide,

nonché i singoli componenti non hanno mostrato alcun segno di una attività genotossica clinicamente rilevante.

Il potenziale cancerogeno della combinazione di olmesartan medoxomil e idroclorotiazide non è stata indagata in quanto non vi era alcuna evidenza di effetti cancerogeni rilevanti per i due componenti individuali in condizioni di uso clinico.

Non vi sono evidenze di teratogenicità nei topi o nei ratti trattati con l'associazione olmesartan medoxomil/idroclorotiazide. Come previsto da questa classe di medicinali, nei ratti è stata osservata tossicità fetale, come evidenziato da una significativa riduzione del peso corporeo fetale, quando trattati con olmesartan medoxomil/idroclorotiazide durante la gestazione (vedere paragrafi 4.3, 4.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina

Magnesio stearato

Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione

#### Rivestimento della compressa:

Titanio diossido

Talco

Alcol polivinilico

Macrogol 3000

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blisters (OPA/Al/ PVC foglio, foglio Al): 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 e 100 compresse rivestite con film in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Non ci sono precauzioni particolari.

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**

HCS bvba, H Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, Belgio

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

AIC n. 044232217 - "40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232229 - "40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232231 - "40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232243 - "40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232256 - "40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232268 - "40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232270 - "40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232282 - "40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232294 - "40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232306 - "40 mg/12,5 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232318 - "40 mg/25 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232320 - "40 mg/25 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232332 - "40 mg/25 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232344 - "40 mg/25 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232357 - "40 mg/25 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232369 - "40 mg/25 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232371 - "40 mg/25 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232383 - "40 mg/25 mg compresse rivestite con film" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232395 - "40 mg/25 mg compresse rivestite con film" 98 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044232407 - "40 mg/25 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

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

Data della prima autorizzazione: 18/02/2017

Data del rinnovo più recente:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**